

乙肝病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)

国际肝胆胰协会中国分会 中国抗癌协会肝癌专业委员会 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会 中国研究型医院学会病毒肿瘤学专业委员会

通信作者:陈孝平,华中科技大学同济医学院附属同济医院,武汉 430030, Email: chenxpchenxp@163.com;樊嘉,复旦大学附属中山医院,上海 200032, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn;董家鸿,清华大学附属北京清华长庚医院,北京 102218, Email: dongjiahong@mail.tsinghua.edu.cn;李欣,南方医科大学深圳医院,深圳 518100, Email: lixin@smu.edu.cn;陈成伟,中国人民解放军海军第 905 医院,上海 200235, Email: ccw2@188.com;周伟平,海军军医大学附属东方肝胆外科医院,上海 200438, Email: ehphwp@126.com

【摘要】 我国肝细胞癌(以下简称肝癌)发病率高,且我国肝癌中乙肝病毒相关肝癌占比非常高。在抗肿瘤治疗的同时,抗病毒治疗已成为乙肝相关肝癌综合治疗的重要组成部分,贯穿肝癌治疗的全过程,覆盖肝癌治疗的全分期。近年来,国内外学者在病毒因素对肝癌发生、发展的影响,抗病毒治疗对改善肝癌患者预后等方面开展大量研究工作,相关研究结果已在临床得到广泛认可,为延长肝癌患者生存时间发挥重要作用。《乙肝病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)》凝聚中国抗病毒治疗的经验和国内外最新研究成果,旨在以此为蓝本,求同存异,将抗病毒治疗更科学、更有效地应用于肝癌的综合治疗。

【关键词】 肝细胞癌; 抗病毒治疗; 共识

Chinese expert consensus on antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (2023 edition)

The Chinese Chapter of International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Chinese Society of Liver Cancer, Society for Hepato-pancreato-biliary Surgery of Chinese Research Hospital Association, Society for Virus and Tumor of Chinese Research Hospital Association

Corresponding authors: Chen Xiaoping, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China, Email: chenxpchenxp@163.com; Fan Jia, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn; Dong Jiahong, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China, Email: dongjiahong@mail.tsinghua.edu.cn; Li Xin, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China, Email: lixin@smu.edu.cn; Chen Chengwei, the 905 Hospital of Navy from the Chinese People's Liberation Army, Shanghai 200235, China, Email: ccw2@188.com; Zhou Weiping, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China, Email: ehphwp@126.com

【Abstract】 The incidence of hepatocellular carcinoma (hereafter referred to as "HCC") in China is high, especially the proportion of hepatitis B virus-related HCC. Along with anti-tumor treatment, antiviral therapy has become an important part of the comprehensive treatment of

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221024-00612

收稿日期 2022-10-24

引用本文:国际肝胆胰协会中国分会,中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,等.乙肝病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)[J].中华消化外科杂志,2023,22(1):29-41. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221024-00612.



hepatitis B virus-related HCC, running through the whole process and covering the full stage of HCC treatment. In recent years, domestic and international scholars have conducted plenty of studies on the effect of viral factors on the development of HCC and how antiviral therapy improving the prognosis of HCC patients. Results of relevant studies have been widely recognized in the clinic, which playing essential roles in prolonging the survival of HCC patients. The *Chinese expert consensus on antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (2023 edition)* integrates the experience of antiviral therapy in China and the latest domestic and international studies, aiming to seek common ground while reserving differences based on this original version, and apply antiviral therapy more scientifically and effectively in the comprehensive treatment of HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Antiviral therapy; Consensus

肝细胞癌(以下简称肝癌)是严重威胁人类健康的高发肿瘤,据 WHO 统计,肝癌是世界第 5 大常见癌症,也是导致癌症相关死亡的第 2 大原因^[1]。肝癌高发是我国面临的严重公共卫生问题,每年全世界新发肝癌病例中>50% 来自我国^[2]。目前肝癌是我国第 4 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因^[3-5]。尽管肝癌的诊断与治疗水平进步明显,但近 20 年肝癌病死率并未明显降低。肝癌手术切除后 5 年肿瘤复发转移率高达 40%~70%。肿瘤复发、进展、转移,以及治疗过程中的肝衰竭是导致患者死亡的主要原因。

HBV 感染是导致肝癌的最主要危险因素^[6]。在非洲和东亚,60% 的肝癌由 HBV 感染引起^[1],而我国 84% 的肝癌由 HBV 感染导致^[7]。多项研究结果证实抗病毒治疗可以明显延缓乙型病毒性肝炎患者肝纤维化进展和降低肝癌发病率^[8-12]。近年来的研究结果显示:对于 HBV 相关肝癌的患者,行积极有效的抗病毒治疗可以改善肝功能,预防病毒再激活,降低肝癌根治性治疗后的复发率,从而显著改善 HBV 相关肝癌患者预后^[13-19]。《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》指出:HBV DNA 阳性的肝癌患者接受抗 HBV 治疗可减少肝癌术后复发,HBsAg 阳性而 HBV DNA 阴性肝癌患者接受抗癌治疗时则可能出现 HBV 再激活^[20]。《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》中提到:抗病毒治疗可以有效减少 HBV 相关肝癌抗癌治疗后的肿瘤复发,改善患者预后^[21]。《乙肝病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)》将在此基础上,针对肿瘤不同分期、不同抗癌方案进一步总结国内外最新临床研究证据,帮助临床医师作出合理决策。

在总结国内外相关研究和充分体现多学科合作的基础上,提出 HBV 相关原发性肝癌诊断与治疗过程中的抗病毒治疗专家共识。依据国内外相关研究进展,将不断修订和完善该共识,以期更好的为 HBV 相关肝癌患者服务。

证据评价与推荐意见分级、制定和评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)方法学是目前应用最广泛的证据评价和推荐意见分级系统^[22]。GRADE 分级系统包括 2 部分:第一部分为证据评价,根据证据的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚,将证据质量分为高、中、低和极低 4 个水平^[23];第二部分为推荐意见分级,GRADE 分级系统考虑医学干预的利弊平衡、证据质量、价值观念与偏好、以及成本与资源耗费等因素制订推荐意见,并且将推荐意见分为强推荐和弱推荐(有条件推荐)2 种^[24]。医学干预的利弊差别越大,证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费越小,则越应该考虑强推荐。反之,则应考虑弱推荐(有条件推荐)。本共识中的循证医学证据等级评估参照上述 GRADE 分级系统的指导原则,采用《牛津循证医学中心分级 2011 版》(OCEBM Levels of Evidence)作为辅助工具具体执行证据分级。在从证据转换成推荐意见的方法上编写委员会主要参考上述 GRADE 分级系统对推荐意见分级的指导原则,同时结合美国临床肿瘤协会指南的分级方案对推荐意见分级做相应改编^[25]。最终将推荐强度分为 2 个等级,分别是强推荐、弱推荐。强推荐代表编写委员会对该推荐意见反映最佳临床实践有很高信心,绝大多数甚至所有的目标用户均应采纳该推荐意见。弱推荐代表编写委员会对该推荐意见反映最佳临床实践有一定信心,但是应该有条件地应用于目标群体,强调医患共同决策。见表 1。

一、HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗目标

HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗目标:在针对肝癌的综合治疗基础上,最大限度长期抑制 HBV DNA 复制,减少 HBV 引起的肝脏损伤并阻止疾病进展,提供良好的肝功能基础,降低肝癌抗癌治疗后肿瘤复发风险,延长患者生存时间。

我国的肝癌患者中>80% 为 HBV 相关肝癌。HBV

表 1 推荐意见的证据等级和推荐等级
Table 1 Evidence level and recommendation level of recommendations

级别与等级	详细说明
证据级别	
A 级	基于高质量系统评价的研究结果
B 级	诊断和预后类问题基于横断面或队列研究结果；治疗类问题基于随机对照研究结果
C 级	诊断和预后类问题基于 non-consecutive study；治疗类问题非随机对照研究或其他随访研究
D 级	基于病例对照研究或病例系列
推荐等级	
强推荐	充分考虑证据的质量，患者可能的预防、诊断和治疗成本而最终得出推荐意见
弱推荐	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐意见可能会有较差的成本疗效比等，更倾向于较低等级的推荐

