

Logistic 回归结合 ROC 曲线在 HBV 相关肝硬化合并肝癌患者中的诊断价值

林莺莺, 陈岩松, 周旭升, 胡敏华, 陈燕

(福建省肿瘤医院/福建医科大学附属肿瘤医院 检验科, 福州 350014)

摘要: 研究以治疗前 170 例 HBV 相关肝硬化合并肝癌、90 例 HBV 相关肝硬化和 90 例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者为研究对象, 检测异常凝血酶原(abnormal prothrombin, PIVKA-II)、高尔基体蛋白 73(Golgi protein 73, GP73)、AFP 和甲胎蛋白异质体(alpha fetoprotein heterogeneity, AFP-L3)的血清水平, 建立单项检测的 ROC 曲线, 确定各指标的最佳诊断临界值(cutoff 值), 再通过 Logistic 回归评价多变量检测模型的诊断价值。结果表明, 单项检测时, PIVKA-II 的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)最大(0.920), 敏感度和特异度分别为 91.2% 和 85.6%。多项检测时, PIVKA-II 联合 AFP 的 Logistic 回归方程为最佳诊断模型, ROC AUC 最大(0.951), 敏感度和特异度分别为 87.6% 和 91.1%, 优于两项指标的并联和串联实验。肝癌风险概率值 $P = 1/[1 + e^{-(-5.284 + 9.087 \times \text{PIVKA-II} + 4.756 \times \text{AFP})}]$, 在早期(I 期和 BCLC A 期)肝癌患者中的敏感度为 66.7%, 在小肝癌(肿瘤直径 < 3 cm)患者中的敏感度为 67.7%。因此, PIVKA-II 联合 AFP 的 Logistic 回归方程诊断模型在 HBV 相关肝硬化合并肝癌患者中具有良好的诊断价值, 利用肝癌风险概率值可从良性肝病患者中及时诊断出早期肝癌和小肝癌。

关键词: 肝癌; 甲胎蛋白; 异质体; 异常凝血酶原; 高尔基体蛋白

中图分类号: R392.7

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)06-0454-06

2018 年全球约 78 万人死于肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 尤其在中国, HCC 居恶性肿瘤死因之首^[1]。约 80%~90% 的原发性肝癌患者合并肝硬化, 治疗困难, 3 年生存率不到 50%^[2]。肝癌合并肝硬化时, 肝脏结构紊乱, 有广泛的纤维化以及再生结节, 影像学检查难以检出。对于性质未明肝结节的诊断, 可有多种选择, 包括影像学检查、其他替代影像学的检查方法或活检, 但无法明确哪种方法更佳^[3]。异常凝血酶原(abnormal prothrombin, PIVKA-II)、高尔基体蛋白 73(Golgi protein 73, GP73)、AFP 和甲胎蛋白异质体(alpha fetoprotein heterogeneity, AFP-L3)等标志物被《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》推荐用于 HCC 辅助诊断^[4]。但是, 这些指标在 HBV 相关肝硬化合并肝癌中的诊断价值如何, 是否可以替代影像学检查仍有待探讨。因此, 本研究采用 Logistic 回归方程结合 ROC 曲线分析 4 种标志物

的不同检测模型, 从而客观地评价不同标志物在 HBV 相关肝硬化合并肝癌中的临床诊断效能。

1 资料与方法

1.1 资料 选择 2016 年 12 月至 2018 年 4 月入住福建省肿瘤医院的良恶性肝脏病变患者为研究对象, 入组标准如下: (1)入院前均未接受过任何治疗; (2)接受治疗前均进行肝功能、感染性疾病筛查等实验室检查以及 B 超、CT、MRI 等影像学检查, 病历资料完整; (3)HBsAg 阳性; (4)诊断依据《肝癌诊疗规范》、《肝细胞癌治疗指南》、《慢性乙型肝炎防治指南》等国家卫计委、国家中医药局发布或相关专业学会和临床标准组织制定的最新诊疗指南; (5)肝癌分期按照美国癌症联合委员会的 TNM 分期标准或巴塞罗那肝癌分期系统; (6)良性肝脏病变患者和肝癌患者的年龄匹配; (7)排除胆汁性肝硬化和严重黄疸患者以及维生素 K 缺乏接受华法林治疗的患者。共有 350 例患者入组并按 HBV 相关肝硬化合并肝癌组、HBV 相关肝硬化组和慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组分组。该研究经福建省肿瘤医院伦理委员会批准并获得患者的知情同意。

