

甲胎蛋白联合谷氨酰转移酶对晚期乙肝相关性肝癌男性患者应用仑伐替尼治疗后进展的预测价值

赵磊^{1,2}, 王文鑫², 毕京峰², 孟芳霖², 谢小慧², 石磊², 徐哲², 王福生²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第五医学中心 感染病医学部, 北京 100039

摘要: **背景** 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是公认的肝癌的肿瘤标志物,在肝癌早筛中发挥重要作用,但通过单独监测AFP水平对肝癌预后评估的作用仍十分有限。近年来,谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)被发现在肝癌的诊断和预后评估中具有应用价值。然而,二者联合预测肝癌进展的临床意义尚不清楚。**目的** 探讨甲胎蛋白联合谷氨酰转移酶对晚期乙肝相关性肝癌男性患者应用仑伐替尼治疗后进展的预测评估作用。**方法** 回顾分析解放军总医院第五医学中心2018年6月-2021年6月收治的85例乙肝相关性肝癌男性成年患者的临床资料。所有患者均应用仑伐替尼为一线抗肿瘤药物,以RECIST1.1为标准,每4~8周进行疗效评价并监测AFP和GGT水平。治疗至6个月时,将肿瘤进展患者纳入进展组(n=22),将完全缓解、部分缓解和疾病稳定的患者纳入非进展组(n=63)。利用受试者工作特征曲线分析AFP、GGT以及两者联合对仑伐替尼治疗后肿瘤进展的预测作用。**结果** 两组年龄、既往主要病史、Child-Pugh分级、BCLC分期和PS评分无统计学差异($P>0.05$),治疗前AFP和GGT水平无统计学差异($P>0.05$)。AFP差值预测治疗后进展的曲线下面积、敏感度、特异性分别为0.771(95% CI: 0.647~0.896)、84.10%、68.20%;GGT差值预测治疗后进展的曲线下面积、敏感度、特异性分别为0.763(95% CI: 0.629~0.898)、98.40%、54.50%;AFP差值联合GGT差值预测治疗后进展的曲线下面积、敏感度、特异性分别为0.849(95% CI: 0.744~0.954)、93.70%、72.70%,二者联合后预测效能优于AFP($P=0.023$)。AFP差值的最佳截断点为52 ng/mL,GGT差值的最佳截断点为21.5 U/L。**结论** AFP联合GGT对晚期乙肝相关性肝癌进展有一定预测评估作用。**关键词:** 甲胎蛋白;谷氨酰转移酶;乙肝相关性肝癌;仑伐替尼;男性

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2022)05-0507-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.05.003

网络出版时间: 2022-06-07 16:43

网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20220606.0948.002.html

引用本文: 赵磊, 王文鑫, 毕京峰, 等. 甲胎蛋白联合谷氨酰转移酶对晚期乙肝相关性肝癌男性患者应用仑伐替尼治疗后进展的预测价值[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(5): 507-511.

Alpha fetoprotein combined gamma-glutamyl transferase in predicting cancer progression in male patients with advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma treated by lenvatinib

ZHAO Lei^{1,2}, WANG Wenxin², BI Jingfeng², MENG Fanglin², XIE Xiaohui², SHI Lei², XU Zhe², WANG Fusheng²

¹ Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ² Department of Infectious Diseases Medicine, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding authors: XU Zhe. Email: xuzhe302@139.com; WANG Fusheng. Email: fswang302@163.com

Abstract: Background Alpha-fetoprotein (AFP) is of well-recognized as a tumor marker for screening hepatocellular carcinoma (HCC), but with a limited efficacy when used alone. In recent years, gamma-glutamyl transferase (GGT) has been recognized to play a vital role in the early diagnosis and prognosis assessment in patients with HCC. However, the clinical significance of AFP combined with GGT in screening HCC progression is still poorly understood. **Objective** To investigate the clinical significance of AFP combined with GGT in predicting progressive disease (PD) treated by lenvatinib in male patients with advanced HBV-related HCC. **Methods** A hospital-based retrospective study was conducted in 85 consecutive patients with advanced HBV-related HCC who had been treated with lenvatinib in the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from June 2018 to June 2021. All patients were treated with lenvatinib as the first-line antitumor drug, according to the RECIST 1.1, the curative effectiveness was evaluated every 4-8 weeks, and the levels of AFP and GGT were also monitored. Patients were divided into PD group (n=22) and non-PD group (n=63) according to the evaluation of therapeutic effect of tumor-targeted therapy. The efficacy of AFP and GGT in predicting PD in male patients with advanced HBV-related HCC treated by lenvatinib was analyzed by the Receiver Operating

