



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.015

· 论著 ·

肿瘤标志物在恶性孤立性肺结节预测模型中的意义

徐雷 张立波 陈功

【摘要】目的 分析恶性孤立性肺结节 (SPN) 的影响因素并建立含有肿瘤标志物的预测模型。**方法** 回顾性分析 160 例 SPN 患者的临床资料,根据病理诊断将其分为恶性结节组 (恶性组) 122 例和良性结节组 (良性组) 38 例。采用 *logistic* 回归分析探讨良恶性 SPN 的影响因素,建立临床预测模型并与北大模型、Mayo 模型进行比较。**结果** 两组患者年龄、肿瘤家族史、吸烟史、血清肿瘤标志物阳性、结节最大直径、边界模糊、毛刺征、结节钙化、分叶征、血管集束征、胸膜凹陷征、支气管截断征和磨玻璃结节比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,年龄、肿瘤家族史、血清肿瘤标志物、结节最大直径、结节边界模糊、毛刺征、钙化、分叶征、胸膜凹陷征、血管集束征和磨玻璃结节是 SPN 良恶性的影响因素 ($P < 0.05$)。根据 *logistic* 多因素回归分析结果建立 SPN 良恶性预测模型,将患者的全部资料代入本模型、北大模型和 Mayo 模型公式发现,本预测模型的受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC, 0.789) 明显高于北大模型 (0.715)、Mayo 模型 (0.677, $P < 0.05$)。**结论** 年龄、肿瘤家族史、血清肿瘤标志物、结节最大直径、结节边界模糊、毛刺征、钙化、分叶征、胸膜凹陷征、血管集束征和磨玻璃结节等是预测 SPN 良、恶性的影响因素,含有肿瘤标志物的预测模型更有助于临床术前对 SPN 良恶性进行判断。

【关键词】 孤立性肺结节; 恶性; 肿瘤标志物; 预测模型

孤立性肺结节 (SPN) 是指直径在 3 cm 以内、单发圆形或类圆形、边界清楚的肺实质结节,无淋巴结肿大、肺门增大、胸腔积液等伴随症状^[1]。SPN 可能是炎性假瘤、结核性肉芽肿及机化性肺炎等良性病变,也可能是恶性病变肺癌的早期表现^[2-3]。及早识别恶性 SPN,并予以手术切除,将提高肺癌患者的生存率,同时也可避免良性 SPN 患者的手术风险和医疗费用支出。本研究通过分析 SPN 患者临床资料,建立恶性 SPN 预测模型,探讨肿瘤标志物在恶性 SPN 预测模型中的价值,为临床诊断提供参考依据。

对象与方法

1. 对象:收集 2016 年 1 月 ~ 2019 年 12 月湖北省十堰市人民医院收治的经病理诊断为 SPN 的患者 160 例,其中男 81 例,女 79 例,年龄 34 ~ 74 岁,平均年龄 (51.4 ± 12.3) 岁。纳入标准:(1)符合《肺结节诊治中国专家共识 (2018 年版)》^[4] 中关于 SPN 的诊断标

准;(2)SPN 直径为 0.4 ~ 3.0 cm;(3)临床及影像学资料完整。排除标准:(1)术前接受放、化疗等治疗;(2)合并远处转移;(3)伴肺门增大、纵隔淋巴结肿大、肺不张、肺内浸润影及胸腔积液。根据病理诊断将患者分为恶性结节组 (恶性组) 122 例和良性结节组 (良性组) 38 例。恶性组男 59 例,女 63 例,年龄 41 ~ 74 岁,平均年龄 (59.7 ± 10.8) 岁;良性组男 22 例,女 16 例,年龄 34 ~ 65 岁,平均年龄 (51.5 ± 11.2) 岁。本研究经十堰市人民医院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)临床资料收集:包括性别、年龄、肿瘤既往史与家族史、吸烟史 (连续吸烟 1 年以上)、有无首诊症状 (如胸痛、咳嗽、咳痰、呼吸困难、咯血、浅表淋巴结肿大等)。肿瘤既往史及家族史、吸烟史、首诊症状若有则记为“1”,若无则记为“0”。