相关肝癌患者相较于非 HBV 相关肝癌患者，发生肝功能失代偿比例更高^[26]。HBV DNA 水平与抗癌治疗后短期及长期预后密切相关^[27-30]。多项研究结果证实：术前 HBV DNA 高水平是肿瘤复发和（或）肝衰竭的显著危险因素，而低病毒血症亦会对术后生存率造成不良影响，抗病毒治疗可以有效改善患者预后，预防 HBV 再激活、降低术后肿瘤复发、提高患者生存率^[16, 27, 31-32]。此外，HBsAg 也是 HBV 感染的主要标志物之一，术前 HBsAg 高水平与肿瘤复发显著相关^[33-34]。因此，早期筛查 HBsAg 发现 HBV 感染患者，采用高灵敏试剂检测 HBV DNA 水平，及时启动抗病毒治疗并根据疗效调整治疗方案，对患者预后具有重要意义。

二、抗病毒治疗适应证

HBsAg 阳性的肝癌患者应立即启动抗病毒治疗。HBsAg 阳性的肝癌患者未接受抗病毒治疗，在抗癌治疗过程中可以发生病毒再激活^[35-36]。《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》亦明确推荐 HBsAg 阳性的肝癌患者应当在开始抗癌治疗前预防性使用抗病毒药物治疗^[20]。

对于既往 HBV 感染患者，即 HBcAb 阳性、HBsAg 阴性的患者是否需要给予抗病毒治疗，目前仍存在争议。已有少数文献报道仅 HBcAb 阳性的患者接受抗癌治疗后亦会出现 HBV 再激活，可引起或不伴肝损伤的 HBV 载量上升，甚至在某些情况下危及生命。抗病毒治疗可以有效抑制病毒复制，预防相关并发症发生^[37-39]。因此，对于这部分患者，抗肿瘤治疗前及治疗过程中应密切监测 HBsAg、HBV DNA、ALT 等指标变化。有关此类患者启用

抗病毒药物治疗的最佳时机，目前还需高质量的文献证据予以进一步验证。

推荐意见 1: 对于所有确诊肝癌患者，应常规筛查 HBsAg、anti-HBs 和 anti-HBc。对于 HBsAg 阳性或 anti-HBc 阳性患者，应进一步行血清 HBV DNA 定量检测。（强推荐，证据级别 A 级）

推荐意见 2: HBsAg 阳性的肝癌患者，无论 HBV DNA 水平，建议立即启动抗病毒治疗。（强推荐，证据级别 A 级）

推荐意见 3: 对既往 HBV 感染，即 HBcAb 阳性、HBsAg 阴性的肝癌患者，应密切监测 HBsAg、HBV DNA、ALT 等指标变化。（弱推荐，证据级别 B 级）

三、HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗方案

（一）核苷（酸）类似物（nucleoside/nucleoside analogue, NAs）治疗

NAs 主要通过阻断逆转录过程 HBV DNA 复制，与干扰素比较，NAs 类药物总体抑制病毒能力强，安全性及耐受性好。已有大样本 RCT 结果显示：NAs 抗病毒治疗可显著改善 HBV 相关肝癌患者抗癌治疗后的无病生存时间（disease-free survival, DFS）和总生存时间（overall survival, OS）^[15, 18]。其机制可能是 NAs 通过抑制肝脏炎症活动及剩余肝脏的慢性炎症，从而降低再次发生肝癌风险。同时，肝功能的改善也可提高患者对于抗肿瘤治疗的耐受性^[15]。NAs 类药物可以根据抗病毒效能和耐药屏障进一步区分，目前一线抗病毒药物包括恩替卡韦（entecavir, ETV）、富马酸替诺福韦酯（tenofovir disoproxil fumarate, TDF）、富马酸丙酚替诺福韦（tenofovir alafenamide, TAF）、艾米替诺福韦（tenofovir amibufenamide, TMF）；非一线药物包括拉米夫定（lamivudine, LAM）、阿德福韦（adefovir, ADV）和替比夫定（telbivudine, LdT）等。

已有的研究结果显示：更快的病毒抑制可以改善肝癌患者远期预后^[40]。因此，对于抗病毒初治患者，首选强效高耐药屏障药物。推荐采用一线抗病毒药物如 ETV、TDF、TAF、TMF。

ETV：ETV 可以强效抑制病毒复制，改善肝功能且有较高的安全性^[11, 41]。对于初治患者，ETV 具有高耐药屏障，5 年累积耐药发生率为 1.2%，对于 LAM 经治患者，5 年累积耐药率上升至 51%^[42]。曾有研究报道肝硬化患者使用 ETV 出现乳酸酸中毒，受损的肝脏与肾脏功能可能导致用药期间乳酸酸中毒风险显著增加^[43]。



TDF: TDF 可以强效抑制病毒复制, 长期治疗有效抑制肝纤维化进展并可出现肝纤维化/肝硬化逆转^[10]。1 项长达 10 年的临床研究未发现 TDF 相关耐药产生^[44]。然而, 有报道 TDF 在治疗的人群中出现如急性肾衰竭或低磷血症等肾脏事件^[45-47]。因此在接受 TDF 治疗前后定期评估血清肌酐、磷、尿糖和尿蛋白等肾功能指标。

TAF: TAF 与 TDF 均为 TFV 前体。全世界 III 期临床试验结果显示, TAF 同样具有强效抑制病毒的能力, 且可显著改善肝脏功能(如 ALT 恢复正常比例更高)并且具有较好的骨和肾脏安全性。尚未发现 TAF 相关耐药产生^[48-49]。

TMF: TMF 是第二代的替诺福韦前体药, 采用 ProTide 技术对替诺福韦分子进行了磷酸酯化修饰。与第一代药物 TDF 比较, 血浆半衰期更长, 细胞内药物递送效率更高。在我国 49 家研究中心开展的 1 项随机、双盲、非劣效性研究结果显示: TMF 抗 HBV 的有效性不劣于 TDF, ALT 恢复正常比例较高, 并显示出更好的骨和肾脏安全性。尚未发现 TMF 相关耐药产生^[50]。

对于存在骨和肾脏疾病风险的患者(如年龄 > 60 岁、长期使用类固醇药物、合并慢性肾脏疾病等), 推荐首选 ETV、TAF 或 TMF 治疗, 而非 TDF。根据目前已上市的 NAs 药物说明书信息, TAF 可用于除肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) < 15 mL/min 且未接受血液透析以外的不同程度肾损患者, 并且无需调整药物使用剂量; 而其他 NAs 药物在 CrCl < 50 mL/min 时均需减量使用。

近期有研究结果显示: TDF 较 ETV 可更有效地预防肝癌发生^[51-52]。与接受 ETV 治疗的患者比较, 接受 TDF 抗病毒治疗的肝癌患者术后肿瘤复发率更低、总生存率更高^[53-55]。Zhang 等^[54]收集并观察 233 例伴肝硬化背景并行肝切除的 HBV 相关肝癌患者, 其中 107 例接受 TDF 治疗, 126 例接受 ETV 治疗; 随访期间, 174 例(74.68%)患者肝癌复发, 47 例患者死亡。TDF 组和 ETV 组中位 DFS 分别为 33 个月和 24 个月($P < 0.05$), 多因素分析发现: 接受 TDF 治疗与更低的肝癌复发率显著相关($HR = 0.35$, $95\%CI$ 为 $0.33 \sim 0.84$)。Choi 等^[53]收集 1 695 例 BCLC 分级为 0 或 A 级并行肝切除的 HBV 相关肝癌患者, 术后分别接受 ETV (813 例) 或 TDF (882 例) 治疗, 经过倾向性评分匹配配对后进行多因素分析。其结果显示: TDF 组较 ETV 组有更低的肝癌复发率($HR = 0.82$, $95\%CI$ 为 $0.68 \sim 0.98$, $P = 0.03$) 和病死/肝

移植率($HR = 0.62$, $95\%CI$ 为 $0.44 \sim 0.88$, $P = 0.01$); TDF 是 HBV 相关肝癌早期(< 2 年, $HR = 0.79$, $P = 0.03$) 或晚期(≥ 2 年, HR 为 0.68 , $P = 0.03$) 复发的独立保护因素。TMF、TAF 与 TDF 均为 TFV 的前体药物, 有关 TFV 在改善 HBV 相关肝癌患者抗癌治疗预后方面是否优于 ETV, 仍然需要更高等级临床研究进一步论证。