收稿日期: 2022-02-16

基金项目: 国家自然科学基金创新研究群体科学基金(81721002)

Supported by the Science Fund for Creative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China (81721002)

作者简介: 赵磊, 男, 硕士, 医师。研究方向: 肝癌的综合治疗。Email: reninxiaojun1@163.com

通信作者: 徐哲, 男, 主任医师, 硕士生导师, 生物损伤救治科主任。Email: xuzhe302@139.com; 王福生, 男, 主任医师, 博士生导师, 中国科学院院士。Email: fswang302@163.com

Characteristic Curve (ROC). **Results** There was no statistical significance in age, previous history, the score of Child-Pugh, the stage of BCLC, the score of performance status, the AFP level and GGT level between the two groups (all $P>0.05$). The AUC of ROC, sensitivity and specificity of Δ AFP in predicting PD in patients with hepatocellular carcinoma were 0.771 (95% CI: 0.647-0.896), 84.10%, 68.20%, respectively, they were 0.763 (95% CI: 0.629-0.898), 98.40%, 54.50% for Δ GGT, and 0.849 (95% CI: 0.744-0.954), 93.70%, 72.70% for the combined detection. The efficacy of combined detection in predicting PD was higher than that of AFP ($P=0.0233$). The optimal cut-off value of Δ AFP difference was 52 ng/mL, and 21.5 U/L for Δ GGT. **Conclusion** The combination of AFP and GGT is valuable in predicting disease progression in patients with HBV-related HCC.

Keywords: alpha fetoprotein; gamma-glutamyl transpeptidase; hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma; lenvatinib; male

Cited as: Zhao L, Wang WX, Bi JF, et al. Alpha fetoprotein combined gamma-glutamyl transferase in predicting cancer progression in male patients with advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma treated by lenvatinib [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (5) : 507-511.

2020年全球肿瘤负担数据显示,原发性肝癌的发病率和死亡率仍高居不下,人口近全球20%的中国,其发病率和死亡率均居世界第一^[1]。我国超过92.5%的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染^[2],由HBV引起的原发性肝癌称为乙肝相关性肝癌(HBV-related HCC)。我国的原发性肝癌人群中,男女比例约为5:1,男性患者成为中国肝癌患者的主要群体^[3]。多年来,甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)作为HCC的常规检测肿瘤标志物,用于HCC的诊断和疗效监测,具有重要的临床意义^[4]。HBV相关性HCC在发生和进展中,患者的AFP血清水平通常会升高,一般超过正常阈值(20 μ g/L),甚至远高于病理阈值(400 μ g/L),但仍有近50%的患者呈现低水平,甚至呈阴性^[5-6]。因此,AFP在肝癌诊断和预后监测中的应用受限于其低敏感度和高特异性^[7]。近年来,谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)亦被认为是HCC的生物标志物,但因其特异性不足,在临床应用中受限^[8]。然而,到目前为止,常规检测的血生化指标中除GGT外尚无其他有效标志物可用于肝癌诊断和预后监测,如谷丙转氨酶、谷草转氨酶等的水平变化受到多种因素影响,特异性和敏感度都不强,均不能单独作为HCC的有效生物标志物^[9]。GGT是谷胱甘肽合成必需的酶,广泛分布于人体各个器官,主要来源于肝^[10]。有多项研究指出,GGT在HCC的诊断和预后监测中具有实用价值,是HCC重要的临床预后因素^[11-13]。根据2017年REFLECT研究结果,与索拉非尼相比,仑伐替尼以较大优势成为HCC的一线治疗药物(无进展生存期:7.3个月 vs 3.6个月;客观缓解率:40.6% vs 12.4%)^[14]。尽管治疗效果喜人,但监测肿瘤是否进展仍是抗肿瘤治疗过程中临床医师最为关心的问题之一。AFP和GGT单独监测肿瘤进展效果有限,二者联合预测肿瘤进展的效果如