(2)血清肿瘤标志物检测:患者于术前留取静脉血检测血清癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 抗原片段 (Cyfra21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC) 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE)。以上 4 项指标的正常参考值上限分别为 5.0 ng/ml、3.3 ng/ml、1.5 ng/ml 和 16.3 ng/ml,

作者单位:442000 湖北十堰,锦州医科大学湖北医药学院研究生培养基地 (徐雷);十堰市人民医院 (湖北医药学院附属人民医院) 呼吸内科 (张立波、陈功)

通讯作者:陈功, E-mail:cyg678678@sina.com

其中任何 1 项指标超过上限即为肿瘤标志物阳性,记为“1”,均未超过则记为“0”。

(3) 结节影像学特征评估:由两位影像专业的副主任医师根据患者 CT 检查结果随机、独立评价结节的特征,若结果描述有差异,则请影像专业的第三人予以评估,结节特征包括结节最大直径、位置、边界模糊、毛刺征、空泡征、钙化、分叶征、血管集束征、胸膜凹陷征、支气管截断征和磨玻璃结节。最大直径以 mm 为单位(以实际数值带入公式),其余特征若有则记为“1”,若无则记为“0”。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析探讨 SPN 良恶性的影响因素,并构建恶性 SPN 预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线计算本预测模型、北大模型、Mayo 模型的 ROC 曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床病理特征分析:恶性组患者中腺癌 114 例,鳞癌 6 例,淋巴上皮瘤样癌 1 例,神经内分泌癌 1 例;良性组患者中结核球 14 例,机化性肺炎 6 例,炎性假瘤 7 例,肺错构瘤 7 例,不典型腺瘤样增生 2 例,硬化性血管瘤 2 例。

2. 两组患者临床资料比较:两组患者年龄、肿瘤家族史、吸烟史、血清肿瘤标志物阳性、结节最大直径、边界模糊、毛刺征、结节钙化、分叶征、血管集束征、胸膜凹陷征、支气管截断征和磨玻璃结节比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);而性别、肿瘤既往史、首诊症状、结

节位置和空泡征等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3. SPN 良恶性影响因素的多因素分析结果:将两组比较差异有统计学意义的临床特征进行多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄、肿瘤家族史、血清肿瘤标志物阳性、结节最大直径、结节边界模糊、毛刺征、钙化、分叶征、胸膜凹陷征、血管集束征和磨玻璃结节等是 SPN 良恶性的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 SPN 良恶性影响因素的多因素分析结果

变量	B 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.059	0.003	1.082	1.059 ~ 1.076
肿瘤家族史	1.189	0.034	2.276	1.065 ~ 3.887
血清肿瘤标志物	2.107	0.017	6.073	2.436 ~ 12.752
结节最大直径	0.713	0.012	1.957	1.296 ~ 3.154
边界模糊	0.378	0.001	3.547	1.217 ~ 6.573
毛刺征	1.045	0.006	4.498	1.431 ~ 9.817
钙化	-1.793	0.015	0.106	0.028 ~ 0.325
分叶征	0.862	0.003	2.813	1.743 ~ 8.723
胸膜凹陷征	1.135	0.034	3.131	1.246 ~ 7.982
血管集束征	1.961	0.021	10.157	1.326 ~ 21.317
磨玻璃结节	1.345	0.016	3.838	1.279 ~ 8.512

4. 预测模型对恶性 SPN 的预测价值:根据 logistic 多因素回归分析结果建立 SPN 良恶性预测模型,SPN 恶性预测值(Y) = $e^X / (1 + e^X)$, $X = -8.634 + (0.059 \times \text{年龄}) + (1.189 \times \text{肿瘤家族史}) + (2.107 \times \text{血清肿瘤标志物}) + (0.713 \times \text{结节最大直径}) + (0.378 \times \text{边界模糊}) + (1.045 \times \text{毛刺征}) + (-1.793 \times \text{钙化}) + (0.862 \times \text{分叶征}) + (1.135 \times \text{胸膜牵拉征}) + (1.961 \times \text{血管集束征}) + (1.345 \times \text{磨玻璃结节})$, e 为自然对数。将患者的全部资料代入本模型公式、北大模型和 Mayo 模型,以病理检查结果为“金标准”,以计算出的

