

## 三种肺癌风险预测模型在肺结节患者中的验证性研究

安 杨, 李春笋, 赵 微

解放军总医院第一医学中心 呼吸科, 北京 100853

**摘要:**目的 运用肺结节患者的临床和影像资料, 验证 3 种肺癌风险预测模型的诊断价值。方法 回顾分析 2015 年 8 月-2016 年 7 月在我中心明确诊断的肺结节患者的临床和影像资料, 用国内外认可的 Mayo 模型、VA 模型和北大模型进行验证, 比较 3 个肺癌风险预测模型的效能参数及 ROC 曲线。结果 纳入研究的肺结节患者共 407 例, 平均年龄 (56.09±9.56) 岁, 男 205 例, 女 202 例。其中良性结节 84 例 (20.6%), 恶性结节 323 例 (79.4%)。北大模型的敏感度最高 (78.6%), Mayo 模型的特异性最高 (76.2%); ROC 曲线下面积, Mayo 模型为 0.608, VA 模型为 0.550, 北大模型为 0.615。结论 对于肺结节患者, 北大人民医院建立的肺癌风险预测模型的诊断价值较 Mayo 模型和 VA 模型更高。

**关键词:** 肺结节; 肺癌; 北大人民医院肺癌风险预测模型; Mayo 模型; VA 模型

中图分类号: R 734.2; R 730.44

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2020)12-1193-05

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.12.006

网络出版时间: 2020-12-10 17:24

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20201209.1331.002.html>

引用本文: 安杨, 李春笋, 赵微. 三种肺癌风险预测模型在肺结节患者中的验证性研究 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 ( 12 ) : 1193-1196, 1225.

### Validation of three lung cancer risk prediction models in patients with pulmonary nodules

AN Yang, LI Chunsun, ZHAO Wei

Department of Respiratory Diseases, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHAO Wei. Email: 13810592359@163.com

**Abstract: Objective** To verify the diagnostic ability of three lung cancer risk prediction models by using clinical and imaging information of pulmonary nodules, and explore the clinical value of these prediction models. **Methods** Clinical and imaging data of patients with pulmonary nodules admitted in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from August 2015 to July 2016 were retrospectively analyzed, and then they were verified by Mayo model, VA model and Peking University model, respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the models were compared. **Results** A total of 407 patients with pulmonary nodules were included in the study, with average age of (56.09±9.56) years. There were 205 males and 202 females. Pathological results showed 84 (20.6%) nodules were benign, and 323(79.4%) nodules were malignant. Among the three models, Peking University model achieved the highest sensitivity (78.6%), and Mayo model achieved the highest specificity (76.2%). The area under ROC curve of Mayo model, VA model and Peking University model was 0.608, 0.550, and 0.615, respectively. **Conclusion** Lung cancer risk prediction model of Peking University People's Hospital is superior to Mayo model and VA model in the diagnosis of lung cancer.

**Keywords:** pulmonary nodules; lung cancer; lung cancer risk prediction model in Peking University People's Hospital; Mayo model; VA model

**Cited as:** An Y, Li CHS, Zhao W. Validation of three lung cancer risk prediction models in patients with pulmonary nodules [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41 ( 12 ) : 1193-1196, 1225.

随着影像医学技术的发展, 近年来肺结节的检出率从 8% 上升至 51%<sup>[1]</sup>。大多数肺结节是健康体检时被偶然发现的, 或是因某些疾病就诊被发现。大多数偶发肺结节为良性, 恶性结节比例约为 1.1%~12%<sup>[2-3]</sup>。过高的假阳性可能造成过度诊断、过度医疗、浪费医疗资源和增加患者焦虑心

理等危害<sup>[4]</sup>, 因此临床上准确判断肺结节的性质对医生和患者显得至关重要。而直径小、特征不典型的肺结节的诊断始终困扰着医生。20 世纪 90 年代, 美国梅奥诊所构建了肺癌恶性预测模型以判断肺结节的性质。梅奥模型 (Mayo Clinic Model)<sup>[5]</sup> 在临床上被广泛应用, 此后国内外构建了更多的肺癌风险预测模型以判断肺结节恶性的风险<sup>[6-8]</sup>, 用于提高肺癌诊断的准确率。目前国内外被认可的且文献报道最多的有梅奥模型<sup>[5]</sup>、美国退伍军人管理局 (Veterans Administration, VA) 模