1.2 试剂与仪器 GP73 检测试剂盒和 iMark 酶

收稿日期: 2019-03-25

基金项目: 福建省医学创新课题(2016-CX-9); 福建省科技计划项目(2018Y2003); 福建省临床重点专科建设项目

作者简介: 林莺莺(1980-), 女, 硕士, 主管技师, 主要从事肿瘤实验诊断和临床免疫学相关研究

通信作者: 陈燕(E-mail: yanc2015@163.com)

标分析仪(Bio-Rad公司), AFP检测试剂盒和E170电化学发光免疫分析仪(Roche公司), PIVKA-II检测试剂盒和LUMIPULSE G1200全自动免疫分析仪(日本富士瑞比欧株式会社), AFP-L3检测试剂盒和E170电化学发光免疫分析仪(Roche公司)。

1.3 样本采集与保存 所有入组患者于治疗前空腹采集静脉血3~4 mL, 静置30 min后4℃1500×g离心5 min, 分离血清, 进行肝功能、感染性疾病筛查等实验室检查, 同时用冻存管收集剩余血清1.5~2 mL, 做好标记并于-80℃冰箱保存待测。

1.4 样本检测与质量控制 复融冻存管血清, 分别应用化学发光酶免疫检测法、ELISA法、电化学发光法和微量离心柱法检测同一份样本中的PIVKA-II、GP73、AFP和AFP-L3水平。检测过程严格按试剂和仪器操作说明书进行并做好质控。

1.5 统计学处理 应用SPSS 17.0软件和Graph-Pad Prism 5绘图软件进行统计分析。中位数(四分位数)表达呈偏态分布的定量资料, 多组间比较采

用非参数Kruskal-Wallis秩和检验, 两组间比较采用非参数Mann-Whitney U检验。率的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。使用SPSS 16.0软件绘制ROC曲线, 计算AUC。选择曲线图中最靠近左上方的点计算各指标的cutoff值, 得到不同检测模型的灵敏度、特异度和约登指数(灵敏度+特异度-1)。统计分析均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的基本资料 HBV相关肝硬化合并肝癌组患者170例, 年龄26~83岁, 其中早期(I期和BCLC A期)36例、中期(II期和BCLC B期)36例、晚期(III、IV期和BCLC C期)98例。HBV相关肝硬化组患者90例, 年龄30~80岁。CHB组患者90例, 年龄25~78岁。

HBV相关肝硬化合并肝癌组、HBV相关肝硬化组和CHB组患者的构成比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。(表1)

表1 肝硬化合并肝癌组患者、肝硬化组患者和CHB组患者的基本资料

类目	HBV相关肝硬化合并肝癌组 (n=170)	HBV相关肝硬化组(n=90)	CHB组(n=90)	χ^2 值	P 值
年龄					
≤ 50岁	40.0%(68/170)	42.2%(38/90)	40.0%(36/90)	0.111	0.946
> 50岁	60.0%(102/170)	57.8%(52/90)	60.0%(54/90)		
性别					
男性	88.2%(150/170)	90.0%(81/90)	92.2%(83/90)	0.889	0.641
女性	11.8%(20/170)	10.0%(9/90)	7.8%(7/90)		
谷丙转氨酶					
> 50 U/L	61.2%(104/170)	62.2%(56/90)	65.6%(59/90)	0.601	0.741
≤ 50 U/L	38.8%(66/170)	37.8%(34/90)	34.4%(31/90)		
谷草转氨酶					
> 40 U/L	62.4%(106/170)	62.2%(56/90)	64.4%(58/90)	0.114	0.945
≤ 40 U/L	37.6%(64/170)	37.8%(34/90)	35.6%(32/90)		