何,当前鲜有研究。为此,我们就AFP联合GGT对晚期HBV相关性肝癌患者应用仑伐替尼后进展的预测作用做一探究。

资料与方法

1 资料 收集解放军总医院第五医学中心2018年6月-2021年6月收治的85例接受以仑伐替尼为一线抗肿瘤药物治疗的晚期HBV相关性HCC男性成年患者的临床资料。纳入标准:1)根据《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》确诊为原发性肝癌,病理类型为HBV相关性肝癌;2)年龄 >18 岁,性别为男性;3)应用仑伐替尼为一一线抗肿瘤方案;4)美国东部肿瘤协作组活动状态评分(ECOG-PS)0~2分;5)Child-Pugh评分分级为A级或B级;6)巴塞罗那分期(BCLC)B/C期;7)符合实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1),至少有一个可测量病灶(>10 mm)。排除标准:1)合并其他原发性恶性肿瘤;2)临床资料不完整或失真;3)合并重要脏器功能障碍,如不可控制的高血压、急性或亚急性脑梗死、急性心肌梗死、心力衰竭等;4)有出血倾向;5)既往应用过其他具有抗肿瘤作用的药物;6)Child-Pugh C级;7)BCLC分期在A、D期。

2 仑伐替尼药物方案 甲磺酸仑伐替尼胶囊(生产厂家:卫材中国),规格:4 mg/粒。用法用量:体质量 <60 kg, 8 mg口服,1次/d,体质量 ≥ 60 kg, 12 mg口服,1次/d。治疗期间如有漏服,且无法在12 h内服用,无须补服,按常规用药时间进行下一次服药。长期服药,直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。

3 分组及评价 以RECIST1.1为依据,治疗至6个月时,评价为肿瘤进展(progressive disease, PD)的患者纳入PD组,疗效评价为非进展[包括:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease,

SD)]的患者纳入非PD组。分析PD组用药前与进展时的AFP、GGT水平差异,并计算进展时与用药前的AFP、GGT差值;分析非PD组在用药前与治疗6个月时AFP、GGT水平差异,并计算治疗6个月时与用药前的AFP、GGT差值。进一步利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析AFP、GGT评价HBV相关性肝癌患者应用仑伐替尼治疗后发生PD的预测效能。

4 统计学处理 采用SPSS26.0和MedCalc19.4.0统计软件。计数资料以例数(百分比)表示,用 χ^2 检验;非正态分布计量资料采用Mann-Whitney *U*检验。HBV相关性肝癌患者治疗进展的诊断评估价值采用ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组基线数据比较 PD组22例,非PD组63例。两组年龄、既往主要病史(高血压、糖尿病)、Child-Pugh评分分级、BCLC分期和ECOG-PS评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2 PD组与非PD组AFP和GGT水平比较 PD组用药前的中位AFP为741.80 ng/mL,非PD组为55.26 ng/mL,差异无统计学意义;PD组用药前的中位GGT为110.00 U/L,非PD组为76.00 U/L,差异无统计学意义。用药6个月时,PD组中位AFP为1 047.30 ng/mL,非PD组为11.21 ng/mL,差异有统计学意义($Z = -2.659$, $P = 0.008$);PD组中位GGT为144.50 ng/mL,非PD组为48.00 ng/mL,差异有统计学意义($Z = -4.867$, $P < 0.001$)。PD组与非PD组的 Δ AFP差异有统计学意义(26.51 ng/mL vs -3.23 ng/mL, $Z = -3.773$, $P < 0.001$);PD组与非PD组的 Δ GGT差异有统计学意义(21.00 ng/mL vs -27.50 ng/mL, $Z = -3.663$, $P < 0.001$)。见表2。

3 AFP、GGT及两者联合应用对HBV相关性肝癌患者治疗进展的预测评估价值 以PD组为阳性样本($n = 22$),非PD组为阴性样本($n = 63$),进行ROC分析。分析结果:1)AFP升高52 ng/mL预测治疗进展的曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度、特异性分别为0.771(95% CI: 0.647 ~ 0.896)、84.10%、68.20%;2)GGT升高21.5 U/L预测治疗进展的AUC、敏感度、特异性分别为0.763(95% CI: 0.629 ~ 0.898)、98.40%、54.50%;3)利用logistic回归构建 Δ AFP和 Δ GGT的联合应用诊断评估模型: $F = 0.868 + 0.001 \times \Delta$ AFP + $0.006 \times \Delta$ GGT。再经ROC分析,结果: Δ AFP联合 Δ GGT预测治疗进展的AUC、敏感度、特异性分别为0.849(95% CI: 0.744 ~ 0.954)、93.70%、72.70%。见表3、图1。