收稿日期: 2020-08-20

作者简介: 安杨, 女, 硕士, 主治医师。研究方向: 肺癌个体化治疗。Email: [anyang920@aliyun.com](mailto:anyang920@aliyun.com)

通信作者: 赵微, 女, 博士, 副主任医师。Email: [13810592359@163.com](mailto:13810592359@163.com)

型<sup>[9]</sup>和北大人民医院模型 (People's Hospital Peking University, PKUPH)<sup>[10]</sup>。本研究拟利用我中心肺结节患者的病例资料, 评估上述肺癌风险预测模型的诊断效能及其临床价值。

## 资料和方法

**1 资料来源** 本研究选取了 2015 年 8 月 1 日-2016 年 7 月 31 日在我中心明确病理诊断的肺结节患者资料。病例资料需要完整记录年龄、吸烟史、肿瘤疾病史等; 在我中心有肺部 CT 检查资料, 影像学提示有肺结节。

**2 CT 扫描方法** 计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 要求患者仰卧位, 双手上举, 扫描定位片, 确定扫描范围, 让患者深吸气后屏气, 从肺尖到肺底水平处连续扫描, 扫描层厚 1~1.5 mm。增强扫描: 检查前患者经肘正中静脉建立静脉通路, 注入 80 mL 碘帕醇后立即行 CT 连续扫描。

**3 CT 影像评价方法** 由我中心 2 名影像科主治医师分别独立阅片后出具影像报告。肺结节的影像特征描述应包含部位、大小、数量、边缘 (毛刺、边界清楚)、钙化等。对于影像特征有异议的肺结节, 与另一名副高级以上的影像医师共同讨论后, 得出结论。剔除非薄层 CT 扫描且影像特征不清晰、报告描述不完整的患者资料。

**4 肺癌风险预测模型** 选择以下 3 个国内外公认的肺癌风险预测模型进行比较。1) Mayo 模型: 计算公式为  $Y=e^X/(1+e^X)$ ,  $X=-6.8272+0.0391(\text{年龄})+0.7917(\text{吸烟史 smoke})+1.3388(\text{肿瘤疾病史 cancer})+0.1274(\text{直径 diameter})+1.0407(\text{毛刺 spiculation})+0.7838(\text{上叶 upper})$ <sup>[5]</sup>。2) VA 模型: 计算公式为  $Y=e^X/(1+e^X)$ , 其中  $X=-8.404+(2.061 \times \text{吸烟史})+(0.779 \times \text{年龄除以 } 10)+(0.112 \times \text{直径})-(0.567 \times \text{戒烟年数除以 } 10)$ <sup>[9]</sup>。3) 北大模型:  $Y=e^X/(1+e^X)$ ,  $X=-4.496+(0.07 \times \text{年龄})+(0.676 \times \text{直径})+(0.736 \times \text{毛刺特征})+(1.267 \times \text{肿瘤家族史})-(1.615 \times \text{钙化})-(1.408 \times \text{边界清楚})$ <sup>[10]</sup>。上述模型中, e 为自然系数, 根据文献报道, 取值为 2.718。

**5 统计学分析** 采用 SPSS24.0 软件进行统计学处理。将 Mayo、VA 和北大模型对肺结节良恶性预测结果与金标准 (病理诊断结果) 进行两两比较, 分别计算三种模型的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比, 并建立受试者工作特征 (receiver operating

characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。当曲线下面积大于 0.7 时, 表明该模型的诊断价值较高。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

**1 一般资料** 本研究共纳入 407 例肺结节患者。患者平均年龄 (56.09±9.56) 岁, 男 205 例, 女 202 例。其中良性结节 84 例 (20.6%), 恶性结节 323 例 (79.4%), 见表 1。肺结节发生部位以上叶为主, 为 60.4% (246/407); 恶性肺结节多位于上叶, 为 62.5% (202/323)。良性结节直径为 5~30 mm, 恶性结节直径为 3.5~30 mm。恶性结节边界多不清楚 (65.6%), 少数结节有毛刺征 (44.3%), 仅有 2 例 (0.6%) 结节有钙化灶; 良性结节边界多清楚 (65.5%), 无毛刺征 (66.7%), 9 例 (10.7%) 结节有钙化灶。