2.2 血清PIVKA-II、GP73、AFP和AFP-L3单项与联合诊断肝硬化合并肝癌的ROC曲线分析 将HBV相关肝硬化和CHB患者合并为对照组, 绘制血清PIVKA-II、GP73、AFP和AFP-L3单项诊断HBV相关肝硬化合并肝癌的ROC曲线。单项指标检测时, PIVKA-II的ROC AUC最大(0.920), 敏感度和特异度分别为91.2%和

85.6%。其约登指数达76.8%, 与GP73、AFP和AFP-L3相比, 差异有统计学意义(χ^2 值分别为8.219、4.568和9.921, P 值分别为0.004、0.033和0.002)(图1)。将HBV相关肝硬化和CHB患者合并为对照组, 使用SPSS的Binary Logistic和ROC Curve过程绘制多项指标检测诊断HBV相关肝硬化合并肝癌的ROC曲线(图2和图3)。多项

指标联合检测时, PIVKA-II 和 AFP 联合的 ROC AUC 最大(0.951), 为肝硬化合并肝癌的最佳诊断模型(图 2)。使用 SPSS 的 Binary Logistic 过程进行 Logistic 回归, 获得最佳的诊断模型方程: $\text{Logit}(P) = -5.284 + 9.087 \times \text{PIVKA-II} + 4.756 \times \text{AFP}$ (表 2)。确立肝硬化合并肝癌风险概率值(风险概率值是指根据危险因素预测疾病发生的概率): $P = 1/[1 + e^{-(-5.284 + 9.087 \times \text{PIVKA-II} + 4.756 \times \text{AFP})}]$, 将各指标值代入方程, 计算每位患者的肝硬化合并肝癌风险概率值。当 cutoff 值为 0.233 时, 肝硬化合并肝癌的最佳诊断模型的敏感度和特异度分别为 87.6% 和 91.1%, 约登指数提高到 78.7%。(表 3)