表1 两组患者基线资料比较(n, %)

Tab. 1 Comparison of baseline data of patients in the two groups (n, %)

Characteristic	PD group (n=22)	Non-PD group (n=63)	χ^2/Z	<i>P</i>
Age			0.031	0.861
≥55 yrs	12(54.5)	33(52.4)		
<55 yrs	10(45.5)	30(47.6)		
Hypertension			0.885	0.347
Yes	7(31.8)	12(19.0)		
No	15(68.2)	51(81.0)		
Diabetes			0.563	0.453
Yes	2(9.1)	12(19.0)		
No	20(90.9)	51(81.0)		
Child-Pugh class			0.004	0.951
A	17(68.0)	51(81.0)		
B	5(32.0)	12(19.0)		
BCLC stage			0.165	0.685
B	3(13.6)	13(20.6)		
C	19(86.4)	50(79.4)		
ECOG-PS			2.158	0.142
1 [*]	16(72.7)	56(88.9)		
2 [*]	6(27.3)	7(11.1)		

表2 PD组与非PD组治疗前后AFP和GGT水平比较[Md(IQR)]

Tab. 2 Comparison of AFP and GGT before and after treatment between the two groups (Md[IQR])

Variable	PD group (n=22)	non-PD group (n=63)	<i>Z</i>	<i>P</i>
AFP/(ng·mL ⁻¹)				
Baseline	741.80(17.29, 8416.75)	55.26(10.78, 1569.00)	-1.174	0.240
6-month	1047.30(30.83, 8151.25)	11.21(4.78, 244.00)	-2.659	0.008
Difference	26.51(1.48, 408.54)	-3.23(-199.17, 285.60)	-3.773	0.000
GGT/(U·L ⁻¹)				
Baseline	110.00(44.75, 180.00)	76.00(34.00, 152.00)	-0.743	0.458
6-month	144.50(111.25, 200.25)	48.00(32.00, 91.00)	-4.867	0.000
Difference	21.00(5.00, 174.60)	-27.50(-82.50, 29.50)	-3.663	0.000

表3 AFP 差值、GGT 差值和 AFP 差值联合 GGT 差值对 HBV 相关肝癌的预测评估价值

Tab. 3 Predictive value of Δ AFP, Δ GGT and Δ AFP combined Δ GGT in assessing PD of HBV-related HCC

Indicator	AUC	95% CI	Sensitivity	Specificity	Youden's index	P	Cut-off
Δ AFP	0.771	0.647-0.896	0.841	0.682	0.523	0.022	52 ng·mL ⁻¹
Δ GGT	0.763	0.629-0.898	0.984	0.545	0.529	0.009	21.5 U·L ⁻¹
Δ AFP + Δ GGT	0.849	0.744-0.954	0.937	0.727	0.664	0.004	-

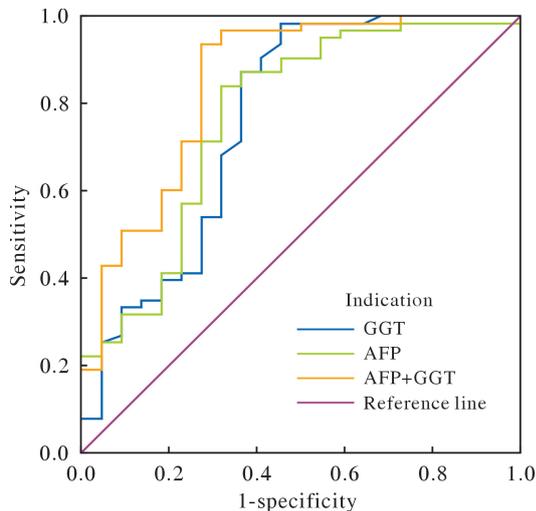


图1 AFP(差值)联合GGT(差值)预测乙肝相关性肝癌经仑伐替尼靶向药物治疗后发生进展的ROC曲线

Fig.1 ROC curves for Δ AFP combined Δ GGT in predicting PD in HBV-related HCC patients treated by lenvatinib