对于已接受非一线抗病毒药物治疗的肝癌患者, 建议换用一线抗病毒药物(ETV、TDF、TAF、TMF)治疗。(1) ADV 单药治疗的患者, 随着用药时间延长, 发生骨和肾脏损伤风险增大, 建议调整为 ETV、TAF 或 TMF 治疗。(2) LAM 或 LdT 单药治疗的患者, 长期用药存在耐药风险, 尤其是治疗后仍处于低病毒血症的患者, 建议换用 TDF、TAF 或 TMF 治疗。(3) LAM 应答不佳联合 ADV 治疗的患者, 随着治疗时间延长耐药风险增加, 建议调整为 TDF、TAF 或 TMF 治疗。若患者同时合并骨和肾脏损伤风险, 建议换用 TAF 或 TMF 治疗。(4) ADV 应答不佳联合 LAM 治疗的患者, 由于存在较高的骨和肾脏损伤风险, 建议换用 ETV、TAF 或 TMF 治疗。(5) LdT 联合 ADV 治疗的患者, 随着治疗时间延长耐药风险增加, 建议调整为 TDF、TAF 或 TMF 治疗。若患者同时合并骨和肾脏损伤风险, 建议换用 TAF 或 TMF 治疗。(6) ETV 联合 ADV 治疗的患者, 若仍处于低病毒血症或应答不佳, 建议调整为 TDF、TAF 或 TMF 治疗。若患者同时合并骨和肾脏损伤风险, 建议换用 TAF 或 TMF 治疗^[20, 56]。

推荐意见 4: HBV 相关肝癌患者推荐使用一线抗病毒药物 ETV、TDF、TAF 或 TMF。(强推荐, 证据级别 A 级)

推荐意见 5: 对于既往或目前接受非一线抗病毒药物治疗的肝癌患者, 建议换用一线抗病毒药物降低耐药风险和(或)骨和肾脏损伤风险。含 LAM 或 LdT 治疗方案的患者建议换用 TDF、TAF 或 TMF 治疗; 含 ADV 治疗方案的患者建议换用 ETV、TAF 或 TMF 治疗。(强推荐, 证据级别 B 级)

(二) 干扰素治疗

干扰素治疗主要包括普通干扰素(IFN- α -2b)和聚乙二醇干扰素(Peg-IFN- α -2a), 均为较强的免疫调节剂。干扰素可促进宿主免疫细胞的活性并诱导干扰素刺激基因的产生, 后者直接编码抗病毒效应蛋白^[57]。既往研究结果显示: 与未治疗比较, 干扰素治疗可显著降低肝癌发生率^[58-59]。然而, 干扰素治疗对 HBV 相关肝癌患者抗癌治疗后预后的



影响目前结论尚不一致^[60-63]。

Xu 等^[64]的 Meta 分析结果显示:并非所有 HBV 相关肝癌患者可从干扰素治疗中获益,只有病灶长径 < 3 cm 的患者接受干扰素治疗后肿瘤复发率降低($RR=0.50, 95\%CI$ 为 $0.35\sim 0.72, P<0.01$)。Yang 等^[65]系统性回顾分析结果显示:干扰素联合 TACE 治疗可使患者明显获益,但对于行肝切除术的患者应用干扰素并未明显降低复发率或病死率。Zuo 等^[66]回顾性收集 228 例行肝切除术的 HBV 相关肝癌患者的临床资料,术后 126 例接受 TACE 治疗,102 例接受 TACE 联合干扰素治疗。其结果显示:TACE 联合干扰素治疗患者 OS 明显长于 TACE 治疗(36.3 个月比 24.5 个月, $P<0.05$)。此外, TACE 联合干扰素治疗患者 3 年和 5 年复发率亦显著降低($P<0.05$)。Qi 等^[67]进行了 1 项前瞻性 RCT 探讨干扰素联合 ETV 治疗对 DFS 和 OS 的影响。其结果显示:肿瘤切除和(或)RFA 术后立即应用干扰素联合 ETV 治疗较 1 年后再进行干扰素联合 ETV 治疗或单独 ETV 治疗具有更好的疗效;术后早期联合治疗患者术后 2 年和 8 年的 DFS 更长,8 年的总生存率更高($P<0.05$);术后早期联合治疗患者 HBsAg 如在第 48 周时较基线下降 > 1 500 IU/mL,则预示着更低的复发率和病死率。

干扰素应用前必须掌握药物的绝对和(或)相对禁忌证,干扰素治疗过程中需密切监测药物相关不良事件的发生。考虑干扰素治疗前应仔细评估患者的 HBV 感染状态、肝硬化程度及全身情况,对于治疗前 HBsAg 低水平(< 1 500 IU/mL)的患者,建议使用干扰素治疗,对伴有肝硬化患者不建议使用干扰素治疗^[68-71]。单独使用干扰素抗病毒治疗,或与 NAs 联合应用改善 HBV 相关肝癌患者预后的疗效,仍需要更多更高等级临床研究进一步证实。

推荐意见 6:对于 HBV 相关肝癌患者,若无 Peg-IFN 应用禁忌证,且 HBsAg < 1 500 IU/mL 的患者,可应用 Peg-IFN 或 Peg-IFN 联合 NAs 治疗(弱推荐,证据级别 A 级);Peg-IFN 联合高效高耐药屏障 NAs 治疗可延长 OS。(弱推荐,证据级别 B 级)

四、不同抗癌治疗方案中 HBV 相关肝癌患者的抗病毒治疗策略

根据国内外肝癌诊断与治疗规范,肝癌患者基于肿瘤大小、有无血管侵犯、肝内外转移情况及肝功能等,分为早、中、晚期及终末期。各期患者依据指南推荐选择合理的抗癌治疗方案。抗病毒治疗作为 HBV 相关肝癌综合治疗方案的重要组成部分

分,其治疗应贯穿于抗癌治疗的各个时期。

(一)接受肝切除术的 HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗策略

对于早期肝癌患者,肝切除术是最主要的根治性治疗手段。有研究结果显示:肝切除术后 5 年总生存率可达 60%^[72-73]。术后肝功能恢复障碍以及肿瘤复发仍是导致围手术期及远期患者死亡的最重要原因。对于 HBV 相关肝癌患者,术前 HBV 感染状态与术后肿瘤复发密切相关:术前 HBsAg 阳性、HBV DNA 高水平或 HBsAg 高水平均显著增加术后肿瘤复发风险,降低远期生存率^[33-34]。肝切除手术可导致 HBV 再激活,从而增加术后肝衰竭发生风险。而术前积极抗病毒治疗可以有效预防 HBV 再激活,保护患者肝功能,降低术后肝衰竭发生率^[36]。

2 项前瞻性 RCT 证实:对于接受肝切除术的 HBV 相关肝癌患者,无论术前 HBV DNA 处于高水平抑或是低水平,及时及长期的 NAs 抗病毒治疗均可有效预防 HBV 再激活、降低术后肿瘤复发风险,改善患者的远期生存且耐受良好^[15-16]。相关 Meta 分析也发现 NAs 抗病毒治疗可以减少 HBV 相关肝癌术后复发,改善预后^[74-78]。Yuan 等^[77]的荟萃分析纳入 15 项研究,收集 8 060 例患者的临床资料。其结果显示:与未抗病毒治疗组比较,术后 NAs 抗病毒治疗组可显著降低肿瘤复发率(1 年: $RR=0.41, P<0.000 01$; 3 年: $RR=0.63, P=0.001$)并提高 1、3、5 年总生存率及无病生存率。1 项 Meta 分析收集 9 009 例 HBV 相关肝癌患者(2 546 例接受抗病毒治疗、6 463 例未接受抗病毒治疗)的临床资料。其结果显示:抗病毒治疗可显著延长患者 OS($HR=0.58, 95\%CI$ 为 $0.51\sim 0.67, P=0.000 01$)和 DFS($HR=0.68, 95\%CI$ 为 $0.63\sim 0.74, P<0.000 01$);亚组分析结果显示:抗病毒治疗可显著延长基线 HBV DNA 高载量(> 20 000 IU/mL)患者术后 OS($HR=0.69, 95\%CI$ 为 $0.52\sim 0.92, P=0.01$)和 DFS^[78]。

