

## 肝癌肝移植相关热点问题探讨

汪国营

(中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心, 广东 广州 510630)



作者简介:中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心主任医师,博士生导师,从事肝脏外科基础和临床工作20余年。主要研究方向为肝癌的侵袭转移机制和肝癌肝移植的临床研究。承担国家自然科学基金2项、中山大学5010基金项目1项以及省市级科研项目多项,入选首届树兰卓越青年医学人才、首批广东省杰出青年医学人才。发表第一作者或通讯作者论文60余篇,包括Ebiomedicine等SCI收录论文20多篇,参编专著及本科生规划教材5部。曾获国际肝移植协会青年研究者奖3次、美国移植协会青年创新者奖、欧洲肝脏研究学会青年研究者奖、亚洲移植协会旅行奖等多项国际性奖励,获2015年广东省科学技术进步奖一等奖(R5),指导学生获2015年第六届全国高等医学院校大学生临床技能竞赛一等奖。兼任中国医师协会器官移植医师分会青年委员会副主任委员及移植管理学组委员、中国研究型医院学会普通外科学青年委员会副主任委员、广东省医学会微创外科学分会委员、广东省医学会肝癌分会委员、广东省医师协会器官移植医师分会秘书,国家自然科学基金和广东省自然科学基金评审专家,Frontiers in Oncology、中华肝脏外科手术学电子杂志、器官移植、岭南现代临床外科等杂志编委,Hepatology等多本国际期刊审稿专家。E-mail:wanggy3@126.com。

摘要:作为原发性肝癌的治愈性治疗手段之一,肝脏移植已经成为肝脏外科的一项重要技术。在我国,大部分肝癌确诊时已是中晚期,失去单纯外科手术切除的机会,需要个体化综合治疗才能提高疗效,其中,肝脏移植也是综合治疗的重要手段之一。对于中晚期肝癌,如何降低肝移植术后的肝癌复发和转移具有重要的临床意义,需要在术前、术中、术后给予个体化综合治疗。而对于肝移植后的复发性肝癌,谨慎开展免疫检查点阻断剂的临床研究是未来的重要研究方向。

关键词:肝癌;肝移植;热点

中图分类号:R617 文章编号:1672-3554(2021)01-0017-07

### Hot Issues Related to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma

WANG Guo-ying

(Department of Hepatic Surgery// Liver Transplantation Center, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: WANG Guo-ying; E-mail: wanggy3@126.com

**Abstract:** Liver transplantation has become one of the most important treatments for patients with hepatocellular carcinoma (HCC). In China, most of the HCC patients are in the intermediate and advanced stage when they are diagnosed, and the chance of cure after surgical resection is low. Individualized comprehensive treatments are needed to improve the curative effect. Liver transplantation is one of the important strategies of comprehensive therapies. For advanced HCC, how to reduce recurrence and metastasis after liver transplantation is of great clinical significance. Individualized comprehensive

收稿日期:2020-12-18

基金项目:国家十三五科技重大专项(2017ZX10203205-006-001),国家自然科学基金(81470870,82073171)

sive treatment should be given before, during and after liver transplantation. For recurrent HCC after liver transplantation, clinical studies with immuncheckpoint inhibitors are an important research direction in the future.

**Key words:** hepatocellular carcinoma; liver transplantation; hot issues

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2021, 42(1):17-23]

肝细胞癌(简称肝癌)是肝移植的重要适应证之一。在肝移植的历史上,作为有效治疗肝癌的治愈性手段,肝癌肝移植的适应证也在不断变迁。在我国肝移植发展的浪潮中,肝癌肝移植具有重要的地位。但就我国肝癌肝移植的疗效而言,5年生存率低于欧美等发达国家,其原因在于有相当多的中晚期肝癌病人接受了肝移植治疗,肝移植后的肿瘤复发风险增加,从而降低了肝移植的疗效<sup>[1-2]</sup>。在新型肝癌靶向药物不断问世以及免疫检查点阻断剂应用经验不断丰富背景之下,开展既与国际接轨又与我国国情相适应的临床研究,是近年来肝癌肝移植领域的新课题<sup>[3-4]</sup>。本文根据肝癌肝移植近年来的热点问题并结合笔者本人的研究方向进行探讨。

