

# Molecular Markers and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation

Wenyan Zhang, Shusen Zheng

Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Department of Surgery, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang  
Email: shusenzheng@zju.edu.cn

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2019; accepted: Mar. 5<sup>th</sup>, 2019; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

Liver transplantation is a potentially curative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). But, the recurrence of HCC after transplantation has seriously affected the treatment effect. Despite stringent selection criteria, recurrence occurs in a high proportion of patients transplanted for HCC. With the development of molecular biology, there are more and more molecular markers related to the recurrence after liver transplantation. In this review, we focus on the tumor markers and inflammatory markers. Tumor markers mainly include Alpha-fetoprotein (AFP), Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP), etc. Inflammatory markers include C-reactive protein (CRP), Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and Platelet lymphocyte ratio (PLR), etc. However, taking into account the limitations of these markers, multicenter prospective studies are essential to find a better combination of molecular markers, which means better prediction of recurrence and better transplant treatment effect.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Liver Transplantation, Recurrence, Molecular Markers, Review

---

## 肝癌移植术后复发相关标志物的研究进展

章文燕, 郑树森

浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科, 浙江 杭州  
Email: shusenzheng@zju.edu.cn

收稿日期: 2019年2月21日; 录用日期: 2019年3月5日; 发布日期: 2019年3月14日

## 摘要

肝移植是治疗肝细胞肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的重要方法, 但移植后的HCC复发影响了治疗效果, 尽管有严格的纳入标准, 但移植术后仍有较高的复发率。随着分子生物学的发展, HCC移植术后复发相关的分子标志物被不断提出并进行分析研究。在这篇综述中, 我们重点关注肿瘤标志物和炎症标志物与HCC移植术后的相关性。HCC相关的肿瘤标志物主要有甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)、脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原(Des-gamma-carboxyprothrombin, DCP)等, 相关的炎症标志物主要有C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞淋巴细胞比值(Neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(Platelet lymphocyte ratio, PLR)等。但这些标志物都存在一定的缺陷, 希望能通过更多的多中心的前瞻性研究, 找着更好的分子标志物组合, 从而更好地预测移植后复发, 以希望获得更好的移植效果。

## 关键词

肝细胞肝癌, 肝移植, 复发, 分子标志物, 综述

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 也是死亡率极高的全球疾病[1]。据最新的国家癌症中心统计数据显示[2], 我国 2015 年原发性肝癌发病率高达 26.92/10 万, 死亡率为 23.72/10 万, 是我国第 4 常见恶性肿瘤, 位居我国恶性肿瘤死亡病因第 2 位, 严重威胁我国人民的生命和健康。病理学上, 原发性肝癌主要可以分为肝细胞肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC)和混合型, 其中 HCC 占到 85%~90%以上[3]。由于这三种病理类型在发病机制、临床表现及治疗等方面差异较大, 因此, 本文中主要讨论发病率最高的 HCC。

在我国, 大部分 HCC 患者合并有乙型病毒性肝炎导致的肝硬化, 这部分患者的手术切除率往往不是很理想, 肝移植是根治 HCC 的有效方法, 特别是对失代偿期肝硬化且不适合手术切除的小肝癌患者[3][4]。肝移植不仅可以完整切除 HCC, 同时还可以去除肝硬化组织, 恢复正常的肝脏功能。HCC 患者肝移植后的 5 年生存率可达 50%~81% [5][6][7][8][9], 而根治性肝切除术后 5 年生存率仅为 25%~50% [5][10][11], 肝移植在 HCC 的治疗中的重要性不言而喻。然而 HCC 患者移植术后复发问题仍然困扰着所有进行肝移植的患者以及肝移植治疗团队。

尽管有严格的纳入标准, 但 HCC 患者进行肝移植后的复发率高达 6%~18.3% [12][13][14], 也有数据称不同中心 HCC 肝移植术后 5 年 HCC 复发率可达 20.0%~57.8% [15], HCC 复发多见于肺、骨和腹部淋巴结, 肝外复发约占 50%~70% [16], 肝内复发比例约为 30% [17], 且多在移植后 2 年内复发。众所周知, 肝移植后肿瘤复发明显减低了移植后生存率, 及早发现和治疗移植后 HCC 复发显得十分重要。因此, 一方面, 移植后肝癌复发治疗受到极大关注, 主要治疗方法包括免疫治疗, 靶向药物治疗, 手术再次切除, 经动脉化疗栓塞术(Trans-arterial chemoembolization, TACE), 射频消融术(Radiofrequency ablation, RFA), 立体定向放射治疗术(Stereotactic body radiation therapy, SBRT)等[12]。另一方面, 国内外学者均希