接受肝切除术治疗的 HBV 相关肝癌患者当检测发现 HBsAg 阳性时立即启动抗病毒治疗。肝癌术前 90 d 甚至更早开始抗病毒治疗有利于降低肿瘤微血管侵犯,改善预后^[79]。此外,对于 HBV 感染导致肝功能异常患者,抗病毒治疗亦可改善患者肝功能状态,使患者尽早符合择期手术治疗要求。对于肝功能失代偿患者(Child-Pugh B/C 级),应待肝功能恢复至 Child-Pugh A 级再行手术治疗,避免因肝脏炎症导致的术中出血量增加及术后肝功能恢



复障碍^[21]。对于伴有肝功能异常[ALT>2 ULN(2倍正常值上限)]的患者,应尽快给予抗病毒治疗的同时给予保肝治疗以最大限度避免术后病毒再激活及肝衰竭^[36]。

推荐意见 7: HBsAg 阳性肝癌患者接受肝切除术前,应尽早启动 ETV、TDF、TAF 或 TMF 抗病毒治疗。术前肝功能失代偿患者,可在抗病毒治疗基础上给予保肝等对症支持治疗,待肝功能好转后择期手术治疗。(强推荐,证据级别 B 级)

(二)接受 TACE 治疗的 HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗策略

TACE 是肝癌非手术治疗中常用方法之一。然而,TACE 治疗也可导致 HBV 再激活以及肝脏炎症爆发。1 项纳入 11 项研究的荟萃分析结果显示:无论 HBeAg 阳性还是阴性患者,TACE 治疗均可显著增加 HBV 相关肝癌患者 HBV 再激活($OR=3.70$, $95\%CI$ 为 $1.45\sim 9.42$, $P<0.01$)以及肝脏炎症爆发($OR=4.30$, $95\%CI$ 为 $2.28\sim 8.13$, $P<0.01$)风险^[80]。即使是在 HBsAg 阴性的患者中,TACE 治疗亦可重新激活 HBV 复制,并且治疗强度与病毒重新激活之间存在剂量-风险关系。1 项纳入 109 例 HBsAg 阴性肝癌患者的回顾性研究结果显示:高强度 TACE 治疗(如多药联合 TACE、多药联合 TACE+放疗)相较于低强度 TACE 治疗(单药 TACE)显著增加 HBV 再激活风险(HBV 再激活风险分别为 37.8%、44.3%、6.2%, aHRs 分别为 4.63、10.91、1)。此外,该研究还发现既往确诊过慢性乙型病毒性肝炎患者接受 TACE 治疗后,相较于既往未确诊过慢性乙型病毒性肝炎患者 HBV 再激活风险增加^[81]。

TACE 治疗前 HBV DNA 高水平与治疗引起的病毒再激活密切相关,预防性抗病毒治疗可以有效降低再激活风险,显著改善患者预后^[80,82-84]。1 项回顾性研究结果显示:108 例 HBV 相关肝癌患者经 TACE 治疗后,42 例(38.9%)出现 HBV 再激活。基线 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL 组的患者 HBV 再激活率为 65.8% (25/38),显著高于基线 HBV DNA $< 10^4$ 拷贝/mL 组的 24.3% (17/70)^[84]。1 项前瞻性研究纳入 98 例 HBV DNA 阴性的 HBV 相关肝癌患者分为抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组,结果显示:抗病毒治疗组 5.9% (3/51) 发生 HBV 再激活,显著低于未接受抗病毒治疗组 23.4% (11/47) ($P<0.05$)^[85]。

推荐意见 8: HBsAg 阳性肝癌患者,接受 TACE 治疗时应尽早启动抗病毒治疗,推荐使用一线抗病毒药物 ETV、TDF、TAF 或 TMF (强推荐,证据级

别 B 级)。HBsAg 阴性、anti-HBc 阳性的肝癌患者,接受高强度 TACE 治疗(如多药联合 TACE、多药联合 TACE+放疗),建议启动 ETV、TDF、TAF 或 TMF 抗病毒治疗。(弱推荐,证据级别 C 级)

(三)接受肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)治疗的 HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗策略

HAIC 是广泛应用于中晚期肝癌的治疗方法之一。采用 FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)的 HAIC 治疗是晚期肝癌患者的一线治疗方案^[86-87]。HAIC 治疗可导致 HBV 再激活,而抗病毒治疗可以有效预防 HBV 再激活^[87]。1 项回顾性研究纳入 170 例 HBsAg 阳性晚期肝癌患者,均采用 FOLFOX 方案 HAIC 治疗,其中 137 例患者同时接受预防性抗病毒治疗。最终共有 25 例(14.7%)患者在 HAIC 治疗后发生 HBV 再激活,预防性抗病毒治疗组 HBV 再激活率为 11.7% (16/137) 显著低于未抗病毒治疗组的 27.3% (9/33) ($OR=12.35$, $95\%CI$ 为 $4.35\sim 33.33$, $P<0.001$)。该研究中,预防性抗病毒治疗组约有 40% 患者不定期服用抗病毒药物,这可能是导致该组 HBV 再激活发生率仍较高的原因。此外,预防性抗病毒组 OS 较未抗病毒组显著延长(16.46 个月比 10.68 个月, $HR=0.57$, $95\%CI$ 为 $0.36\sim 0.91$, $P<0.05$)^[87]。

推荐意见 9: HBsAg 阳性肝癌患者,接受 HAIC 治疗时应尽早启动抗病毒治疗,推荐使用一线抗病毒药物 ETV、TDF、TAF 或 TMF 治疗。(弱推荐,证据级别 C 级)

(四)接受放射治疗的 HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗策略

放射治疗也是肝癌有效的局部治疗方法,尤其是伴有门静脉、下腔静脉癌栓或肝外转移的 IIIa 期、IIIb 期肝癌患者,放射治疗有较好疗效。部分患者经放疗后肿瘤缩小或降期,可重获手术治疗机会。HBsAg 阳性的 HBV 相关肝癌患者接受放射治疗,可能出现 HBV 再激活,且 HBV DNA 水平与病毒活化密切相关,预防性抗病毒治疗可以有效降低再激活风险^[88-89]。HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者在放疗治疗过程中应当严密监测 HBV DNA、HBsAg 及 ALT 水平的变化^[90]。

1 项回顾性研究纳入 133 例接受放疗的 HBsAg 阳性肝癌患者,将患者分为未预防性抗病毒治疗设为对照组(27 例)和抗病毒治疗组(106 例)。其结果显示:17 例(12.7%)患者在放疗后出现 HBV 再激

活, 抗病毒治疗组 HBV 再激活率显著低于对照组 (7.5% 比 33.3%, $P < 0.001$); 抗病毒治疗组肝炎发生率也较对照组明显降低 (3.8% 比 14.8%, $P = 0.031$)^[88]。

推荐意见 10: HBsAg 阳性肝癌患者, 接受放射治疗时应尽早启动抗病毒治疗, 推荐使用一线抗病毒药物 ETV、TDF、TAF 或 TMF 治疗。(弱推荐, 证据级别 C 级)

(五) 接受靶向治疗的 HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗策略

索拉非尼、仑伐替尼是批准用于治疗晚期肝癌的一线分子靶向药物。在接受索拉非尼治疗的晚期 HBV 相关肝癌患者中, 基线 HBV DNA 高载量与病毒再激活相关, 是生存的不利预后因素, 而使用抗病毒治疗后患者生存率显著提高^[91-93]。