## 1 肝移植术前降期和桥接治疗

肝癌是我国肝移植的主要适应证,约占肝移植总例数的1/3以上。而在美国,肝癌肝移植的例数及占比也逐年增加,2017年占17.6%<sup>[1]</sup>。但肝癌肝移植的疗效低于良性肝病肝移植,其原因在于肝癌复发。长期以来,如何预防和治疗肝移植后肝癌复发一直是肝移植领域的重要课题。因器官资源匮乏是世界范围内广泛存在的现状,为了更为合理的利用有限的供肝资源,需要选择那些复发风险较低的肝癌病人接受肝移植治疗,临床疗效与良性肝病肝移植相当或接近,并因此出现米兰标准(单发肿瘤直径 $\leq 5$  cm或多发肿瘤 $\leq 3$ 个,最大直径 $\leq 3$  cm,无血管侵犯及肝外转移)、美国加州大学旧金山分校(UCSF)标准、Up-to-seven标准、杭州标准、复旦标准等肝癌肝移植适应证标准。随着标准的扩展(肿瘤数目、肿瘤直径的扩大),目标受益人群增多,但肿瘤复发率也会增加,整体生存率必然也会相应下降。在目前的供肝匮乏现状下,业内专家认为,肝癌肝移植后5年生存率在65%~70%以上是可接受的,但不能低于60%。为了使得那些超出适应证标准的肝癌病人仍有可能获得肝移植治疗的机会,通

过局部介入治疗、内/外放射治疗等多种治疗手段降低肝癌分期,使超出适应证标准的肝癌病人能够重新被纳入标准之内。

降期治疗的基本目的在于筛选出那些生物学特性良好的肿瘤,也就是说,那些生物学特性良好的肝癌病人即使超出了米兰标准,肝移植的疗效也较好;此外,肿瘤体积的缩小也有利于肝移植手术操作,降低因挤压肿瘤造成肿瘤播散的风险。降期治疗的方法主要有肝动脉栓塞化疗(TACE)、射频消融(RFA)、放射治疗等。多数情况下,肝切除不应该被作为有效的降期治疗手段,比如肝左右叶共有5个肿瘤,我们不能切除半肝的3个肿瘤而遗留下保留侧肝脏的2个肿瘤从而认为是达到了米兰标准。但肝切除术可以是补救性肝移植前肝癌的有效治疗方法。肝癌切除术后复发或出现肝衰竭再行肝移植治疗是一种合理的选择,但如果肝切除术后近期即出现肿瘤复发也说明肿瘤生物学特性差,即使行肝移植治疗,术后复发的风险也高。

对于超适应证标准的肝癌而言,目前暂无指南明确推荐哪些治疗手段更能够有效降低肿瘤分期<sup>[2]</sup>。但一般而言,TACE是最为常用的治疗方法,TACE联合RFA以及外放射治疗都是常用的策略。无论肝癌肝移植的入选标准如何,对于肿瘤负荷大甚至伴有血管侵犯者,肝移植前给予有效的降期或者称为桥接治疗是必须的,对降期治疗的有效程度也可间接判断肿瘤生物学行为特征和肝移植后肿瘤复发的风险。

多数情况下,降期治疗后到肝移植手术前需要一定的间隔时间来评判降期效果和肿瘤恶性程度,在多数的临床实践和报道中,3~6个月的观察期是必须的<sup>[3-5]</sup>。2019年在荷兰鹿特丹召开的国际肝移植协会肝癌肝移植共识会议上也明确建议至少3个月的无治疗观察期<sup>[6]</sup>。国际知名肝移植专家、肝癌肝移植米兰标准和Up-to-seven标准提出者意大利Mazzaferro教授牵头的全球第一个开放标签、多中心、超米兰标准肝癌降期治疗后肝移植的随机

对照研究结果发表在2020年的Lancet Oncology期刊上<sup>[7]</sup>,研究将74例超米兰标准但无大血管侵犯的肝癌病人接受降期治疗(TACE、射频、SIRT、肝切除),降期治疗的中位时间是6个月,54例降期成功后观察3个月,其中9例在随机分组之前因肿瘤进展而退出(1例已降期的肿瘤进展,8例新发病灶),剩45例都符合UCSF标准者随机分为2组:肝移植组(23例,其中2例超米兰标准,2例在分组后拒绝肝移植手术)和对照组(22例),结果显示,肝移植组的预后明显优于非移植组(5年OS分别为77.5%和31.2%),没有接受肝移植治疗者的主要死因是肿瘤进展。该研究很好地回答了超米兰标准但没有血管侵犯者在临床上是否实施肝移植治疗的问题,如果降期治疗成功,肝移植治疗也能获得良好的疗效。