讨论

对实体瘤疗效进行评估和肿瘤监测是HCC患者治疗过程中临床医师工作重点之一。一直以来,影像学评价(包括腹部CT及MRI)是判断实体瘤治疗后疗效的主要手段,但由于其检测费用较高,复查间隔时间长,不能及时发现肿瘤进展,在监测预后方面仍存在不足。相比于影像学检查,我们认为HCC相关的肿瘤标志物具有简单易测、重复性好、价格便宜、结果客观的优势,在监测肝癌进展方面可能具有一定的临床意义。

AFP是诊断HCC的主要血清学标志物之一,也是公认的监测HCC疗效的肿瘤标志物^[15]。已有研究证实HCC患者的AFP水平与肿瘤大小、肿瘤细胞分化情况及是否有血管侵犯相关^[16]。一项研究进一步提出,高AFP与HCC的进展相关,可被用作诊断和监测预后的指标,但单独的AFP检测在早期HCC诊断和肿瘤进展监测中所起到的作用有限^[17]。近年来,越来越多的研究表明,GGT可能在预测HCC患者预后方面发挥重要作用。GGT是谷胱甘肽合成必须的酶,主要来源于肝。在一项土耳其的大项队列研究中,GGT被发现在监测肿瘤侵袭性和预后方面有重要作用,包括对

小肝癌患者或血清AFP水平较低的HCC患者^[18]。基础研究领域,GGT已被证明是氧化应激的标志,该酶可诱导促氧化反应,促进肿瘤进展和不良预后,确切地说,高水平的GGT会造成持续氧化应激,进而导致HCC的进展风险增加^[9]。这是GGT可用于监测肿瘤进展的分子机制。还有研究提出,GGT活性的变化是识别HCC进展风险升高的重要指标^[19]。虽已有研究证实GGT联合AFP等指标可以提高肝癌的检出率,起到肝癌早筛的作用,但二者联合监测肿瘤进展的效能如何,当前鲜有研究。

本研究共纳入85例成年男性HBV相关性肝癌患者,其中阳性样本PD组22例,阴性样本非PD组63例。考虑分组后样本数量较小,数据分布呈非正态,在分析年龄这一因素时,以55岁为界分层后,组间进行 χ^2 分析,结果组间差异无统计学意义($P=0.530$)。此外,两组重要病史(高血压、糖尿病)、Child-Pugh分级、BCLC分期等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组的AFP和GGT基线均非正态分布,采用Mann-Whitney U 检验,尽管PD组AFP水平要高于非PD组,但差异无统计学意义($P>0.05$),基线资料可比性较好。

该研究通过监测HBV相关性肝癌患者治疗过程中的AFP和GGT水平变化(基线水平、进展时水平),并计算其差值(差值被定义为进展时水平减去基线水平),以RECIST1.1评估结果为依据,ROC曲线分析AFP和GGT监测肿瘤进展的作用。

既往研究已表明,AFP的应用受限于其敏感度不足,近50%的HCC患者AFP呈低水平,甚至是阴性。但本研究结果显示,治疗6个月时PD组AFP水平明显高于非PD组,差异有统计学意义($P=0.008$)。从表2还可以看到治疗6个月时,PD组GGT水平显著高于非PD组,差异有统计学意义($P<0.001$)。以上结果均提示,AFP和GGT对肿瘤监测有一定作用,进展时其水平升高,治疗有效时维持较低水平甚至较基线更低,但单独应用仍有局限性。

计算AFP差值和GGT差值后,我们进一步利用ROC曲线分析其预测效能。结果显示,

AFP 和 GGT 单独预测肝癌复发时均有较好的敏感度和特异性,具有一定的诊断价值,尽管 AFP 的 AUC 高于 GGT,但经统计检验后二者间差异无统计学意义 ($P=0.420$),见表 3。说明 AFP 和 GGT 在单独预测 HCC 患者应用仑伐替尼后发生 PD 均有作用,均可考虑作为临床上监测预后的指标。但 AFP 和 GGT 联合后,其 AUC 要大于 AFP 单独预测的 AUC ($P=0.023$),反映出二者联合的预测价值明显高于 AFP 单独的预测价值。就该样本而言,当监测到 AFP 水平高于基线 52 ng/mL,同时 GGT 高于基线 21.5 U/L 时,需高度警惕肿瘤发生进展,可通过影像学检查予以确认。