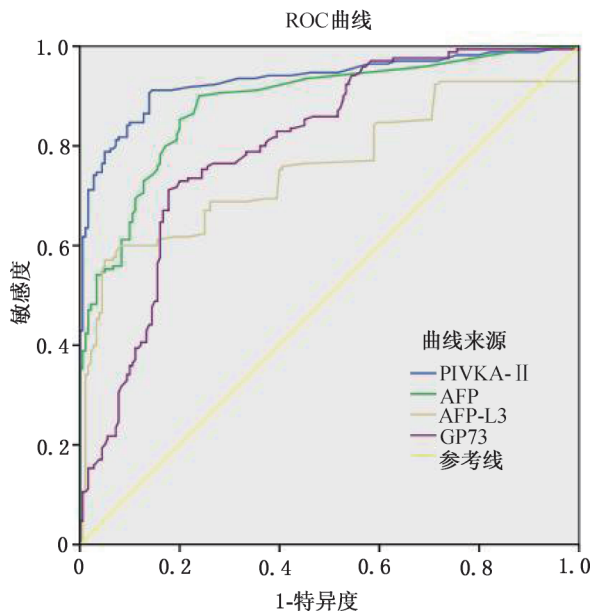


图 1 4 项指标单独检测诊断 HBV 相关肝硬化合并肝癌的 ROC 曲线

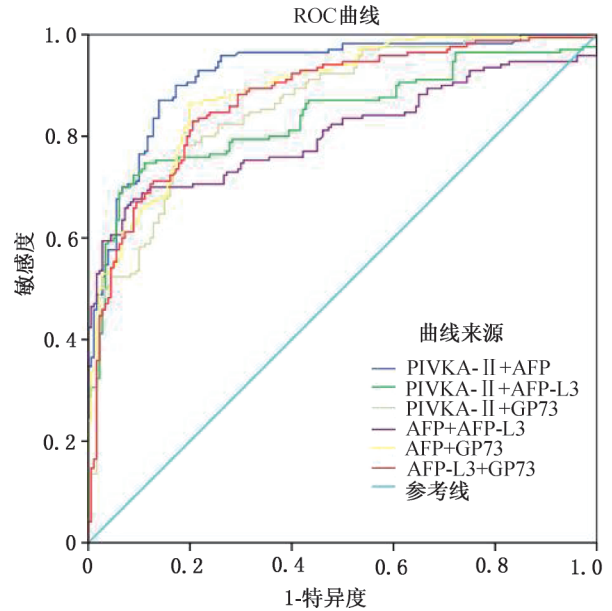


图 2 4 项指标两两组合诊断 HBV 相关肝硬化合并肝癌的 ROC 曲线

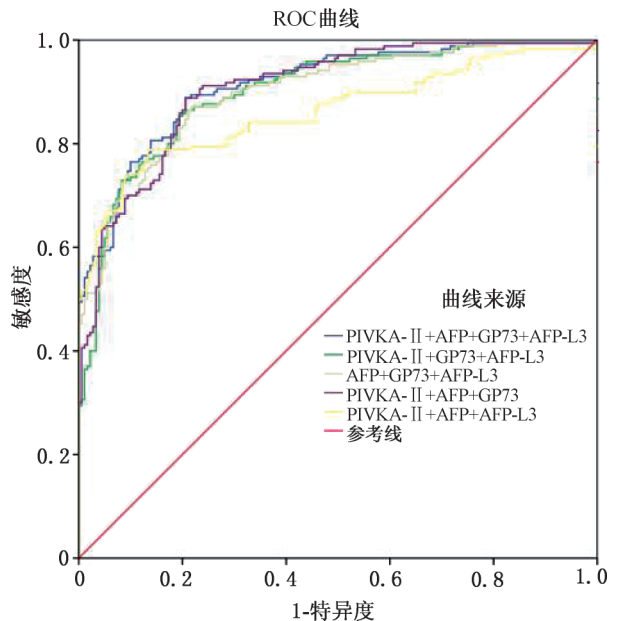


图 3 4 项指标 3 项及 4 项联合检测诊断 HBV 相关肝硬化合并肝癌的 ROC 曲线

表 2 协变量 PIVKA-II 和 AFP 的 Logistic 回归系数、标准误、P 值和 OR 值

协变量	回归系数	标准误	χ^2 值	P 值	OR 值
PIVKA-II	9.087	2.100	18.724	0.000	8.838×10^3
AFP	4.756	1.314	13.091	0.000	116.286
常数	-5.284	0.745	50.358	0.000	0.005

表 3 PIVKA-II、GP73、AFP 和 AFP-L3 单项和联合检测的 AUC 和诊断指标比较

检验变量	AUC(95%可信区间)	P 值	cutoff 值	敏感度	特异度	约登指数
PIVKA-II	0.920(0.904~0.960)	0.000	35.5 mAU/mL	91.2%	85.6%	76.8%
AFP	0.886(0.851~0.921)	0.000	6.5 ng/mL	90.0%	76.1%	66.1% ^b
AFP-L3	0.759(0.706~0.811)	0.000	7.7%	58.8%	92.8%	51.6% ^c
GP73	0.800(0.754~0.846)	0.000	150.0 ng/mL	71.2%	82.2%	53.4% ^a
PIVKA-II + AFP	0.951(0.929~0.973)	0.000	0.233	87.6%	91.1%	78.7%
PIVKA-II + AFP-L3	0.914(0.881~0.946)	0.000	0.257	84.7%	88.9%	73.6%
PIVKA-II + GP73	0.924(0.897~0.951)	0.000	0.226	88.8%	78.3%	67.1%
AFP + AFP-L3	0.807(0.758~0.855)	0.000	0.341	70.0%	87.8%	57.8%
GP73 + AFP	0.888(0.855~0.922)	0.000	0.309	86.5%	80.0%	66.5%
GP73 + AFP-L3	0.875(0.839~0.912)	0.000	0.361	81.2%	80.0%	61.2%
PIVKA-II + AFP + AFP-L3	0.922(0.891~0.952)	0.000	0.366	80.0%	92.2%	72.2%
PIVKA-II + GP73 + AFP	0.943(0.919~0.966)	0.000	0.419	81.8%	95.0%	76.8%
PIVKA-II + GP73 + AFP-L3	0.936(0.911~0.961)	0.000	0.362	82.9%	88.3%	71.2%
GP73 + AFP + AFP-L3	0.898(0.865~0.930)	0.000	0.311	84.7%	79.4%	64.1%
PIVKA-II + AFP + AFP-L3 + GP73	0.942(0.918~0.965)	0.000	0.382	84.7%	89.4%	74.1%