除了肿瘤大小和数目的限制之外,肝癌伴血管侵犯一直被视为肝移植的禁忌证,但对伴血管侵犯的肝癌在有效降期治疗后实施肝移植也有取得较好疗效的报道。一项欧洲多中心的回顾性分析<sup>[8]</sup>,30例伴大血管侵犯的肝癌病人(其中门静脉主干或一级分支癌栓5例、肝静脉主干癌栓3例、下腔静脉癌栓2例)在TACE(15例)、选择性内放射治疗(SIRT,9例)等治疗并取得肿瘤学完全缓解(CR)后肝移植,从降期治疗到肝移植的中位时间是11.4个月,肝移植后5年OS为60%。值得注意的是,这30例病人中,除TACE和SIRT降期治疗外,另有5例接受了肝切除术,其中4例肝切除术后因肝癌复发而接受了肝移植治疗,另1例是肝切除术后病理提示有卫星结节而接受肝移植治疗(等待时间19个月),这5例病人随访期间仅1例肝癌复发。

活体肝移植是解决供肝短缺的重要手段,因为不属于公共资源,在治疗肝癌的适应证方面有些国家较为宽松,但另一方面也需要考虑如果肝移植疗效太差,而让一个健康个体承受复杂手术的风险是否值得,这属于复杂的伦理和社会问题。韩国的肝移植主要是活体肝移植,在超米兰标准肝癌肝移植方面的研究较多。一项来自韩国的研究<sup>[9]</sup>,17例伴有血管侵犯的肝癌(包括8例门静脉一级分支或主干癌栓),接受三维适形放疗+介入治疗降期后实施活体肝移植,从联合治疗到肝移植手术的中位间隔时间为5.0(0.4~65.3)个月,肝移植前每1个月评估肿瘤,其中有10例符合米兰标

准(58.8%),符合米兰标准者的3年DFS和OS分别为88.9和80.0%,疗效已与良性肝病肝移植相当。Yttrium-90放疗栓塞(TARE)作为肝癌内放射治疗的有效手段,近几年来在肝移植前的降期或桥接治疗中也发挥良好的应用价值,对伴有血管侵犯者也有良好的降期效果。一项来自印度的研究,25例伴有门静脉癌栓的肝癌在SBRT、TACE、TARE等有效降期治疗后接受活体肝移植,5年OS为57%,而且肝移植的疗效明显优于仅接受索拉菲尼治疗或索拉菲尼联合TARE/SBRT者<sup>[10]</sup>。从上述研究得到的启示是,进展期肝癌在接受综合治疗后如果能够降期至米兰标准,接受肝移植治疗也是合理可行的。

桥接/过渡治疗是等待肝移植期间控制肿瘤的治疗,可减少等待移植期间因肿瘤进展而退出肝移植等待名单的发生率,也降低术后肿瘤复发,提高RFS及OS。但低复发风险的肝癌病人在肝移植前接受的桥接治疗也可能增加术后肿瘤复发的风险,因为局部治疗后残留肿瘤的生物特性也会发生改变。常用的局部桥接治疗包括RFA、TACE。AASLD指南建议对纳入肝移植等待名单的OPTN T1期肝癌影像学随访观察而不需干预<sup>[2]</sup>,T2期肝癌(符合米兰标准)则推荐采取合适的局部治疗以控制肿瘤进展,但也要警惕对肿瘤的治疗而引起的肝功能失代偿。具体到每一位纳入肝移植等待名单的肝癌病人,需要结合肿瘤情况、肝功能、供肝短缺情况等等综合判断是否需要控制肿瘤的治疗<sup>[2]</sup>。而需要接受局部治疗的次数也间接反映肿瘤生物学特性,需要反复多次局部治疗者肿瘤生物学特性差,肝移植后肿瘤复发风险增加。因此,一般不建议3次以上的局部治疗<sup>[11]</sup>。对于超米兰标准的中晚期肝癌,肝移植前的靶向治疗文献较少,而对于符合适应证标准的肝癌,等待肝移植期间靶向治疗并不获益<sup>[12]</sup>。

我国是肝癌大国,有相当一部分肿瘤负荷大甚至伴有血管侵犯的肝癌病人接受了肝移植治疗。在当前国内外研究的背景之下,我们针对超米兰标准但无门静脉主干癌栓及肝外转移的肝癌,给予介入治疗并联合肝癌一线靶向药物仑伐替尼,治疗3~6个月后如果肿瘤没有进展则实施肝移植手术,当然,也结合肝源的实际确定肝移植手术时间。目前我中心已经有5例病人采取该方案,随访5~12个月均未发现肿瘤复发。肝癌局部介入治疗