望提出更有效实用的预测模型, 更合理地筛选患者进行肝移植, 其中分子标志物是重要研究内容之一。目前已有多种分子标志物被用于 HCC 患者移植后复发的预测, 包括肿瘤标志物, 炎症标志物, 各种蛋白(如血管内皮生长因子, VEGF), 病毒及载量(如乙肝病毒, HBV), 基因(如 P53 基因), 液体活检(包括循环肿瘤细胞和无细胞 DNA), 循环 RNA 等。本综述将重点阐述 HCC 肝移植患者纳入标准及术后复发相关肿瘤标志物和炎症标志物的研究进展。

## 2. 常用的 HCC 肝移植患者纳入标准

为了更合理地利用供肝资源, 降低肝移植术后 HCC 复发率, 提高 HCC 患者的长期生存率, 各大移植中心都严格掌握 HCC 肝移植的适应征。米兰标准[18], USCF 标准[19]和杭州标准[20]是最常用的三种 HCC 肝移植患者纳入标准。此外, 2000 年 Pittsburgh 等人改良了 TNM 分期标准[21], 2007 年德国学者提出 Berlin 标准[22], 2007 年日本学者提出东京 5-5 标准[23], 2008 年韩国学者提出 Asan 标准[24], 2009 年 Mazzaferro 等人提出了最多 7 个(Up-to-seven)标准[25]等。而在国内, 除了杭州标准外, 还有 2009 年樊嘉院士团队提出复旦标准[26]和 2009 年严律南教授团队提出的成都标准[27]等。

### 2.1. 米兰标准

米兰标准[18]由意大利的 Mazzaferro 等人在 1996 年提出, 这是最早提出的 HCC 患者进行肝移植的标准, 也是目前使用最为广泛的患者纳入标准[28], 1998 年起, 美国联合网络器官共享(UNOS)将米兰标准作为主要选择标准。米兰标准的主要内容为: ① 单个肿瘤直径  $\leq 5$  cm 或者多发肿瘤不超过 3 个且最大直径  $\leq 3$  cm; ② 没有主要血管侵犯, 没有淋巴结或肝外转移。该标准大大提高了 HCC 肝移植的术后生存率, Mazzaferro 等报道的 48 名患者的术后 4 年生存率和无瘤生存率分别为 85%和 92% [18]。随后多个中心的研究也提示符合米兰标准的 HCC 患者肝移植后具有良好的预后, 5 年生存率可以高达 75%~80% [9] [28] [29]。

然而, 通过临床实践及总结分析, 许多学者认为米兰标准存在局限性, 一方面, 米兰标准对肿瘤的大小限制过于严苛, 许多需要进行肝移植的患者被排除在外, 而临床实践证明, 这些不符合米兰标准的患者进行肝移植后仍可以获得令人满意的预后[30] [31] [32]。另一方面, 米兰标准未考虑肿瘤的生物学特征: 如组织病理学分级和血清 AFP 指标等。近年来, 越来越多的国际肝移植中心对米兰标准及超过米兰标准的肝移植进行了进一步研究, 其中就包括 USCF 标准和杭州标准的提出。

### 2.2. UCSF 标准

2002 年加州大学旧金山分校的研究人员提出了 UCSF 标准, 将 HCC 肝移植的适应征适当放宽: ① 单个肿瘤, 直径  $\leq 6.5$  cm, 或肿瘤数目  $\leq 3$  个, 直径最大  $\leq 4.5$  cm 且肿瘤直径之和  $\leq 8$  cm。② 没有主要血管侵犯或肝外转移。Yao 等人报道[19], 米兰标准和 USCF 标准的 HCC 肝移植患者的 5 年生存率差异没有统计学意义, 而且超过 UCSF 标准的 HCC 患者移植后 5 年生存率显著降低。USCF 标准明显扩大了 HCC 肝移植受体范围, 而且不影响其总体生存率。我国国家卫计委新发布的原发性肝癌诊疗规范(2017 版)提出现阶段肝癌肝移植推荐使用 UCSF 标准[3]。与米兰标准相同的是, USCF 也未关注肿瘤的病理学特征或肿瘤标志物等因素。