注：经 χ^2 检验，在 HBV 相关肝硬化合并肝癌患者中，PIVKA-II 的约登指数分别与 GP73、AFP 和 AFP-L3 相比， $(\chi^2)^a=8.219$ ， $P=0.004$ ； $(\chi^2)^b=4.568$ ， $P=0.033$ ； $(\chi^2)^c=9.921$ ， $P=0.002$

2.3 PIVKA-II + AFP 组合 3 种联合检测方法诊断的约登指数比较 PIVKA-II + AFP 组合应用 Logistic 回归方程联合 ROC 曲线在 HBV 相关肝硬化合并肝癌患者中的诊断敏感度低于并联实验，但特异度却显著提高($\chi^2=17.36$ ， $P=0.000$)；与串联实验相比，特异度差别不大，但敏感度有所提高。Logistic 回归方程联合 ROC 曲线的约登指数也高于并联和串联实验，与并联实验相比，差异有统计

学意义($\chi^2=4.861$ ， $P=0.027$)。(表 4)

2.4 不同分期及肿瘤大小时，最佳诊断模型的风险概率值在肝硬化合并肝癌患者中的敏感度比较 风险概率值随着 HBV 相关肝硬化合并肝癌分期和肿块大小的增加而增加，在早期(I 期和 BCLC A 期)患者中的敏感度为 66.7%。在小肝癌(肿瘤直径 < 3 cm)的患者中，风险概率值的敏感度为 67.7%。(表 5)

表 4 PIVKA-II + AFP 组合 3 种联合检测方法的诊断指标比较[%(n/n)]

方法	敏感度	特异度	约登指数
Logistic 回归方程 + ROC 曲线	87.6%(149/170)	91.1%(164/180)	78.7%
联合检测(并联)	98.2% ^a (167/170)	67.2% ^b (121/180)	65.4% ^c
联合检测(串联)	81.8%(139/170)	92.8%(167/180)	74.6%

注：经 χ^2 检验，PIVKA-II + AFP 组合的 Logistic 回归方程 + ROC 曲线诊断敏感度、特异度和约登指数与并联实验相比， $(\chi^2)^a=9.955$ ， $P=0.002$ ； $(\chi^2)^b=17.36$ ， $P=0.000$ ； $(\chi^2)^c=4.861$ ， $P=0.027$

表 5 最佳诊断模型的风险概率值在不同分期肝硬化合并肝癌患者中的敏感度比较

类目	例数(n)	风险概率值($\bar{x} \pm s$)	敏感度
早期(I 期和 BCLC A 期)	36	0.425 \pm 0.278	66.7%(24/36)
中期(II 期和 BCLC B 期)	36	0.773 \pm 0.309	91.7%(33/36)
晚期(III、IV 期和 BCLC C 期)	98	0.914 \pm 0.231	93.9%(92/98)
肿瘤直径 < 3 cm	34	0.387 \pm 0.260	67.7%(23/34)
肿瘤直径 3~5 cm	27	0.646 \pm 0.330	81.5%(22/27)
肿瘤直径 > 5 cm	109	0.926 \pm 0.205	95.4%(104/109)