联合新型靶向药物治疗,甚至包括局部放射治疗等等,如果能够很好的控制肿瘤生长并能够筛选出那些生物学行为相对较好的肝癌病人接受肝移植治疗,则能够降低肝移植后的肿瘤复发率,提高肝移植的疗效,相关临床研究是未来的研究方向。

免疫检查点阻断剂是肝癌免疫治疗的代表性药物。但由于免疫检查点阻断剂的作用机制为阻断T细胞活化的抑制性信号,从而释放识别肿瘤抗原的抗肿瘤T细胞反应,在器官移植病人中则有诱发致死性急性排斥反应的风险。肝癌病人肝移植前应用免疫检查点阻断剂可能诱发移植后致死性的排斥反应,目前国际上已有肝癌肝移植前应用PD-1单抗(nivolumab)导致移植后致死性免疫排斥反应的报道<sup>[13]</sup>。病人在肝移植前接受了多次nivolumab作为桥接治疗,最后一剂nivolumab是在肝移植前第8天,但在移植术后第3天患者出现进行性肝功能恶化并最终导致患者死亡。所以,对纳入肝移植等待名单的肝癌病人在应用免疫检查点阻断剂作为降期或桥接治疗时需要十分谨慎。对于已经接受了免疫检查点阻断剂治疗者,针对药物的半衰期以及作用机制,建议需停药3个月以上接受肝移植治疗相对安全,但目前并无证据表明停药时间与肝移植后发生排斥反应风险高低的相关性,另外,术前应用免疫检查点阻断剂的次数也许也影响排斥反应发生的风险,反复多次免疫检查点阻断剂治疗改变了机体的免疫状态,此外,不同的免疫检查点阻断剂诱发排斥反应的发生率也可能不同。综上所述,在无有效预测排斥反应发生风险的情况下,肝移植前不推荐免疫检查点阻断剂的治疗。

## 2 个体化免疫抑制方案

目前,肝癌肝移植术后免疫抑制方案通常是无激素或快速撤除方案,并尽可能降低免疫抑制强度。除此之外,单次环孢素A或他克莫司浓度过高都是肝癌复发的危险因素,所以,需要精细调节血药浓度,应避免过高和不稳定的环孢素A或他克莫司浓度<sup>[14]</sup>。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)在药理作用机制上具有免疫抑制和抗肿瘤特点,在肝癌肝移植的临床应用上有其特殊地位。mTOR抑制剂是否有利于降低肝癌复发并改善病

人预后尽管有不同的研究结果,但越来越多的研究肯定其临床应用价值。但西班牙的一项研究分析了依维莫司是否能有效降低肝移植后肝癌复发,64例病人在肝移植术后早期口服依维莫司(术后15~21 d),128例作为研究对照,倾向性评分匹配两组基线一致。研究结果发现,尽管依维莫司组在术后前18个月内有更低的他克莫司浓度,更低的血清肌酐水平,但两组术后3年肿瘤复发率(10.9%和9.9%)、PSF和OS均无差异。说明依维莫司可能并不能普遍预防肝癌肝移植术后肿瘤复发,未来的随机试验应侧重于肿瘤侵袭性强的病人,在这些病人中依维莫司潜在的益处更高<sup>[15]</sup>。尽管有这些阴性研究结果,近年来更多的研究还是支持基于依维莫司的免疫抑制方案有益于降低肿瘤复发。一项META分析结果显示,以mTOR抑制剂为基础的免疫抑制方案降低了肝癌肝移植术后1年和3年的肿瘤复发率;1、3、5年OS也均有改善<sup>[16]</sup>。

## 3 肝移植后肝癌复发的防治

无论肿瘤分期早晚,肝癌肝移植术后都无法回避肿瘤的复发问题。肝移植术后如何降低肿瘤复发风险仍缺少高质量文献,靶向药物索拉菲尼在肝移植术后预防肿瘤复发方面的作用有限<sup>[17]</sup>。而另一个肝癌一线治疗药物仑伐替尼预防复发还未见研究论文发表。欧洲的一项多中心回顾性研究显示,对于肝移植后复发性肝癌,肝癌一线靶向药物索拉菲尼序贯肝癌二线靶向药物瑞戈非尼可取得良好疗效,中位OS达12.9个月(瑞戈非尼治疗后计算)和38.4个月(索拉菲尼治疗后计算)<sup>[18]</sup>。