1 项多中心、回顾性研究纳入 130 例接受索拉非尼治疗的晚期 HBV 相关肝癌患者。其结果显示: 靶向治疗前 HBV DNA $\leq 10^4$ 拷贝/mL 的患者中位 OS 显著长于基线 HBV DNA $> 10^4$ 拷贝/mL 的患者 (10.4 个月比 6.6 个月, $P = 0.002$)。接受抗病毒治疗的患者相比未治疗的患者可获得更好 OS (12.0 个月比 8.3 个月, $P = 0.058$)。多因素分析结果显示: HBV DNA $> 10^4$ 拷贝/mL ($HR = 2.294$, 95%CI 为 1.429~3.676, $P = 0.001$) 和抗病毒治疗 ($HR = 0.617$, 95%CI 为 0.390~0.975, $P = 0.038$) 是 OS 的独立预测因素^[91]。在另一项回顾性研究中, 索拉非尼治疗前 HBV DNA 高水平 (HBV DNA $> 2\ 000$ IU/mL) 与病毒再激活、总生存率降低 ($HR = 2.85$, $P = 0.005$) 以及疾病进展 ($HR = 87.4$, $P = 0.008$) 密切相关。未接受预防性抗病毒治疗的患者较接受抗病毒治疗的患者更容易发生 HBV 再激活 (4/38 比 0/40, $P = 0.025$)^[92]。NAs 抗病毒治疗可以显著改善索拉非尼治疗的 HBV 相关肝癌患者生存率。1 项回顾性研究纳入 151 例接受索拉非尼治疗的 HBV 相关肝癌患者, 其结果显示: NAs 治疗组 (88 例) 较未治疗组 (63 例) 显著延长中位 OS (16.47 个月比 13.10 个月, $P = 0.03$) 以及降低死亡风险 ($HR = 0.67$, 95%CI 为 0.46~0.98, $P = 0.04$)^[93]。

推荐意见 11: HBsAg 阳性的肝癌患者, 接受靶向治疗的同时进行抗病毒治疗, 推荐使用一线抗病毒药物 ETV、TDF、TAF 或 TMF 治疗。(弱推荐, 证据级别 C 级)

(六) 接受免疫治疗的 HBV 相关肝癌患者的抗病毒治疗策略

肝癌的免疫治疗主要指免疫检查点阻断剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI)。PD-1/PD-L1 是

在 B 细胞、T 细胞、树突状细胞和自然杀伤 T 细胞中表达的一种免疫抑制分子, 可抑制抗癌免疫, 并且已被发现与肝癌的病程、HBV 感染相关^[94-95]。已有文献报道接受抗 PD-1/PD-L1 治疗的 HBV 相关肝癌患者有 HBV 再激活风险^[96]。即使低 HBV DNA 肝癌患者接受抗 PD-1/PD-L1 治疗也仍有发生 HBV 再激活风险^[97]。预防性抗病毒治疗可显著减少 HBV 再激活并降低 HBV 相关肝炎爆发风险^[98]。

1 项回顾性研究纳入 114 例 HBsAg 阳性、HBV DNA 阴性并接受抗 PD-1/PD-L1 治疗的肿瘤患者, 其中 85 例患者在接受抗 PD-1/PD-L1 治疗前启动预防性抗病毒治疗^[94]。其结果显示: 6 例患者发生 HBV 再激活, 其中 5 例未接受抗病毒治疗, 1 例接受 ETV 预防性治疗并发生 HBV 再激活, 考虑可能与 ETV 耐药有关。HBV 再激活时, 5 例患者同时出现 HBV 相关性肝炎; 进一步分析结果显示: 未行抗病毒治疗是 HBV 再激活的唯一显著危险因素 ($OR = 17.50$, 95%CI 为 1.95~157.07, $P = 0.004$)。另一项回顾性研究中, 随访了 62 例接受 ICIs 治疗的患者, 其中 35 例患者基线 HBV DNA ≤ 100 IU/mL 并在行 ICI 治疗同时接受 NAs 抗病毒治疗, 该组患者未发生 HBV 再激活; 19 例患者 HBV DNA > 100 IU/mL 并在 ICI 治疗同时接受 NAs 抗病毒治疗, 研究过程中同样未发生 HBV 再激活; 另有 6 例未接受 NAs 抗病毒治疗的患者, 其中 1 例患者在 ICI 治疗后第 9 周出现 HBV 再激活^[96]。值得注意的是, 上述研究中, 发现 HBV 激活可发生在免疫治疗结束后第 6 周, 这意味着 ICI 作用持续可超过治疗期。目前指南建议在最后一剂免疫抑制剂或化疗结束后, 抗病毒治疗持续时间 ≥ 6 个月。然而对于接受 ICI 治疗的患者, 抗病毒治疗的最佳持续时间尚不清楚。

推荐意见 12: HBsAg 阳性的肝癌患者, 接受抗 PD-1/PD-L1 治疗的 HBV 相关肝癌患者有 HBV 再激活风险, 预防性抗病毒治疗可显著减少 HBV 再激活并降低 HBV 相关肝炎爆发风险, 推荐使用一线抗病毒药物 ETV、TDF、TAF 或 TMF 治疗。(弱推荐, 证据级别 C 级)

(七) 接受肝移植的 HBV 相关肝癌患者的抗病毒治疗策略

国内外指南对于慢性 HBV 感染的肝移植患者有较为明确的推荐意见。所有将要进行肝移植的 HBsAg 阳性患者均应启动 NAs 抗病毒治疗, 联合或不联合乙肝免疫球蛋白; HBsAg 阴性患者, 接受 HBsAg 阴性但 HBcAb 阳性移植时, 应当接受长



期抗病毒治疗以预防病毒再激活。抗病毒治疗应终身使用^[20-21, 90, 99]。

推荐意见 13:将要进行肝移植的 HBsAg 阳性患者都应当启动 NAs 抗病毒治疗; HBsAg 阴性患者, 接受 HBsAg 阳性或 HBsAg 阴性但 HBcAb 阳性移植时, 应当接受长期抗病毒治疗以预防病毒再激活。(强推荐, 证据级别 A 级)

五、抗病毒治疗疗程

(一) NAs 治疗

对于 HBsAg 阳性的 HBV 相关肝癌患者建议长期使用 NAs 抗病毒治疗。由于目前已有的抗病毒药物均无法彻底清除肝细胞内 HBV 共价闭合环状 DNA, 而长期抗病毒治疗能够最大限度抑制 HBV DNA 复制, 持续控制肝脏炎症, 逆转非癌组织的纤维化, 改善患者长期预后^[21, 90, 100]。伴有肝硬化的慢性乙型病毒性肝炎患者停止 NAs 抗病毒治疗后, 43.6% 的患者出现肝炎爆发, 严重者甚至威胁生命^[101]。由于目前尚无确切可靠的指标预测 NAs 停药后患者预后。因此, 为了避免病毒再激活及其可能引起的肝功能失代偿, 对于已经发生肝癌的患者, 建议长期使用 NAs 抗病毒治疗。对于 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者, 预防性抗病毒治疗应在抗癌治疗结束后继续使用 NAs 治疗 ≥ 12 个月, 之后再行个体化治疗^[102]。

(二) 干扰素治疗

干扰素的治疗疗程在参考慢性乙型病毒性肝炎患者治疗指南的同时应充分考虑肝癌患者抗病毒治疗的特殊性, 目前以推荐干扰素联合 NAs 抗病毒治疗为主, 不建议单独应用干扰素治疗。干扰素联合 NAs 抗病毒治疗的疗程, 目前暂时没有较好的循证医学证据, 考虑不良反应和成本效益, 建议疗程以 48 周为宜, ≤ 96 周。Peg-IFN- α -2a 治疗 24 周时, 若 HBsAg 定量 $> 2 \times 10^4$ IU/mL 且 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/mL (HBeAg 阳性) 或 HBsAg 下降 < 1 lg IU/mL 且 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/mL (HBeAg 阴性), 建议停用 Peg-IFN- α -2a^[68]。

推荐意见 14: HBV 相关肝癌患者建议长期(终身)使用 NAs 抗病毒治疗。(弱推荐, 证据级别 B 级)