### 2.3. 杭州标准

HCC 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 位居死亡病因第 2 位。使用国际标准选择肝移植受体, 将使许多 HCC 患者失去肝移植机会, 因此建立新的 HCC 肝移植受体纳入标准势在必行。2008 年, 郑树森院士团队提出了 HCC 肝移植的杭州标准[20]: ① 肿瘤没有主要血管侵犯和肝外转移。② 所有肿瘤结节直径

之和  $\leq 8$  cm, 或所有肿瘤结节直径之和  $> 8$  cm, 但是满足术前 AFP(血清甲胎蛋白)水平  $< 400$  ng/mL, 且组织学分级为高、中分化。杭州标准不仅在肿瘤大小限制上超越了米兰标准和 UCSF 标准, 而且首次引入了 HCC 的组织病理学分级和血清 AFP 指标, 研究结果显示杭州标准和 UCSF 标准的 HCC 肝移植患者的术后生存率和无瘤生存率差异无统计学意义, 但杭州标准的入组 HCC 患者例数增加了 37.5%, 安全地扩大了 HCC 肝移植的受体池。Chen 等人研究表明[33], 杭州标准的 1 年、5 年生存率分别为 92.3%、80.8%, 1 年、5 年无瘤生存率分别为 92.3%、76.1%。该研究结果发表后得到了移植界的肯定, 杭州的标准也适用于其他国家和地区[34] [35] [36]。

### 3. HCC 复发相关肿瘤标志物

#### 3.1. 甲胎蛋白(Alpha-Fetoprotein, AFP)

甲胎蛋白 AFP 是一种大小为 67 kDa 的糖蛋白, 主要由胎儿肝细胞及卵黄囊合成, 在正常成人血清中含量极低, 它可以反映 HCC 的肿瘤分化和血管浸润情况, 已被广泛应用于 HCC 肝移植患者的筛选, 最典型的就是杭州标准。此外法国学者提出的 AFP 模型[37]主要基于肿瘤形态学数据和 AFP 数据, 在米兰标准内, AFP  $> 1000$  ng/mL 其复发风险将明显提高(37.7% vs 13.3%); 另一方面, 超过米兰标准, 但 AFP 小于 100 ng/mL 的患者其 5 年复发率仅为 14.4%。该模型被成功应用于法国肝脏分配。另一项研究报告显示总肿瘤体积  $\leq 115$  cm<sup>3</sup> 和移植后 AFP  $\leq 400$  ng/mL 提示低移植后 HCC 复发风险[38], 且进行了多中心前瞻性的验证[39]。

尽管 AFP 已经被证明是一种有用的肿瘤标志物, 但其最佳临界值尚未达成共识, 如上述提到的杭州标准的 400 ng/mL、AFP 模型的 1000 ng/mL、日本学者提出的 500 ng/mL [32]等。此外, AFP 的动态变化能更好反映肿瘤生物学行为变化。如果患者术前的每月 AFP 增加值  $> 50$  ng/mL [40], 或者每天 AFP 增加值  $> 0.1$  ng/mL [41], 这些都可能意味着移植预后不佳。

但 AFP 也存在不足之处, 约 80% 的小 HCC ( $< 2$  cm) 患者的 AFP 在正常范围内[42], 另一方面, 慢性肝病患者的 AFP 也会有不同程度升高[43], 在一些神经退行性疾病中也已描述了 AFP 水平的增加[44]。而且 AFP 升高常意味着 HCC 预后不佳, 目前, 美国肝病研究协会(AASLD) [45]、欧洲肝脏研究协会(EASL) [46]、美国国家综合癌症网络(NCCN) [47]等均已不再推荐 AFP 作为 HCC 筛查指标。因此, 有学者提出使用 AFP 异质体——AFP-L3 作为新的肿瘤标志物, 它被认为是低 AFP 水平患者的 HCC 高度特异性标志物, 可以更好预测低 AFP 水平患者的移植术后复发情况[48], 这个新的肿瘤标志物需要更多的研究。