3 讨论

AFP是目前公认的肝癌最佳标志物,常用于肝癌的普查、早期诊断、术后监测和随访,但其在慢性肝病中亦可见不同程度的升高。AFP-L3弥补了AFP特异性不足的缺点,是肝癌特征性标志物,在鉴别良恶性肝病方面更准确^[5]。但是,约有40%的肝癌患者AFP水平并不升高,这限制了AFP和AFP-L3的临床应用。《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》指出,血清AFP及其异质体是诊断肝癌的重要指标和特异性最强的肿瘤标志物,但是仅靠AFP不能诊断所有肝癌,需联合其他标志物,如PIVKA-II、GP73等^[4]。PIVKA-II即维生素K缺乏或拮抗剂II诱导的蛋白,HCC中,由于肿瘤细胞对凝血酶原前体的合成出现异常,凝血酶原前体羧化不足,从而生成大量的PIVKA-II^[6-7]。笔者前期研究发现用化学发光酶免疫分析法检测PIVKA-II诊断肝癌的敏感度高达94%,与肝癌分期、肿块大小及数量显著相关,而不受AFP阴性的影响^[8]。GP73是具有上皮细胞特异性的跨膜蛋白,在病毒感染时表达上调,在肝肿瘤组织中高表达^[9]。研究表明肝癌患者GP73水平是由肝病背景决定的;肝硬化可能是一个主要的影响因素或混淆因素。伴肝硬化的肝癌患者的GP73水平较不伴肝硬化的肝癌患者高^[10]。由于肝硬化是HCC的高危因素,患者发生HCC的5年累计危险范围介于5%~30%之间^[2]。因此,对肝硬化患者定期追踪血清4项指标的水平可能对合并肝硬化的肝癌患者的早期发现有一定帮助。

本研究中,4项指标的ROC曲线分析表明,就单指标检测而言,PIVKA-II对于HBV相关肝硬化合并肝癌的诊断约登指数明显高于其他3项指标,鉴别HBV相关良恶性肝病的准确性最高。GP73的诊断敏感度和特异度与AFP相当,而AFP-L3敏感度最差,特异度则优于AFP。这可能是由于PIVKA-II不与AFP相关,不受AFP阴性的影响^[8];GP73与AFP均与肝脏炎症程度有关,在肝硬化患者中亦会升高^[10];而AFP-L3具有肝癌特异性,且检测灵敏度受AFP水平制约。但是单指标检测的敏感度和特异度往往相互制约而不可兼得,不能完全满足临床需求。

目前肝癌的血清学诊断倾向于多指标联合应用,但是传统的串联实验提高特异度却降低敏感

度,而并联实验提高敏感度但特异度降低^[11]。不同指标联合检测模型的诊断效能均较单指标检测有所提高,但不是联合得越多,诊断效能越高。由于PIVKA-II不与AFP相关,它们在HBV相关肝硬化合并肝癌血清学诊断中具有互补作用,联合检测模型在所有模型中ROC AUC最大,高达0.951,敏感度和特异度分别达到了87.6%和91.1%,诊断约登指数为78.7%。同时与传统的PIVKA-II和AFP两指标并联和串联实验相比,Logistic回归方程+ROC曲线诊断模型的约登指数也高于前两者。而AFP-L3检测灵敏度受AFP水平制约,GP73与AFP均与肝脏炎症程度有关,导致它们与AFP的联合检测回归模型的拟合效力欠佳,不管是2项还是3项指标联合,诊断效能均比PIVKA-II和AFP联合检测模型差,即使是4项指标联合检测,诊断效能仍低于PIVKA-II和AFP联合检测模型。

在进一步建立Logistic回归方程并将某个体的PIVKA-II和AFP检测值代入Logistic回归方程,计算不同分期和肿块大小的患者风险概率值后发现,最佳诊断模型的风险概率值在疾病早期即有很好的敏感度,达66.7%,对于小肝癌的诊断也达到了67.7%的敏感度。这说明应用Logistic回归方程建立多协变量ROC曲线诊断疾病不仅可以满足敏感度和特异度同时提高的要求,而且通过风险概率值的计算,对于合并HBV相关肝硬化的早期肝癌和小肝癌患者的发现有很大帮助,可避免漏诊和误诊,更有助于临床选择合理的治疗手段。

综上所述,PIVKA-II和AFP联合检测作为HBV相关肝硬化合并肝癌的最佳诊断模型,可有效弥补影像学检查敏感度低的缺陷和单检AFP的不足。通过风险概率值的预测,早期发现合并HBV相关肝硬化的肝癌患者,尤其是早期肝癌和小肝癌患者,及时进行临床干预和治疗,可以有效提高患者生存率。但是本研究对于合并HBV相关肝硬化的早期肝癌和小肝癌患者的观察样本数较少,今后需扩大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12): 1118-1127.