六、HBV 相关肝癌患者抗病毒治疗随访与监测

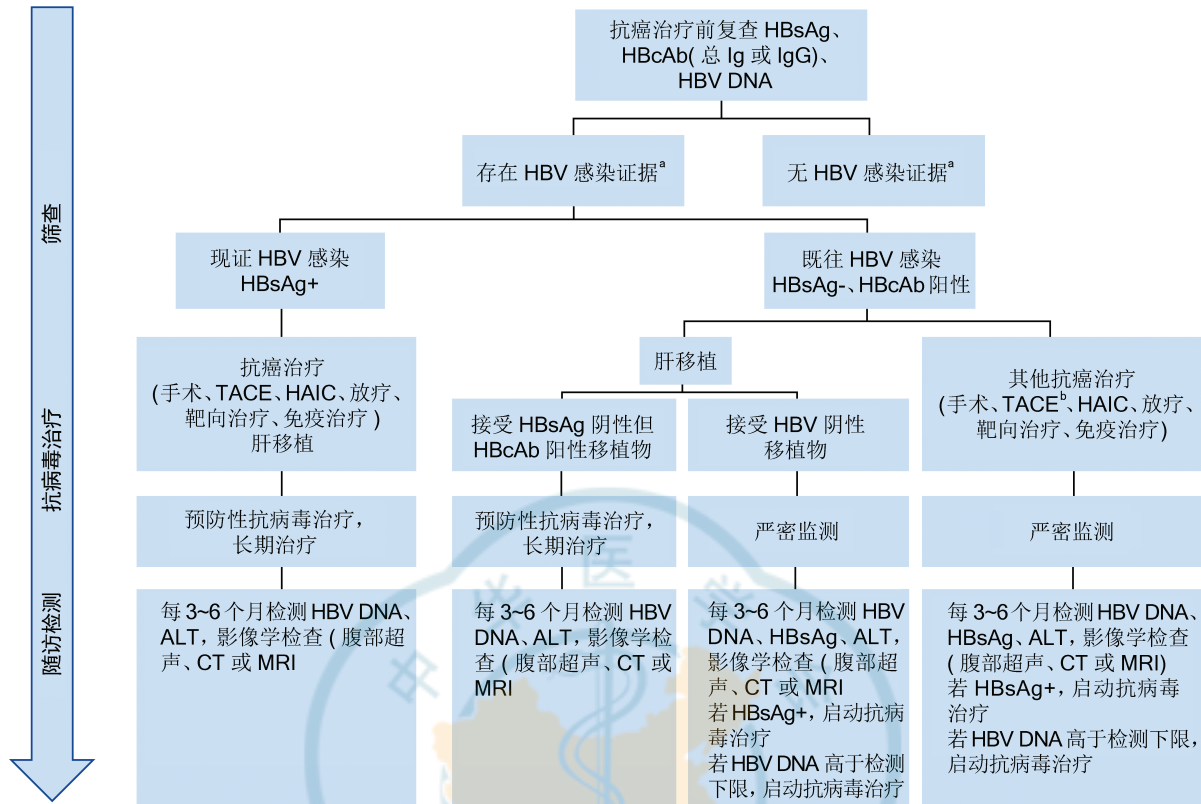
抗癌治疗后接受 NAs 抗病毒治疗的患者, 必须重视随访监测, 每 3~6 个月检测病毒学、血生化等指标以及影像学检查(腹部超声、CT/MRI)^[21]。未接受抗病毒治疗的患者, 应定期每 3~6 个月检测

HBV DNA、HBsAg、ALT 等指标以及进行影像学检查(腹部超声、CT/MRI)^[90]。病毒再激活常发生在停止抗病毒治疗后。因此, 应密切监测 HBV DNA 及 ALT 水平, 在停止抗病毒治疗后的前 3 个月至少每个月监测 1 次, 之后每 3 个月监测 1 次。定期随访监测有助于评估抗病毒治疗的疗效并及时调整治疗药物, 有效预防病毒再激活及肝炎爆发。

1 项回顾性研究纳入 565 例 HBV 相关肝癌患者并根据随访期间 HBV DNA 变化分为持续病毒学抑制组 (HBV DNA < 9 IU/mL) 和低病毒血症组, 结果显示: 相较于得到持续病毒学抑制的患者, 伴有低病毒血症的 HBV 相关肝癌患者在随访期间肝炎急性发作率显著升高, 并且与较差的总生存率相关^[32]。此外, 我国 1 项研究结果显示: 经过抗病毒治疗但 HBV DNA 仍处于低水平阳性的患者 (多数患者 HBV DNA 水平为 20~200 IU/mL) 相较于获得完全病毒学抑制 (HBV DNA < 20 IU/mL) 的患者肝纤维化进展风险显著增高 ($HR=4.84, 95\%CI$ 为 1.30~17.98, $P=0.019$)^[103]。1 项韩国的回顾性研究比较低病毒血症与持续病毒学抑制 (HBV DNA < 12 IU/mL) 的患者, 结果显示: 低病毒血症患者 5 年肝癌累积发生率显著增高 (14.3% 比 7.5%, $P=0.015$), 低病毒血症是肝癌发生的独立预测因素 ($HR=1.98, 95\%CI$ 为 1.28~3.06, $P=0.002$)^[104]。综合以上研究结果, 推荐随访监测过程中使用高灵敏试剂 (最低检测下限为 10~20 IU/mL), 对于处于低病毒血症的患者, 及时调整抗病毒治疗药物, 最大限度抑制病毒复制。美国肝病学会 2018 建议接受 ETV 或 TDF/TAF 单药治疗的过程中, 若 HBV DNA 较最低点升高 $> 1 \log_{10}$ IU/mL, 或者经治疗后达检测下限 (< 10 IU/mL) 后, HBV DNA 再次 ≥ 100 IU/mL, 更换为另一种抗病毒单药治疗或增加一种抗病毒药物^[90]。多项真实世界研究结果显示: $> 1/5$ 一线抗病毒药物治疗的患者存在低病毒血症, 经 ETV 治疗的低病毒血症患者换用 TAF 后, 病毒学抑制率、ALT 复常率及肝脏硬度均得到改善^[103-104]。

推荐意见 15: 接受 NAs 抗病毒治疗的患者, 每 3~6 个月检测病毒学、血生化等指标; 未接受抗病毒治疗的患者, 每 3~6 个月检测 HBV DNA、HBsAg 及 ALT 等指标 (弱推荐, 证据级别 B 级)。推荐使用高灵敏血清 HBV DNA 检测, 及时发现低病毒血症患者, 调整抗病毒治疗药物, 最大限度抑制病毒复制 (弱推荐, 证据级别 B 级)。

HBV 相关肝癌抗病毒治疗流程见图 1。



注:HBV 为乙型肝炎病毒,HBsAg 为乙型肝炎表面抗原,Ig 为免疫球蛋白,TACE 为肝动脉化疗栓塞术,HAIC 为肝动脉灌注化疗,ALT 为谷丙转氨酶,MRI 为磁共振成像,CHB 为慢性乙型肝炎;^aHBV 感染证据是指 HBsAg 阳性或 HbCAb 阳性(总 Ig 或 IgG,不包括 IgM 除非能排除急性 HBV 感染);^b采用高强度 TACE 治疗(如多药联合 TACE、多药联合 TACE+放疗)或既往确诊 CHB 的患者,可预防性抗病毒治疗,直至抗癌结束后至少 12 个月

图 1 乙型肝炎病毒相关肝癌抗病毒治疗流程图

Figure 1 Flow chart of antiviral therapy for hepatic B virus-related hepatocellular carcinoma

《乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)》

编审委员会成员名单(按姓氏汉语拼音排序):

- 陈成伟(中国人民解放军海军第 905 医院)
- 陈拥军(上海交通大学附属瑞金医院)
- 陈孝平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
- 蔡伟(上海交通大学附属瑞金医院)
- 董家鸿(清华大学附属北京清华长庚医院)
- 樊嘉(复旦大学附属中山医院)
- 傅青春(上海市公共卫生临床中心)
- 贺佳(海军军医大学统计学教研室)
- 黄罡(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)
- 江建宁(广西医科大学第一附属医院)
- 陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院)
- 李欣(南方医科大学深圳医院)
- 毛杰(兰州大学第二医院)
- 孟岩(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)
- 孙剑(南方医科大学附属南方医院)
- 王鲁(复旦大学附属肿瘤医院)
- 王建华(复旦大学附属中山医院)
- 王俊学(海军军医大学附属长征医院)