综上所述,本研究表明 AFP 联合 GGT 对 HBV 相关性 HCC 患者应用仑伐替尼治疗进展具有较好的预测作用。通过监测晚期 HBV 相关 HCC 男性患者应用仑伐替尼治疗前及肿瘤进展时的 AFP 和 GGT 水平变化,关注两者在治疗过程中的升降趋势,有利于临床医师在肿瘤治疗过程中对疗效进行初步判断,进而及时进行影像学评估,及时调整治疗策略,具有一定的临床意义。同时与影像学检查相比,监测实验室指标也有利于节省患者的检查费用,经济上具有优势。

该研究仍有一些不足,一是研究对象局限于男性群体,需进一步纳入女性患者,增加样本的代表性;二是仑伐替尼本身也可以加重肝损伤,引起 GGT 增高的不良反应,这对疗效预测作用会造成一定影响;三是本研究样本量较小,相关研究结果仍需未来增加样本量予以验证。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- 2 Battistella S, Lynch EN, Gambato M, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with HBV-related liver disease receiving antiviral therapy [J]. *Minerva Gastroenterol*, 2021, 67 (1): 38-49.
- 3 Wu CC, Li MN, Meng HB, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62 (5): 640-647.
- 4 Wang WY, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Genes Dis*, 2020, 7 (3): 308-319.
- 5 Luo P, Wu SY, Yu YL, et al. Current status and perspective biomarkers in AFP negative HCC: towards screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26 (2): 599-603.
- 6 Carr BI, Akkiz H, Üsküdar O, et al. HCC with low- and normal-serum alpha-fetoprotein levels [J]. *Clin Pract (Lond)*, 2018, 15 (1): 453-464.
- 7 Wang T, Liu M, Zheng SJ, et al. Tumor-associated autoantibodies are useful biomarkers in immune diagnosis of α -fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (19): 3496-3504.
- 8 Ince V, Carr BI, Bag HG, et al. Gamma glutamyl transpeptidase as a prognostic biomarker in hepatocellular cancer patients especially with >5 cm tumors, treated by liver transplantation [J]. *Int J Biol Markers*, 2020, 35 (2): 91-95.
- 9 Xia JF, Song PP, Sun ZP, et al. Advances of diagnostic and mechanistic studies of γ -glutamyl transpeptidase in hepatocellular carcinoma [J]. *Drug Discov Ther*, 2016, 10 (4): 181-187.
- 10 黎明高. 肝脏疾病诊断中采取血清 ALT、AST、GGT 检测的临床应用 [J]. *中外医学研究*, 2018, 16 (11): 179-181.
- 11 Zhao Z, Zhu Y, Ni X, et al. Serum GGT/ALT ratio predicts vascular invasion in HBV-related HCC [J]. *Cancer cell international*, 2021, 21 (1): 517.
- 12 Lu LH, Wei W, Kan A, et al. Novel Value of Preoperative Gamma-Glutamyltransferase Levels in the Prognosis of AFP-Negative Hepatocellular Carcinoma [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2020/4269460>.
- 13 Fu SJ, Zhao Q, Ji F, et al. Elevated preoperative serum gamma-glutamyl transpeptidase predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28835.
- 14 Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10126): 1163-1173.
- 15 Zheng YF, Zhu MY, Li MS. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146 (10): 2439-2446.
- 16 Xu Y, Guo QL, Wei LB. The emerging influences of alpha-fetoprotein in the tumorigenesis and progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers*, 2021, 13 (20): 5096.
- 17 Ding YZ, Liu KH, Xu YM, et al. Combination of inflammatory score/liver function and AFP improves the diagnostic accuracy of HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9 (9): 3057-3069.
- 18 Carr BI, Akkiz H, Bag HG, et al. Serum levels of gamma-glutamyl transpeptidase in relation to HCC human biology and prognosis [J/OL]. <https://doi.org/10.15761/jts.1000446>.
- 19 Orzechowska D, Klimowicz K, Stępień A, et al. Change in γ -glutamyl transpeptidase activity as a useful tool in identifying a group of patients with elevated risk of hepatocellular carcinoma development after DAA treatment of chronic hepatitis C [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2021, 7 (1): 93-100.