表 1 肺结节患者一般及临床特征 (n, %)

Tab. 1 General and clinical data of the patients with pulmonary nodules (n, %)

Characteristic	Data
Age/yrs	56.09 ± 9.56
Sex	
Male	205(50.4)
Female	202(49.6)
Pathological type	
Malignant	323(79.4)
Adenocarcinoma	293(90.7)
Metastasis cancer	14(4.3)
Squamous cell carcinoma	6(1.9)
Small cell lung cancer	4(1.2)
Aden squamous carcinoma	3(0.9)
Carcinoid	2(0.6)
Bronchioloalveolar carcinoma	1(0.3)
Benign	84(20.6)
Pulmonary tuberculosis	30(35.7)
Hamartoma	18(21.4)
Chronic inflammation	9(10.7)
Sclerosing pulmonary cell tumor	6(7.1)
Hemangioma	5(6.0)
Fibrous tissue hyperplasia	4(4.8)
Atypical adenomatous Hyperplasia	3(3.6)
Cryptococcal infection	2(2.4)
Broncho cyst	1(1.2)
Organizing pneumonia	1(1.2)
Nodular hyalinization	1(1.2)
Benign mesenchymal	1(1.2)
Interstitial pneumonia	1(1.2)
Schwannoma	1(1.2)
IgG4 related diseases	1(1.2)

**2 三种肺癌风险预测模型诊断价值比较** 1) ROC 曲线下面积: Mayo 模型、VA 模型、北大模型的 AUC 分别为 0.608(95% CI: 0.541 ~ 0.676) ( $P=0.002$ )、0.550 (95% CI: 0.482 ~ 0.619) ( $P=0.154$ ) 和 0.615 (95% CI: 0.548 ~ 0.682) ( $P=0.001$ )。2) Mayo 模型: 当阈值取 0.248 时, 约登指数最大 (0.214), 其诊断敏感度为 45.2%, 特异性为 76.2%, 阳性似然比 1.899, 阴性似然比 0.719, 阳性预测值 88.0%, 阴性预测值 26.6%。3) VA 模型: 当阈值取 0.112 时, 约登指数最大 (0.131), 其诊断敏感度为 60.7%, 特异性为 52.4%, 阳性似然比 1.274, 阴性似然比 0.751, 阳性预测值 83.1%, 阴性预测值 25.7%。4) 北大模型: 当阈值取 0.997 时, 约登指数最大为 (0.191), 其诊断敏感度为 78.6%, 特异性为 40.5%, 阳性似然比 1.321, 阴性似然比 0.528, 阳性预测值 83.6%, 阴性预测值 33.0%。5) 三种模型比较: 北大模型与 VA 模型的 AUC 存在统计学差异 ( $P=0.033$ ); Mayo 模型与 VA 模型, 以及 Mayo 模型与北大模型的 AUC 无统计学差异 ( $P>0.05$ )。三种模型中, 北大模型敏感度最高 (78.6%)、阴性似然比最低 (0.528)、阴性预测值最高。Mayo 模型特异性最高 (76.2%)、阳性似然比最高 (1.899)、阳性预测值最高。见表 2, 表 3, 图 1。