自免疫检查点阻断剂在多种实体肿瘤中有效应用以来,器官移植后应用免疫检查点阻断剂也有多篇个案报道。2016年NEJM杂志报告了一例实体器官移植术后应用PD-1单抗后诱发急性排斥反应,该病例是肾移植术后皮肤鳞状细胞癌肺转移的患者,在应用PD-1单抗(pembrolizumab)后2个月出现严重的移植排斥反应并导致肾移植功能丢失<sup>[19]</sup>。我中心也早在2016年率先报道了一例肝移植术后复发性肝癌的病人应用PD-1单抗(pembrolizumab)后诱发严重的免疫相关性肝炎并在9个月后死于肝衰竭<sup>[20]</sup>。此后,我们一直密切关注相关研究进展,先后有多篇论文报道了实体器官移植病人应用免疫检查点阻断剂后发生

急性排斥反应的风险情况。最近的数篇综述,肝移植后应用免疫检查点阻断剂的急性排斥反应发生率在35%~37%<sup>[21-25]</sup>。值得重视的是美国 Mayo 医学中心的经验,该中心两例肝移植后应用PD-1 单抗出现急性排斥反应的移植肝穿刺组织免疫组化PD-L1 表达都是阳性<sup>[26]</sup>。除此之外,免疫检查点阻断剂治疗肝移植后复发性肝癌也有治疗有效的报道<sup>[27-28]</sup>。

目前认为,PD-L1 阴性的肝癌免疫检查点阻断剂仍然有效,虽然整体有效率更低。这也给我们以提示,移植PD-L1 表达阴性者,也不能完全排除其诱发急性排斥反应的风险,此外需要注意的是不同免疫检查点阻断剂诱发排斥反应的风险也不同。也有报道在应用免疫检查点阻断剂的同时使用小剂量激素(强的松 60 mg/d,一周内递减到 5 mg/d)来预防免疫排斥<sup>[29]</sup>。理论上,免疫治疗联合靶向治疗可能会增加肿瘤组织中T细胞的浸润,起协同作用。在复习国际文献的基础上,我们对肝移植后肝癌复发转移且靶向治疗无效或不能耐受的病人进行了一项探索性研究,在移植肝活检PD-L1 表达阴性后,采取霉酚酸酯和mTOR 抑制剂为基础的联合免疫抑制方案,同时谨慎应用PD-1 单抗治疗,并根据高通量测序分析选择合适的靶向药物并预测免疫治疗效果,在PD-1 单抗治疗后1月内给予密集随访复查肝功能以及其他免疫相关不良反应的监测。目前已有10例病人接受上述策略治疗,取得较好的近期效果:随访1.3~16个月,mRECIST 肿瘤学评估没有CR病例,1例PR,ORR为10%(1/10);DCR为100%,随访期

间2例病人因肿瘤进展死亡,其中1例在上述方案治疗肿瘤进展后先后应用了PD-L1 和CTLA-4 单抗,在第2剂CTLA-4 单抗治疗后数天内出现严重的多器官免疫性损害,最终放弃治疗自动出院。10例病人1例出现轻度急性排斥反应(10%),该病人在PD-1 单抗治疗后未口服霉酚酸酯类免疫抑制剂,给予激素冲击治疗后肝功能好转,该病人在急性排斥反应后移植PD-L1 的表达仍是阴性。上述策略虽然疗效仍不够理想,但急性排斥反应发生率低于文献报道,还需要进一步观察并总结经验。此外,免疫抑制状态下T淋巴细胞的抗肿瘤能力下降,如何提高T细胞的抗肿瘤作用,以及对PD-1 单抗的疗效和不良反应发生的风险尚缺乏有效的预测方法。

#### 4 总结和展望

肝移植是治疗肝癌的有效手段,在我国当前国情之下,如何降低肝移植术后肝癌复发率具有重要意义。对超适应证标准的进展期肝癌,等待期间给予有效的局部和系统治疗不仅能够降低肝癌分期,还能够甄别出生物学特性相对较好的肝癌。肝移植前的免疫检查点阻断剂治疗需要格外慎重。个体化免疫抑制有利于降低肝癌复发率,在精准医学时代,精细化管理受者是改善预后的关键措施之一。高通量测序分析为肝癌的个体化治疗提供依据。以PD-1 和PD-L1 为代表的免疫检查点阻断剂在肝癌肝移植中的应用还需要积累经验并谨慎开展临床研究。