#### 3.2. 脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原(Des-Gamma-Carboxyprothrombin, DCP)

Des- $\gamma$ -羧基凝血酶原 DCP, 也称为维生素 K 缺乏或拮抗剂-II 诱导产生的蛋白(PIVKA-II), 是由肝脏产生的无功能的凝血酶原形式。正常肝脏中通过维生素 K 依赖性羧化酶的催化作用将凝血酶原 N-末端部分中的谷氨酸残基完全羧化, 从而向外周血分泌正常的凝血酶原。而在异常肝细胞中, 由于不存在产生这种羧化的维生素 K 依赖性羧化酶, 因此会分泌异常凝血酶原, 即 DCP。DCP 阳性已被证实与 HCC 的恶性程度相关, DCP 阳性的 HCC 患者的肝内转移和门静脉浸润发生的概率明显增加[49], 也更容易术后复发[50]。

日本学者提出了基于 DCP 的活体肝移植患者纳入标准——京都标准[51], 该标准要求肿瘤数目  $\leq 10$  个, 肿瘤直径  $\leq 5$  cm, DCP  $\leq 400$  mAU/mL, 符合京都标准但不符合米兰标准的患者也能取得令人满意的生存期和无瘤生存率。

但 DCP 更常联合 AFP 用于 HCC 肝移植术后复发的预测, AP200 [52]标准认为 AFP  $\leq 200$  ng/mL 和 DCP  $\leq 200$  AU/mol 可提示患者术后复发风险低, Kim 等人[53]回顾性分析了 77 例复发的病例, 认为肿瘤

大小  $> 5$  cm, AFP  $> 150$  ng/mL, DCP  $> 100$  maug/mol 是 HCC 肝移植术后复发的独立危险因素。但就目前的相关研究而言, DCP 更多应用于活体肝移植, 而 DCD(公民逝世后器官捐献)肝移植较少。

### 3.3. 其他肿瘤标志物

除了上述提到的 AFP、AFP-L3 和 DCP,  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)、糖链抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原 (CEA)等也是 HCC 相关的肿瘤标志物[54] [55], 但它们在 HCC 肝移植中的作用研究较少, 目前它们对移植术后 HCC 复发的预测作用尚不明确。

## 4. 炎症标志物

### 4.1. C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)

CRP 作为急性和慢性炎症的标志物已经获得了显著的临床价值, 它由肝细胞合成, 且受到白介素-1 和白介素-6 的调节, 它对感染, 损伤或恶性肿瘤等都有反应。人们越来越关注 CRP 在预测恶性肿瘤中的作用[56] [57], CRP 被广泛用于 HCC 复发转移等相关研究, 也被用于移植术后复发的预测。移植术前和术后的 CRP 水平均具有预测功能, 是一种有价值的标志物。An 等人[58]在 2012 年报道了一项 85 名接受肝移植的 HCC 患者(绝大多数是接受活体肝移植)的研究, 所有患者均具有可用的移植前 CRP 水平, 相关分析表明  $CRP \geq 1$  mg/dL 是患者死亡和肿瘤复发的重要独立危险因素。有趣的是, 术前 CRP 与移植后的生存率和无瘤生存率之间的相关性仅限于米兰标准以外的患者, 换句话说, 更高风险的人群需要更详细的风险分层, 从而得到更安全的移植。

与术前 CRP 相似, 移植术后的 CRP 也具有预测预后价值。Kornberg 等人[59]回顾性分析了 106 例 HCC 肝移植受者, 指出术后早期 CRP 峰值是肝移植术后复发的重要指标, 术后早期 CRP 峰值( $>3.5$  mg/dL)的术后复发率为 48.7%, 而术后早期 CRP 峰值  $\leq 3.5$  mg/dL 的复发率仅为 7.8%, 同样的, 这对米兰标准以外的患者意义更大。

### 4.2. 中性粒细胞淋巴细胞比值(Neutrophil Lymphocyte Ratio, NLR)

中性粒细胞淋巴细胞比值是指外周血中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 已经被证实在多种恶性肿瘤预后预测中扮演重要作用。升高的 NLR 意味着炎症或外周淋巴细胞减少导致的中性白细胞增多, 这两者都与恶性肿瘤的不良预后有关。Halazun 等人[60]首次将 NLR 与肝癌联系起来, 分析了接受结直肠癌肝转移切除术的患者, 并指出 NLR 升高与复发和死亡风险增加有关。