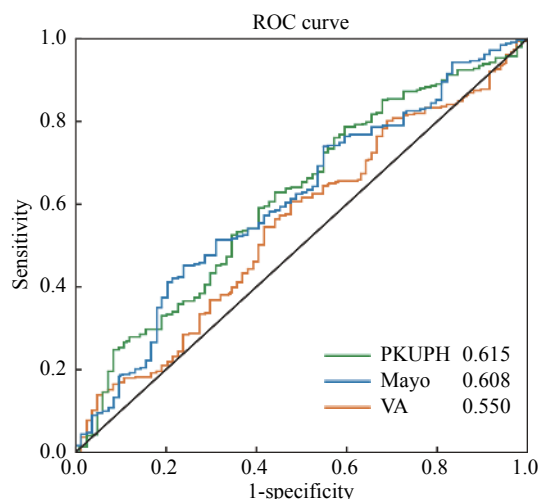


图 1 三种模型的 ROC 曲线及其 AUC 值  
Fig.1 ROC curves of statistical power of three models

结节恶性的风险, 进行高风险人群的筛查; 同时 在高风险人群中更准确地检测早期肺癌<sup>[11]</sup>。偶发 肺结节可以是单发或多发的; 有实性密度, 纯磨 玻璃密度和混合磨玻璃密度; 根据大小又分为微 小结节 (直径 < 5 mm)、小结节 (直径 < 10 mm) 和 结节 (直径 ≥ 10 mm); 边界可以是清楚或不清 楚; 结节内部有无钙化等。人口学特征和影像特 征, 如数量、密度、大小、边界、钙化等都是判 断肺结节性质的重要因素。风险模型就是通过纳 入肺结节的这些特征 (自变量), 运用不同的计算 方法构建出来的一个数学公式。判断一个风险模 型的优劣, 必不可缺的环节就是运用大量的外部 数据进行验证。Mayo 和 VA 模型是较早的国外比 较公认的肺癌风险预测模型。2011 年北京人民 医院李运等以我国肺结节人群为研究对象, 构建 了一个新的肺癌风险预测模型, 研究结果显示其 ROC 曲线下面积高于 Mayo 和 VA 模型, 提示北 大模型相比 Mayo、VA 模型的预测准确性可能更 高。本研究在明确病理诊断的 407 例肺结节患者 中, 验证上述 3 个肺癌风险预测模型的准确性, 结果显示北大模型诊断价值优于 VA 模型, 与 Mayo 模型接近。

各国构建的肺癌风险预测模型各不相同, 纳 入的自变量因素和入组标准不同。1) 检测仪器,

表 2 三种模型的 ROC 曲线主要参数

Tab.2 Comparison of ROC curves between the three models

Model	AUC	$S\bar{x}$	$P$	95% CI	
				Lower	Upper
Mayo	0.608	0.034	0.002	0.541	0.676
PKUPH	0.615	0.034	0.001	0.548	0.682
VA	0.550	0.035	0.154	0.482	0.619

讨论

肺癌风险模型为肺癌早期筛查提供了一种极 佳的工具, 可以有效地识别肺癌高风险人群, 较 准确地判断肺癌的风险性, 优化早期肺癌筛查效 果, 从而降低肺癌的死亡率。肺癌风险模型的特 点是客观、准确、可重复、受其他因素干扰较 小<sup>[10]</sup>。构建肺癌风险预测模型, 其目的是判断肺

表 3 三种模型的诊断效能比较

Tab.3 Diagnostic performance comparison of three models

Model	Sensitivity/%	Specificity/%	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio	Positive predictive value/%	Negative predictive value/%
Mayo	45.2	76.2	1.899	0.719	88.0	26.6
PKUPH	78.6	40.5	1.321	0.528	83.6	33.0
VA	60.7	52.4	1.274	0.751	83.1	25.7

梅奥模型和 VA 模型的影像资料是胸片, 北大医院模型的影像资料是肺 CT。这是因为 20 世纪肺部影像研究主要依靠胸片, 随着医学影像技术的发展, CT 影像技术在临床上逐渐推广应用, 肺 CT 可以清晰地显示肺结节的影像特征, 从而有效降低肺癌死亡率。2) 肺结节的直径范围不同, 梅奥模型 4~30 mm, VA 模型 7~30 mm, 北大模型小于 30 mm。胸片对肺结节的显示不清晰, 较小的或磨玻璃密度的肺结节在胸片上容易漏诊和误诊, 本研究参照 2017 年偶发肺结节处理指南<sup>[12]</sup>, 纳入的肺结节直径小于 30 mm, 本组病例肺结节直径最小的是 3.5 mm。3) 人群地域不同, 梅奥模型纳入的是美国中西部的人群, VA 模型纳入的是退伍军人, 北大模型纳入的是中国人群。本研究用于验证的样本是中国人群, 多数为体检发现肺结节并有明确病理诊断的患者。检测仪器、结节直径、地域人群的差异, 导致 3 个不同的肺癌预测模型之间存在着巨大的差异, 也使得模型的预测性存在较大差异。