- 王葵(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)
- 吴志峰(复旦大学附属中山医院)
- 许洁(上海交通大学附属第九人民医院)
- 徐军明(上海交通大学附属第一人民医院)
- 谢青(上海交通大学附属瑞金医院)
- 杨业发(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)
- 叶胜龙(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)
- 袁振刚(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)
- 翟博(上海交通大学附属仁济医院)
- 周俭(复旦大学附属中山医院)
- 钟林(上海交通大学附属第一人民医院)
- 张继明(复旦大学附属华山医院)
- 张建军(上海交通大学附属仁济医院)
- 周伟平(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)

执笔:

- 黄罡(海军军医大学附属东方肝胆外科医院)
- 谢青(上海交通大学附属瑞金医院)
- 贺佳(海军军医大学统计学教研室)
- 孙剑(南方医科大学附属南方医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(12):1683-1691. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.3055.
- [2] McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability[J]. *Clin Liver Dis*, 2015,19(2):223-238. DOI:10.1016/j.cld.2015.01.001.
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019,394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [5] World health organization.liver[EB/OL].[2022-10-24]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-factsheet.pdf>.
- [6] de Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2015,62(4): 1190-1200. DOI:10.1002/hep.27969.
- [7] 秦叔逵. 中国原发性肝癌临床登记调查(CLCS)的中期报告[R/OL].(2020-09-30)[2022-10-24]. https://mp.weixin.qq.com/s?_biz=MzA40DQxMjgzNw==&mid=2653991033&idx=5&sn=9e4dd84a7f01003f09935ed0122943d2&chksm=8bee97b3bc991ea54dc39b8aeb99056e97085f0fc10bbe4ffe68f0a1958c23bc1cf2a79ab00&scene=27.
- [8] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004,351(15): 1521-1531. DOI: 10.1056/NEJMoa033364.
- [9] Lim YS, Han S, Heo NY, et al. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine[J]. *Gastroenterology*, 2014,147(1):152-161. DOI:10.1053/j.gastro.2014.02.033.
- [10] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
- [11] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010,52(3):886-893. DOI:10.1002/hep.23785.
- [12] Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2013,58(5): 1537-1547. DOI:10.1002/hep.26301.
- [13] Chan AC, Chok KS, Yuen WK, et al. Impact of antiviral therapy on the survival of patients after major hepatectomy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(6): 675-681. DOI: 10.1001/archsurg.2011.125.
- [14] Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*, 2012,308(18):1906-1914. DOI:10.1001/2012.jama.11975.
- [15] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2015,261(1):56-66. DOI:10.1097/SLA.0000000000000858.
- [16] Huang G, Li PP, Lau WY, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low hbv-dna levels: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2018,268(6):943-954. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002727.
- [17] Wong GL, Tse YK, Chan HL, et al. Oral nucleos(t)ide analogues reduce recurrence and death in chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016,43(7):802-813. DOI:10.1111/apt.13548.
- [18] 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.
- [19] Hung IF, Wong DK, Poon RT, et al. Risk factors and post-resection independent predictive score for the recurrence of hepatitis b-related hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2016,11(2):e0148493. DOI:10.1371/journal.pone.0148493.
- [20] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019,35(12):2648-2669. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
- [21] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022,38(2):288-303. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
- [22] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011,64(4):383-394. DOI:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [23] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011,64(4):401-406. DOI:/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [24] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013,66(7):726-735. DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [25] ASCO Guidelines Methodology Manual[EB/OL].[2022-10-24]. <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/guideline-methodology>.
- [26] Li Z, Zhao X, Jiang P, et al. HBV is a risk factor for poor patient prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016,95(31):e4224. DOI:10.1097/MD.0000000000004224.
- [27] Qu LS, Jin F, Huang XW, et al. High hepatitis B viral load predicts recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010,14(7): 1111-1120. DOI:10.1007/s11605-010-1211-1.
- [28] Goto T, Yoshida H, Tateishi R, et al. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency abla-



- tion[J]. *Hepatol Int*,2011,5(3):767-773. DOI:10.1007/s12072-011-9255-1.
- [29] Hung IF, Poon RT, Lai CL, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008,103(7):1663-1673. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.01872.x.
- [30] Yang T, Lu JH, Zhai J, et al. High viral load is associated with poor overall and recurrence-free survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a prospective cohort study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012,38(8):683-691. DOI:10.1016/j.ejso.2012.04.010.
- [31] Huang G, Lau WY, Shen F, et al. Preoperative hepatitis B virus DNA level is a risk factor for postoperative liver failure in patients who underwent partial hepatectomy for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 2014, 38(9):2370-2376. DOI:10.1007/s00268-014-2546-7.
- [32] Kim TS, Sinn DH, Kang W, et al. Hepatitis B virus DNA levels and overall survival in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma patients with low-level viremia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2019,34(11):2028-2035. DOI:10.1111/jgh.14750.
- [33] Sohn W, Paik YH, Kim JM, et al. HBV DNA and HBsAg levels as risk predictors of early and late recurrence after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*,2014,21(7):2429-2435. DOI:10.1245/s10434-014-3621-x.
- [34] Huang G, Lau WY, Zhou WP, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma recurrence in patients with Low hepatitis B virus DNA levels and high preoperative hepatitis B surface antigen levels[J]. *JAMA Surg*, 2014,149(6):519-527. DOI:10.1001/jamasurg.2013.4648.
- [35] Papatheodoridi M, Tampaki M, Lok AS, et al. Risk of HBV reactivation during therapies for HCC: a systematic review [J]. *Hepatology*,2022,75(5):1257-1274. DOI:10.1002/hep.32241.
- [36] 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.
- [37] Su YC, Lin PC, Yu HC, et al. Antiviral prophylaxis during chemotherapy or immunosuppressive drug therapy to prevent HBV reactivation in patients with resolved HBV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2018,74(9):1111-1119. DOI:10.1007/s00228-018-2487-4.
- [38] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study[J]. *J Clin Oncol*,2014,32(33):3736-3743. DOI:10.1200/JCO.2014.56.7081.
- [39] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2017,65(5):1451-1461. DOI:10.1002/hep.29022.
- [40] Huang G, Yang Y, Shen F, et al. Early viral suppression predicts good postoperative survivals in patients with hepatocellular carcinoma with a high baseline HBV-DNA load [J]. *Ann Surg Oncol*,2013,20(5):1482-1490. DOI:10.1245/s10434-012-2803-7.
- [41] Xu Y, Zhang YG, Wang X, et al. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(25):7869-7876. DOI:10.3748/wjg.v21.i25.7869.
- [42] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. *Hepatology*,2009,49(5):1503-1514. DOI:10.1002/hep.22841.
- [43] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. *Hepatology*, 2009,50(6):2001-2006. DOI:10.1002/hep.23346.
- [44] Marcellin P, Wong DK, Sievert W, et al. Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Liver Int*, 2019, 39(10):1868-1875. DOI:10.1111/liv.14155.
- [45] Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection[J]. *Hepatology*,2015,62(4):1318-1320. DOI:10.1002/hep.27730.
- [46] Harkisoen S, Arends JE, Hoepelman AI, et al. Renal proximal tubular dysfunction due to tenofovir in a patient with chronic hepatitis B monoinfection[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2015,39(5):e67-e69. DOI:10.1016/j.clinre.2015.01.007.
- [47] Gara N, Zhao X, Collins MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,35(11):1317-1325. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05093.x.
- [48] Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2016,1(3):196-206. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30107-8.
- [49] Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2016,1(3):185-195. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
- [50] Zand Irani M, Jones MP, Halland M, et al. Prevalence, symptoms and risk factor profile of rumination syndrome and functional dyspepsia: a population-based study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2021,54(11/12):1416-1431. DOI:10.1111/apt.16630.
- [51] Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean Nationwide Cohort Study[J]. *JAMA Oncol*,2019,5(1):30-36. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4070.
- [52] Yip TC, Wong VW, Chan HL, et al. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China[J]. *Gastroenterology*,2020,158(1):215-225.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2019.09.025.
- [53] Choi J, Jo C, Lim YS. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Hepatology*,2021,73(2):