NLR 在肝癌肝移植患者中已被广泛研究, Halazun 等人[61]首先将 NLR 应用于肝癌肝移植患者, 在 150 例肝癌肝移植患者中, 有 13 例患者 NLR 升高( $\geq 5$ ), 其中 62% HCC 复发, 且 5 年生存率(28% vs 64%)和 5 年无瘤生存率(25% vs 75%)明显更差。另一项针对 152 例活体肝癌肝移植的研究指出 NLR 升高使肝细胞肝癌复发可能性增加 7 倍, 并且在该队列中 NLR 比 AFP 更具预测性[62]。另一项针对涉及 865 例患者的大型研究指出, 随着 NLR 增加每个对数单位, HCC 复发的风险几乎翻了一番[7]。NLR 已被认定为移植后 HCC 复发的独立危险因素, Najjar 等人[63]系统评价分析显示升高的 NLR 与移植后无瘤生存期相关。但关于 NLR 的最佳临界值尚未有定论, 不同文献的临界值范围从 2.6 到 6 不等, Xu 等人[64]分析后建议将 NLR 最佳临界值指定为 4。

### 4.3. 血小板淋巴细胞比值(Platelet Lymphocyte Ratio, PLR)

血小板淋巴细胞比值是指外周血小板与淋巴细胞的比值, PLR 对移植后 HCC 预后的意义研究不如 NLR 广泛。升高的 PLR 通常意味着更大的肿瘤大小, 多发性肿瘤和血管侵犯[65]。2012 年, Pinato 等人

首先将 PLR 应用于评估 HCC 患者移植预后评估, 且分析得出 PLR 与 NLR 预测效果相当[66]。一项 Meta 分析[67]指出高 PLR 与患者的术后 HCC 复发显著增加相关, 但这项分析仅包括 5 项研究, 899 名患者, 且具有中等异质性。Han 等人[68]也发现 PLR 与 HCC 移植后复发相关, 但该研究支持血小板绝对计数与 HCC 移植后复发相关性更高。也有文章指出 PLR 未能预测符合米兰标准的患者的 HCC 复发[69]。虽然与 NLR 一样, PLR 很容易获得, 但其重要性有待研究, 所以目前不推荐这项炎症标志物的广泛使用。

## 5. 总结与展望

尽管米兰标准等提出已经明显延长了 HCC 患者移植后的生存期, 但移植后 HCC 复发仍明显影响患者术后生存率和生存质量。延伸和拓展米兰标准并结合相关分子标志物可以更安全地扩展移植受体范围, 同时可以更好地预测移植后 HCC 复发, 杭州标准就是一个典型的成功案例。本综述重点关注肿瘤标志物和炎症标志物与 HCC 移植术后的相关性, 肿瘤标志物(包括 AFP、DCP 等)和炎症标志物(包括 CRP、NLR、PLR 等)均可以作为预测移植后 HCC 复发的分子标志物, 但除 AFP 外, 大部分标志物均未成功应用于临床。由于肿瘤的个体差异性较大, 因此更多分子标志物组合使用可能更具临床意义。另外, 目前大部分的研究都是回顾性研究, 缺乏多中心前瞻性研究。未来需要更多的多中心前瞻性研究, 以找着更合适的分子标志物组合, 结合肿瘤形态学和病理学标准, 更安全有效地筛选合适的 HCC 患者接受肝移植, 实现预测复发风险, 达到早期发现和治疗的目的是, 以获得更好的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.
- [4] Couri, T. and Pillai, A. (2019) Goals and Targets for Personalized Therapy for HCC. *Hepatology International*, **2**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9919-1>
- [5] Wang, L.Y. and Zheng, S.S. (2018) Advances in Predicting the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Recipients after Liver Transplantation. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, **19**, 497-504. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700156>
- [6] Meirelles Junior, R.F., Salvalaggio, P., Rezende, M.B., *et al.* (2015) Liver Transplantation: History, Outcomes and Perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*, **13**, 149-152. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>
- [7] Agopian, V.G., Harlander-Locke, M., Zarrinpar, A., *et al.* (2015) A Novel Prognostic Nomogram Accurately Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation: Analysis of 865 Consecutive Liver Transplant Recipients. *Journal of the American College of Surgeons*, **220**, 416-427. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.025>
- [8] Chapman, W.C., Garcia-Aroz, S., Vachharajani, N., *et al.* (2017) Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging without Up-Front Stage Restrictions. *Journal of the American College of Surgeons*, **224**, 610-621. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.020>
- [9] Rudnick, S.R. and Russo, M.W. (2018) Liver Transplantation beyond or Downstaging within the Milan Criteria for Hepatocellular Carcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 265-275. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1417035>
- [10] Akoop, M.E. and Pomfret, E.A. (2015) Surgical Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Liver Disease*, **19**, 381-399. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.007>
- [11] Hirokawa, F., Hayashi, M., Miyamoto, Y., *et al.* (2015) Predictors of Poor Prognosis by Recurrence Patterns after Curative Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh Classification A. *Hepatology*, **62**, 164-168.
- [12] Au, K.P. and Chok, K.S.H. (2018) Multidisciplinary Approach for Post-Liver Transplant Recurrence of Hepatocellular