- [3] NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hepatobiliary cancers (version 1.2017)[S]. NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2017.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [5] 陈燕, 林莺莺, 陈岩松, 等. AFP-L3在肝细胞癌早期诊断和疗效监测中的价值[J]. 现代免疫学, 2012, 6(6): 514-518.
- [6] Gao P, Li M, Tian QB, *et al.* Diagnostic performance of des- γ -carboxy prothrombin (DCP) for hepatocellular carcinoma: A bivariate meta-analysis[J]. Neoplasma, 2012, 59(2): 150-159.
- [7] 濮珏彪, 王学锋, 彭奕冰. 血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[J]. 检验医学, 2014, 29(3): 270-273.
- [8] 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 等. 异常凝血酶原(PIVKA-II)检测在肝细胞癌中的临床价值[J]. 现代免疫学, 2015, 35(4): 327-333.
- [9] 曹茜, 古丽比也·沙比尔, 杨颖, 等. 肝细胞癌组织中高尔基体糖蛋白73和分泌型聚集素的表达及其相关性分析[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(11): 880-884.
- [10] 陈建国, 陆卫中, 朱源荣, 等. 肝癌患者发病前血清中高尔基体糖蛋白73水平的回顾性动态观察[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(8): 731-735.
- [11] 万文徽. 肿瘤标志临床应用与研究进展[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005.

Diagnostic value of Logistic regression combined with ROC curve analysis model in patients with hepatitis B cirrhosis and liver cancer

LIN Ying-ying, CHEN Yan-song, ZHOU Xu-sheng, HU Min-hua, CHEN Yan(*Department of Clinical Laboratory Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China*)

Abstract: 170 patients with hepatitis B cirrhosis and liver cancer, 90 patients with hepatitis B cirrhosis, 90 patients with chronic hepatitis B were enrolled in the study. Serum abnormal prothrombin (PIVKA-II) (chemiluminescent enzyme immunoassay), GP73 (Golgi protein 73) (ELISA), the serum levels of AFP (electrochemiluminescence) and AFP-L3 (alpha-fetoprotein heterogeneity, AFP-L3) (microcentrifugation column method) were measured to establish ROC curve in order to determine the optimal diagnostic threshold (cutoff value) for each index. The diagnostic index of the multivariate detection model was then evaluated by using the Binary Logistic process by means of SPSS for Logistic regression. The results showed that the ROC AUC of PIVKA-II was the largest (0.920), and the sensitivity and specificity were 91.2% and 85.6%, respectively. In the multiple test, the Logistic regression equation of PIVKA-II combined with AFP was the best diagnostic model. The ROC AUC was the largest (0.951) and the sensitivity and specificity were 87.6% and 91.1%, respectively. The diagnostic accuracy was better than parallel test and series test of the indicators. The risk probability of liver cancer was $P = 1/[1 + e^{-(-5.284 + 9.087 \times \text{PIVKA-II} + 4.756 \times \text{AFP})}]$, with a sensitivity of 66.7% in early liver cancer patients (stage I and BCLC stage A) patients and 67.7% in small liver cancer patients (tumor diameter ≤ 3 cm). Therefore, the Logistic regression equation of PIVKA-II combined with AFP was the best diagnostic model for hepatitis B cirrhosis with liver cancer. The risk probability of liver cancer could be used to diagnose early liver cancer and small liver cancer from patients with benign hepatopathy.

Key words: hepatocellular carcinoma; alpha-fetoprotein; heteroplasm; abnormal prothrombin; Golgi protein