肿瘤自变量因素随着医学影像技术的发展和临床医疗的规范化相应发生变化, 20 世纪的肺癌风险预测模型的预测性在当代医学领域也会相应变化。梅奥模型纳入了年龄、吸烟史、5 年及以上的肿瘤史、最大径、毛刺、上叶这 6 种特征为独立的恶性预测因素, 研究者排除了 5 年内有肿瘤病史的患者; VA 模型纳入了年龄、吸烟史、戒烟时间、最大径这 4 种特征为独立的恶性预测因素, VA 模型的预测因素较少, 偏重于临床特征, 研究者也排除了近期诊断的肺癌或肺外肿瘤病史的患者。北大模型纳入了 17 个临床变量的数据, 最终确立了年龄、肿瘤家族史、直径、边界清晰、毛刺和钙化这 6 种临床和影像特征为独立的恶性预测因素, 这是国内最全面的研究报告, 影像特征也具体细化到肺结节边缘特征和内部结构。不同模型纳入的预测因素的差异, 可能对其预测准确性产生一定影响<sup>[13]</sup>。

影像特征的预测因素容易受到放射科医师主观因素的影响, 影像图像有细微差异时, 其特征不容易分辨<sup>[14]</sup>。孤立性肺结节伴有毛刺征时, 其恶性概率为 88%~94%; 肺结节边缘光滑时多为良性<sup>[15-16]</sup>。在本组病例中, 体检发现的肺结节密度呈磨玻璃样改变时, 有些结节边界是清楚的, 导致与良性结节的鉴别十分困难。这会使肺癌风

险预测模型之间的预测性相差甚远, 而临床因素如肺癌及肺外肿瘤病史, 容易受到患者主观因素的影响, 我国有些肿瘤患者本身不知道自己的病情, 这导致临床因素上可能存在偏差。

每个预测模型都不可能是完美, 都会有一定的局限性。梅奥模型的良性结节定义存在异议, 患者临床随访 2 年以上, 若结节直径变小、消失或无增大即被认为是良性, 并无明确病理诊断; 研究者排除了 5 年内有肿瘤病史的患者。这限制了梅奥模型的推广性。在目前的研究中, 磨玻璃样肺结节或低度恶性肺癌的倍增时间往往大于 2 年, 因此随访两年内肺结节无增大不能认定为良性。VA 模型的构建采用相对较少的临床预测因子; 研究者纳入的人群为退伍军人, 限定为美国某一个地理区域的白种人、老年男性, 对女性或其他种族人群的孤立性肺结节的诊断效能尚无大量研究论证。同时, 本模型不适用于直径 < 7 mm 的肺结节的良恶性预测。北大模型也有局限性, 其影像特征判断可能受评估者的阅片经验、技术等因素影响, 且目前缺少大量国外的数据资料验证, 仍不足以广泛推广和应用。

综上所述, 北大人民医院的肺癌风险预测模型对我国肺结节人群具有更高的诊断价值。针对肺结节人群, 我们可以采用北大肺癌风险预测模型进行风险评估, 对高危人群评估恶性风险概率, 从而更精准的判断。目前很多肺癌风险模型的自变量因素也将肺功能参数、血清生物标志物、遗传基因等指标纳入风险模型中<sup>[17-19]</sup>。未来也希望将更多的人工智能技术运用到肺结节的检测以及肺结节的良恶性鉴别方面<sup>[20]</sup>, 构建更统一、标准、规范的风险模型, 全面推进精准医疗。

#### 参考文献

- 1 李廷源, 杨丽. 孤立性肺结节的研究进展 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2017, 10(5): 608-612.
- 2 Zhang M, Zhuo N, Guo Z, et al. Establishment of a mathematic model for predicting malignancy in solitary pulmonary nodules [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10): 1833-1841.
- 3 肖飞, 余其多, 张真榕, 等. 新型非实性肺小结节恶性概率预测模型的构建与验证 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(1): 26-33.
- 4 Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection criteria for lung-cancer screening [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 728-736.
- 5 Perandini S, Soardi GA, Motton M, et al. Solid pulmonary nodule risk assessment and decision analysis: comparison of four prediction models in 285 cases [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(9): 3071-3076.