- 661-673. DOI:10.1002/hep.31289.
- [54] Zhang M, Wang D, Liu H, et al. Tenofovir decrease hepatocellular carcinoma recurrence in chronic hepatitis B patients after liver resection[J]. *Infect Agent Cancer*, 2018, 13: 19. DOI:10.1186/s13027-018-0191-8.
- [55] Xia Z, He L, Xiong L, et al. The comparison of different antiviral therapies on the prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatments: a network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(33): e20877. DOI:10.1097/MD.00000000000020877.
- [56] 中华医学会肝病学会分会肝炎学组, 中华肝病杂志. 非一线核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者治疗策略调整专家共识[J]. *中华肝病杂志*, 2019, 27(5): 343-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.05.004.
- [57] Sadler AJ, Williams BR. Interferon-inducible antiviral effectors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 559-568. DOI: 10.1038/nri2314.
- [58] Ren P, Cao Z, Mo R, et al. Interferon-based treatment is superior to nucleos(t)ide analog in reducing HBV-related hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients at high risk[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(10): 1085-1094. DOI: 10.1080/14712598.2018.1518423.
- [59] Li SY, Li H, Xiong YL, et al. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a five-year observational cohort study[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(Suppl 1): 12-20. DOI: 10.1111/jvh.12755.
- [60] Zhang CH, Xu GL, Jia WD, et al. Effects of interferon treatment on development and progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(5): 1254-1264. DOI: 10.1002/ijc.25767.
- [61] Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(6): 831-842. DOI: 10.1097/01.sla.0000245829.00977.45.
- [62] Chen LT, Chen MF, Li LA, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(1): 8-17. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182363ff9.
- [63] Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, et al. Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors[J]. *Cancer*, 2004, 100(2): 376-382. DOI: 10.1002/cncr.20004.
- [64] Xu J, Li J, Chen J, et al. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma after curative therapy - meta-analysis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(2): 331-340. DOI: 10.17219/acem/29760.
- [65] Yang S, Lin Q, Lin W, et al. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 159. DOI: 10.1186/s12957-016-0912-7.
- [66] Zuo CH, Xia M, Liu JS, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with interferon- α is safe and effective for patients with hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(1): 245-251. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.1.245.
- [67] Qi W, Zhang Q, Xu Y, et al. Peg-interferon and nucleos(t)ide analogue combination at inception of antiviral therapy improves both anti-HBV efficacy and long-term survival among HBV DNA-positive hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy/ablation[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(4): 387-396. DOI: 10.1111/jvh.13236.
- [68] 张文宏, 张大志, 窦晓光, 等. 聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. *中华肝病杂志*, 2017, 25(9): 678-686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.007.
- [69] Wu D, Wang P, Han M, et al. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5): 573-586. DOI: 10.1007/s12072-019-09956-1.
- [70] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial)[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 777-784. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044.
- [71] Chan H, Chan F, Hui AJ, et al. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir—a prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1): 126-135. DOI: 10.1111/jvh.13000.
- [72] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, 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.
- [73] Kim H, Ahn SW, Hong SK, et al. Survival benefit of liver resection for Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(8): 1045-1052. DOI: 10.1002/bjs.10541.
- [74] Zhang G, Yu X, Liu P, et al. Efficacy of nucleoside analogs for chronic hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: a meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3207-3219. DOI: 10.1007/s10620-018-5252-8.
- [75] Xia BW, Zhang YC, Wang J, et al. Efficacy of antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogs after curative treatment for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(4): 458-468. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.12.003.
- [76] Liu GM, Huang XY, Shen SL, et al. Adjuvant antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(1): 100-110. DOI: 10.1111/hepr.12584.
- [77] Yuan P, Chen P, Qian Y. Evaluation of antiviral therapy performed after curative therapy in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2016: 5234969. DOI: 10.1155/2016/5234969.
- [78] Chen XX, Cheng JW, Huang A, et al. The effect of antiviral therapy on patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5363-5375. DOI: 10.2147/OTT.S150281.
- [79] Li Z, Lei Z, Xia Y, et al. Association of preoperative antiviral treatment with incidences of microvascular invasion and early tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(10): e182721. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.2721.



- [80] Zhang SS, Liu JX, Zhu J, et al. Effects of TACE and preventive antiviral therapy on HBV reactivation and subsequent hepatitis in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2019,49(7): 646-655. DOI:10.1093/jjco/hyz046.
- [81] Jang JW, Kim YW, Lee SW, et al. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*,2015,10(3):e0122041. DOI:10.1371/journal.pone.0122041.
- [82] Chen VL, Yeh ML, Le AK, et al. Anti-viral therapy is associated with improved survival but is underutilised in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: real-world east and west experience[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2018,48(1):44-54. DOI:10.1111/apt.14801.
- [83] Lu B, Zhu L, Wang X, et al. Effects of radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization and antiviral therapy on the prognosis and quality of life in primary chronic HBV-related liver cancer[J]. *J BUON*,2019,24(5):1979-1984.
- [84] Wang X, Yang X, Chen F, et al. Hepatitis B virus reactivation potential risk factors in hepatocellular carcinoma via transcatheter arterial chemoembolization: a retrospective research[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2021,2021: 8864655. DOI:10.1155/2021/8864655.
- [85] Wang K, Jiang G, Jia Z, et al. Effects of transarterial chemoembolization combined with antiviral therapy on HBV reactivation and liver function in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with HBV-DNA negative[J]. *Medicine (Baltimore)*,2018,97(22):e10940. DOI:10.1097/MD.00000000000010940.
- [86] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. *Chin J Cancer*,2017,36(1):83. DOI:10.1186/s40880-017-0251-2.
- [87] Liu S, Lai J, Lyu N, et al. Effects of antiviral therapy on HBV reactivation and survival in hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatic artery infusion chemotherapy[J]. *Front Oncol*,2020,10:582504. DOI:10.3389/fonc.2020.582504.
- [88] Jun BG, Kim YD, Kim SG, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiotherapy for hepatocellular carcinoma and efficacy of antiviral treatment: a multicenter study[J]. *PLoS One*,2018,13(7):e0201316. DOI:10.1371/journal.pone.0201316.
- [89] Huang W, Zhang W, Fan M, et al. Risk factors for hepatitis B virus reactivation after conformal radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*,2014,105(6):697-703. DOI:10.1111/cas.12400.
- [90] Terrault NA, Lok A, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*,2018,12(1):33-34. DOI:10.1002/cld.728.
- [91] Yang Y, Wen F, Li J, et al. A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib[J]. *Liver Int*,2015,35(9):2147-2154. DOI:10.1111/liv.12805.
- [92] Lim S, Han J, Kim GM, et al. Hepatitis B viral load predicts survival in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2015,30(6):1024-1031. DOI:10.1111/jgh.12898.
- [93] Xu L, Gao H, Huang J, et al. Antiviral therapy in the improvement of survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma treated with sorafenib [J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2015,30(6): 1032-1039. DOI: 10.1111/jgh.12910.
- [94] Ng K, Wong L, Ang A, et al. Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: Experience of a tertiary Asian Center[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*,2021,17(5):e249-e261. DOI:10.1111/ajco.13454.
- [95] Fiscaro P, Valdatta C, Massari M, et al. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2010,138(2):682-693.e1-4. DOI:10.1053/j.gastro.2009.09.052.
- [96] Lee PC, Chao Y, Chen MH, et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*,2020,8(2):e001072. DOI:10.1136/jitc-2020-001072.
- [97] He MK, Peng C, Zhao Y, et al. Comparison of HBV reactivation between patients with high HBV-DNA and low HBV-DNA loads undergoing PD-1 inhibitor and concurrent antiviral prophylaxis[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2021,70(11):3207-3216. DOI:10.1007/s00262-021-02911-w.
- [98] Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition[J]. *J Immunother Cancer*,2019,7(1):322. DOI:10.1186/s40425-019-0808-5.
- [99] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*,2017,11(4):317-370. DOI:10.1007/s12072-017-9799-9.
- [100] Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*,2013,58(6):1888-1896. DOI:10.1002/hep.26549.
- [101] Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(31):3698-3715. DOI:10.1200/JCO.20.01757.
- [102] Sun Y, Wu X, Zhou J, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2020,18(11):2582-2591.e6. DOI:10.1016/j.cgh.2020.03.001.
- [103] Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. *Hepatology*,2017,66(2):335-343. DOI:10.1002/hep.28916.
- [104] Ogawa E, Nomura H, Nakamuta M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2020,40(7):1578-1589. DOI:10.1111/liv.14482.