表 1 两组患者临床资料比较[例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤既往史	肿瘤家族史	吸烟史	有首诊症状	血清肿瘤标志物阳性
良性组	38	22/16	51.5 \pm 11.2	2(5.26)	3(7.89)	10(26.32)	13(34.21)	4(10.53)
恶性组	122	59/63	59.7 \pm 10.8	10(8.20)	29(23.77)	58(47.54)	51(41.80)	55(45.08)
χ^2/t 值		1.054	4.052	0.360	4.564	5.342	0.696	14.864
P 值		0.305	<0.001	0.549	0.033	0.021	0.404	<0.001

组别	例数	结节最大直径 (mm, $\bar{x} \pm s$)	结节位置					边界模糊	毛刺征
			右上肺	右中肺	右下肺	左上肺	左下肺		
良性组	38	10.8 \pm 3.2	8(21.05)	6(15.79)	11(28.95)	7(18.42)	6(15.79)	17(44.74)	7(18.42)
恶性组	122	15.6 \pm 5.9	32(26.23)	22(18.03)	25(20.49)	20(16.39)	23(18.85)	90(73.77)	60(49.18)
χ^2/t 值		4.793			1.535			11.025	11.263
P 值		<0.001			0.820			0.001	0.001

组别	例数	空泡征	结节钙化	分叶征	血管集束征	胸膜凹陷征	支气管截断征	磨玻璃结节
良性组	38	8(21.05)	6(15.79)	5(13.16)	2(5.26)	9(23.68)	3(7.89)	8(21.05)
恶性组	122	16(13.11)	5(4.10)	46(37.70)	25(20.49)	59(48.36)	29(23.77)	30(24.59)
χ^2/t 值		1.432	6.186	8.040	4.790	7.220	4.933	9.381
P 值		0.231	0.013	0.005	0.029	0.007	0.026	0.002

恶性概率为临界值,绘制 ROC 曲线,计算出本模型的 AUC 为 0.789、北大模型为 0.715、Mayo 模型为 0.677,三者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。当本模型选择截点值 $T = 0.432$ 时,其敏感度及特异度最高,分别为 81.4% 和 73.7%。见图 1。

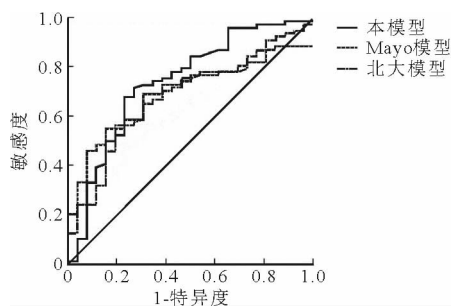


图1 3种模型的 ROC 曲线

讨 论

目前 SPN 的检出率逐年增加,可达 8%~51%^[5]。CT 引导下经皮肺穿刺活检虽然能明确结节的性质^[6],但该操作具有创伤性,且部分结节的位置难以完成穿刺。对 SPN 临床特征进行分析、建立良恶性预测模型,对其进一步诊疗措施的选择具有帮助。

研究显示,年龄增长、肿瘤家族史是恶性 SPN 的危险因素^[7-8]。而联合检测多种血清肿瘤标志物,诊断恶性 SPN 的敏感度为 81.82%、特异度为 88.24%、阳性预测值为 93.10%、阴性预测值为 71.43%^[9]。本研究也发现,年龄、肿瘤家族史、肿瘤标志物阳性是恶性 SPN 的影响因素。Sonavane 等^[10]报道当结节最大直径超过 10 mm 时,其恶性风险增加。张凯等^[8]、满君等^[11]研究发现,边界模糊、毛刺征、分叶征、胸膜凹陷征、血管束束征和磨玻璃样改变等均为恶性 SPN 的影响因素,本研究也得到类似结果;而结节钙化是其保护性因素,考虑 SPN 出现钙化可能与良性病变相关^[12],本研究结果与其一致。