- Carcinoma: A Proposed Management Algorithm. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 5081-5094. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5081>
- [13] Regalia, E., Fassati, L.R., Valente, U., *et al.* (1998) Pattern and Management of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, **5**, 29-34. <https://doi.org/10.1007/PL00009947>
- [14] Roayaie, S., Schwartz, J.D., Sung, M.W., *et al.* (2004) Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplant: Patterns and Prognosis. *Liver Transplantation*, **10**, 534-540. <https://doi.org/10.1002/lt.20128>
- [15] Zimmerman, M.A., Ghobrial, R.M., Tong, M.J., *et al.* (2008) Recurrence of Hepatocellular Carcinoma Following Liver Transplantation: A Review of Preoperative and Postoperative Prognostic Indicators. *Archives of Surgery*, **143**, 182-188; Discussion 188. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2007.39>
- [16] De'angelis, N., Landi, F., Carra, M.C., *et al.* (2015) Managements of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation: A Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 11185-11198. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11185>
- [17] 关智芬, 陈伟强. 肝移植术后复发性肝细胞癌的多学科治疗[J]. 岭南现代临床外科, 2018, 18(5): 589-592.
- [18] Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., *et al.* (1996) Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, **334**, 693-699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
- [19] Yao, F.Y., Ferrell, L., Bass, N.M., *et al.* (2001) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. *Hepatology*, **33**, 1394-1403. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>
- [20] Zheng, S.S., Xu, X., Wu, J., *et al.* (2008) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Hangzhou Experiences. *Transplantation*, **85**, 1726-1732. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b67e4>
- [21] Marsh, J.W., Dvorchik, I., Bonham, C.A., *et al.* (2000) Is the Pathologic TNM Staging System for Patients with Hepatoma Predictive of Outcome. *Cancer*, **88**, 538-543. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000201\)88:3<538::AID-CNCR7>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000201)88:3<538::AID-CNCR7>3.0.CO;2-H)
- [22] Jonas, S., Mittler, J., Pascher, A., *et al.* (2007) Living Donor Liver Transplantation of the Right Lobe for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis in a European Center. *Liver Transplantation*, **13**, 896-903. <https://doi.org/10.1002/lt.21189>
- [23] Sugawara, Y., Tamura, S. and Makuuchi, M. (2007) Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Tokyo University Series. *Digestive Diseases*, **25**, 310-312. <https://doi.org/10.1159/000106910>
- [24] Lee, S.G., Hwang, S., Moon, D.B., *et al.* (2008) Expanded Indication Criteria of Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma at One Large-Volume Center. *Liver Transplantation*, **14**, 935-945. <https://doi.org/10.1002/lt.21445>
- [25] Mazzaferro, V., Llovet, J.M., Miceli, R., *et al.* (2009) Predicting Survival after Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria: A Retrospective, Exploratory Analysis. *The Lancet Oncology*, **10**, 35-43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
- [26] Fan, J., Yang, G.S., Fu, Z.R., *et al.* (2009) Liver Transplantation Outcomes in 1,078 Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multi-Center Experience in Shanghai, China. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **135**, 1403-1412. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0584-6>
- [27] Li, J., Yan, L.N., Yang, J., *et al.* (2009) Indicators of Prognosis after Liver Transplantation in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **15**, 4170-4176. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4170>
- [28] Kim, J.H., Sinn, D.H., Gwak, G.Y., *et al.* (2016) Factors Determining Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria: Liver Transplantation versus Locoregional Therapy: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e4735. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004735>
- [29] Yao, F.Y., Mehta, N., Flemming, J., *et al.* (2015) Downstaging of Hepatocellular Cancer before Liver Transplant: Long-Term Outcome Compared to Tumors within Milan Criteria. *Hepatology*, **61**, 1968-1977. <https://doi.org/10.1002/hep.27752>
- [30] Xu, X., Lu, D., Ling, Q., *et al.* (2016) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria. *Gut*, **65**, 1035-1041. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308513>
- [31] Levi Sandri, G.B., Rayar, M., Qi, X., *et al.* (2018) Liver Transplant for Patients outside Milan Criteria. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 81. <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.10.03>
- [32] Shimamura, T., Akamatsu, N., *et al.* (2018) Expanded Living-Donor Liver Transplantation Criteria for Patients with Hepatocellular Carcinoma Based on the Japanese Nationwide Survey: The 5-5-500 Rule—A Retrospective Study. *Transplant International*.
- [33] Chen, J., Xu, X., Wu, J., *et al.* (2014) The Stratifying Value of Hangzhou Criteria in Liver Transplantation for Hepato-