#### 参考文献

- [1] Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: liver[J]. Am J Transplant, 2018, 18(S1): 172-253.
- [2] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 358-380.
- [3] Sinha J, Mehta N, Dodge JL, et al. Are there upper limits in tumor burden for down-staging of hepatocellular carcinoma to liver transplant? analysis of the all-comers protocol[J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1185-1196.
- [4] Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria[J]. Hepatology, 2015, 61(6): 1968-1977.
- [5] Mehta N, Guy J, Frenette CT, et al. Excellent outcomes of liver transplantation following down-staging of hepatocellular carcinoma to within milan criteria: a multicenter study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,

- 2018, 16(6): 955–964.
- [6] Mehta N, Bhangui P, Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. working group report from the ILTS transplant oncology consensus conference [J]. *Transplantation*, 2020, 104 (6) : 1136–1142.
- [7] Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL) : a randomised, controlled, phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (7): 947–956.
- [8] Assalino M, Terraz S, Grat M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion – a multi-center retrospective cohort study[J]. *Transpl Int*, 2020, 33 (5): 567–575.
- [9] Jeong Y, Shin MH, Yoon SM, et al. Liver transplantation after transarterial chemoembolization and radiotherapy for hepatocellular carcinoma with vascular invasion[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21 (2) : 275–283.
- [10] Soin AS, Bhangui P, Kataria T, et al. Experience with LDLT in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis postdownstaging [J]. *Transplantation*, 2020, 104(11): 2334–2345.
- [11] Lai Q, Vitale A, Iesari S, et al. The intention-to-treat effect of bridging treatments in the setting of Milan criteria—in patients waiting for liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(7): 1023–1033.
- [12] Eilard MS, Andersson M, Naredi P, et al. A prospective clinical trial on sorafenib treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 568.
- [13] 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.
- [14] 吴凤东, 臧运金, 沈中阳. 肝移植术后患者应用免疫抑制剂的单中心经验总结(附 1400 例分析)[J]. *器官移植*, 2012, 3(1): 28–32.
- Wu FD, Zang YJ, Shen ZY. Experience in a single-center with application of immunosuppressants on patients after liver transplantation: 1 400 cases analysis [J]. *Organ Transplant*, 2012, 3(1): 28–32.
- [15] Rodriguez-Peralvarez 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.
- [16] 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.
- [17] Jung DH, Tak E, Hwang S, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(7): 932–945.
- [18] 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.
- [19] Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J, et al. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1 [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (9) : 896–898.
- [20] 汪国营, 唐晖, 张英才, 等. 程序性死亡受体(PD)-1单克隆抗体治疗肝癌肝移植术后复发诱发急性免疫性肝炎附 1 例报告[J]. *器官移植*, 2016, 7(1): 44–47.
- Wang GY, Tang H, Zhang YC, et al. Programmed death receptor(PD)-1 monoclonal antibody-induced acute immune hepatitis in the treatment ;of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation:a case report [J]. *Organ Transplant*, 2016, 7 (1) :

- 44-47.
- [21] Fisher J, Zeitouni N, Fan W, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients: A patient-centered systematic review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(6): 1490-1500.
- [22] Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 106.
- [23] Khalaileh A, Khoury T, Harkrosh S, et al. Multiplication product of model for end-stage liver disease and donor risk index as predictive models of survival after liver transplantation [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(9): 1116-1120.
- [24] De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, et al. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: how far can we go? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2019, 31(2): 54-64.
- [25] Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, et al. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature [J]. *Oncologist*, 2020, 25(6): 505-514.
- [26] DeLeon TT, Salomao MA, Aqel BA, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: the Mayo Clinic experience [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018;9(6):1054-62.
- [27] Rammohan A, Reddy MS, Farouk M, et al. Pembrolizumab for metastatic hepatocellular carcinoma following live donor liver transplantation: The silver bullet? [J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 1166-1168.
- [28] Amjad W, Kotiah S, Gupta A, et al. Successful treatment of disseminated hepatocellular carcinoma after liver transplantation with nivolumab [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2020, 10(2): 185-187.
- [29] Biondani P, De Martin E, Samuel D. Safety of an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor in a liver transplant recipient [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 286-287.

(编辑 余菁)