湖北省十堰市地处鄂西北山区,人口学背景和环境因素具有独特之处,建立适合本地区人群 SPN 的预测模型具有重要意义。本研究建立了包含肿瘤标志物的恶性 SPN 预测模型,在设定合适的截点值后,敏感度和特异度均较高,说明本预测模型对 SPN 良恶性具有较好的预测效果。关于 SPN 良恶性的预测模型,目前应用比较广泛的有国内的北大模型和国外的 Mayo 模型,这些模型中均未纳入血清肿瘤标志物。本研究

将 160 例患者的数据代入这 3 个模型绘制 ROC 曲线结果显示,本模型的 AUC 大于 Mayo 模型和北大模型,说明含有肿瘤标志物的预测模型的预测价值可能高于不含有肿瘤标志物的模型,提示在今后判断 SPN 的良恶性时,需充分考虑肿瘤标志物对其的影响。卢兴时等^[13]的研究也发现,含有 Cyfra21-1 的预测模型判断 SPN 良恶性的 AUC 高于不含肿瘤标志物的预测模型。本研究的不足之处在于本研究为单中心回顾性研究,样本量较少,且模型比较时未引入外部数据,将来还需多中心、大样本、前瞻性的深入研究,以增加预测的准确性。

综上所述,本研究分析了 SPN 患者的临床特征,确定了恶性 SPN 的危险因素,建立了包含肿瘤标志物的预测模型,对早期预测 SPN 的良恶性、指导临床进一步诊疗具有一定的应用价值。

参 考 文 献

- [1] Divisi D, Barone M, Bertolaccini L, et al. Standardized uptake value and radiological density attenuation as predictive and prognostic factors in patients with solitary pulmonary nodules: our experience on 1,592 patients[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(8): 2551-2559.
- [2] 李春. 侵袭性肺炎性肌纤维母细胞瘤一例[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9): 641-643.
- [3] 周玲萍, 郑爽, 付秦磊, 等. 急性纤维索性机化性肺炎一例[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(2): 126-128.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763-771.
- [5] Xu C, Hao K, Song Y, et al. Early diagnosis of solitary pulmonary nodules[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(6): 830-840.
- [6] 邹靖峰, 刘冰, 刘媛, 等. CT 引导下经皮肺穿刺活检对肺部病变的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(11): 770-773.
- [7] Chan EY, Gaur P, Ge Y, et al. Management of the solitary pulmonary nodule[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(7): 927-931.
- [8] 张凯, 阴建, 孙萍, 等. 中国人群中孤立性肺结节恶性预测模型相关危险因素 Meta 分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2019, 13(5): 400-405.
- [9] 胡召锁, 李树锦, 谢曙文. 多种肿瘤标志物联检诊断孤立性肺结节的临床应用价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(24): 3424-3425, 3428.
- [10] Sonavane SK, Pinsky P, Watts J Jr, et al. The relationship of cancer characteristics and patient outcome with time to lung cancer diagnosis after an abnormal screening CT[J]. Eur Radiol, 2017, 27(12): 5113-5118.
- [11] 满君, 张晓梅, 于小林, 等. 恶性孤立性肺结节危险因素的 meta 分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(15): 2860-2864.
- [12] Cruickshank A, Stieler G, Ameer F. Evaluation of the solitary pulmonary nodule[J]. Intern Med J, 2019, 49(3): 306-315.
- [13] 卢兴时, 仲毅, 王小雷, 等. 恶性孤立性肺结节的危险因素分析及预测模型建立[J]. 山东医药, 2019, 59(5): 5-8.

(收稿日期: 2020-04-16)

(本文编辑: 余晓曼)