- cellular Carcinoma. *PLoS ONE*, **9**, e93128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093128>
- [34] Qu, Z., Ling, Q., Gwiasda, J., *et al.* (2018) Hangzhou Criteria Are More Accurate than Milan Criteria in Predicting Long-Term Survival after Liver Transplantation for HCC in Germany. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **403**, 643-654. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1696-8>
- [35] Audet, M., Panaro, F., Piardi, T., *et al.* (2009) Are the Hangzhou Criteria Adaptable to Hepatocellular Carcinoma Patients for Liver Transplantation in Western Countries? *Liver Transplantation*, **15**, 822-823. <https://doi.org/10.1002/lt.21765>
- [36] Fan, S.T. (2008) Selection of HCC Patients for Liver Transplantation: The Milan Criteria, Hangzhou Criteria and beyond. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **7**, 233-234.
- [37] Duvoux, C., Roudot-Thoraval, F., Decaens, T., *et al.* (2012) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including Alpha-Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*, **143**, 986-994. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>
- [38] Toso, C., Asthana, S., Bigam, D.L., *et al.* (2009) Reassessing Selection Criteria Prior to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *Hepatology*, **49**, 832-838. <https://doi.org/10.1002/hep.22693>
- [39] Toso, C., Meeberg, G., Hernandez-Alejandro, R., *et al.* (2015) Total Tumor Volume and Alpha-Fetoprotein for Selection of Transplant Candidates with Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Validation. *Hepatology*, **62**, 158-165. <https://doi.org/10.1002/hep.27787>
- [40] Han, K., Tzimas, G.N., Barkun, J.S., *et al.* (2007) Preoperative Alpha-Fetoprotein Slope Is Predictive of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Canadian Journal of Gastroenterology*, **21**, 39-45. <https://doi.org/10.1155/2007/206383>
- [41] Dumitra, T.C., Dumitra, S., Metrakos, P.P., *et al.* (2013) Pretransplantation Alpha-Fetoprotein Slope and Milan Criteria: Strong Predictors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Transplantation. *Transplantation*, **95**, 228-233. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827743d7>
- [42] Citores, M.J., Lucena, J.L., De La Fuente, S., *et al.* (2019) Serum Biomarkers and Risk of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *World Journal of Hepatology*, **11**, 50-64. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i1.50>
- [43] Yang, N., Li, Z., Yan, M., *et al.* (2019) Evaluation of Serum Alpha-Fetoprotein Level in Chronic Hepatitis C Patients. *Clinical Laboratory*, **65**.
- [44] Schieving, J.H., De Vries, M., Van Vugt, J.M., *et al.* (2014) Alpha-Fetoprotein, a Fascinating Protein and Biomarker in Neurology. *European Journal of Paediatric Neurology*, **18**, 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.09.003>
- [45] Bruix, J. and Sherman, M. (2011) Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*, **53**, 1020-1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- [46] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2012) EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **4**, 908-943.
- [47] Benson, A.B., D'angelica, M.I., Abrams, T.A., *et al.* (2014) Hepatobiliary Cancers, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **12**, 1152-1182. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0112>
- [48] Chaiteerakij, R., Zhang, X., Addissie, B.D., *et al.* (2015) Combinations of Biomarkers and Milan Criteria for Predicting Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, **21**, 599-606. <https://doi.org/10.1002/lt.24117>
- [49] Pote, N., Cauchy, F., Albuquerque, M., *et al.* (2015) Performance of PIVKA-II for Early Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Prediction of Microvascular Invasion. *Journal of Hepatology*, **62**, 848-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.005>
- [50] Hong, Y.M., Cho, M., Yoon, K.T., *et al.* (2017) Risk Factors of Early Recurrence after Curative Hepatectomy in Hepatocellular Carcinoma. *Tumor Biology*, **39**, 1010428317720863. <https://doi.org/10.1177/1010428317720863>
- [51] Takada, Y., Ito, T., Ueda, M., *et al.* (2007) Living Donor Liver Transplantation for Patients with HCC Exceeding the Milan Criteria: A Proposal of Expanded Criteria. *Digestive Diseases*, **25**, 299-302. <https://doi.org/10.1159/000106908>
- [52] Yang, K., Lee, T.B., Choi, B.H., *et al.* (2016) Development and Applicability of the A-P 200 Criteria for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation Proceedings*, **48**, 3317-3322. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.08.050>
- [53] Kim, S.H., Moon, D.B., Kim, W.J., *et al.* (2016) Preoperative Prognostic Values of Alpha-Fetoprotein (AFP) and Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) in Patients with Hepatocellular Carcinoma for Living Donor Liver Transplantation. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **5**, 461-469. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2016.11.05>



- [54] De Stefano, F., Chacon, E., Turcios, L., *et al.* (2018) Novel Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma. *Digestive and Liver Disease*, **50**, 1115-1123. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.019>
- [55] Kulik, L. and El-Serag, H.B. (2019) Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **156**, 477-491.e471. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- [56] Kinoshita, A., Onoda, H., Imai, N., *et al.* (2015) C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **62**, 966-970.
- [57] Chan, S.L. and Chan, A.W. (2017) Systematic Evaluation of Circulating Inflammatory Markers for Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **37**, 280-289.
- [58] An, H.J., Jang, J.W., Bae, S.H., *et al.* (2012) Serum C-Reactive Protein Is a Useful Biomarker for Predicting Outcomes after Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*, **18**, 1406-1414. <https://doi.org/10.1002/lt.23512>
- [59] Kornberg, A., Witt, U., Kornberg, J., *et al.* (2016) Postoperative Peak Serum C-Reactive Protein Is a Predictor of Outcome Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Biomarkers*, **21**, 152-159. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1118548>
- [60] Halazun, K.J., Aldoori, A., Malik, H.Z., *et al.* (2008) Elevated Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Survival Following Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *European Journal of Surgical Oncology*, **34**, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.02.014>
- [61] Halazun, K.J., Hardy, M.A., Rana, A.A., *et al.* (2009) Negative Impact of Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Outcome after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, **250**, 141-151. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a77e59>
- [62] Yoshizumi, T., Ikegami, T., Yoshiya, S., *et al.* (2013) Impact of Tumor Size, Number of Tumors and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Liver Transplantation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **43**, 709-716. <https://doi.org/10.1111/hepr.12016>
- [63] Najjar, M., Agrawal, S., Emond, J.C., *et al.* (2018) Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio: Useful Prognostic Biomarker in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **5**, 17-28. <https://doi.org/10.2147/JHC.S86792>
- [64] Xu, Z.G., Ye, C.J., Liu, L.X., *et al.* (2018) The Pretransplant Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a New Prognostic Predictor after Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomarkers in Medicine*, **12**, 189-199. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0307>
- [65] Xia, W., Ke, Q., Wang, Y., *et al.* (2015) Predictive Value of Pre-Transplant Platelet to Lymphocyte Ratio for Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, 60. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0472-2>
- [66] Pinato, D.J., Stebbing, J., Ishizuka, M., *et al.* (2012) A Novel and Validated Prognostic Index in Hepatocellular Carcinoma: The Inflammation Based Index (IBI). *Journal of Hepatology*, **57**, 1013-1020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.022>
- [67] Lai, Q., Melandro, F., Larghi Laureiro, Z., *et al.* (2018) Platelet-to-Lymphocyte Ratio in the Setting of Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 1658-1665. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i15.1658>
- [68] Han, S., Lee, S., Yang, J.D., *et al.* (2018) Risk of Posttransplant Hepatocellular Carcinoma Recurrence Is Greater in Recipients with Higher Platelet Counts in Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, **24**, 44-55. <https://doi.org/10.1002/lt.24961>
- [69] Xia, W., Ke, Q., Guo, H., *et al.* (2017) Expansion of the Milan Criteria without Any Sacrifice: Combination of the Hangzhou Criteria with the Pre-Transplant Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *BMC Cancer*, **17**, 14. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3028-0>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)