doi:10.11659/jjssx.02E018024

·临床研究·

孤立型肺结节术前良恶性预测模型的建立

陈 珮[1],胡海洋[1],韩玉栋[2],李 钊[1],彭明政[3],朱文卓[1],任晓阳[1],林 强[1] (1.上海交通大学附属第一人民医院胸外科,上海 200080;2.青岛大学医学院附属医院胸外科,山东 青岛 266000;3.上海交通大学附属第九人民医院骨科,上海 200011)

[摘 要] **目的** 联合多项检查指标,发现促进肺癌形成的危险因素,制定孤立型肺结节(SPN)良恶性预测模型,以期为临床鉴别提供参考依据,监测 SPN 恶变,以及改善 SPN 预后提供帮助。**方法** 回顾性分析 2015 年 10 月至 2017 年 12 月于上海市第一人民医院就诊的 395 例肺结节患者的临床资料,运用 t 检验 χ^2 检验进行单因素分析,运用 Logistic 对肺癌危险因素进行多因素分析并建立肺部结节诊断预测模型,ROC 曲线对该模型的预测效力进行验证。**结果** 单因素分析中,性别($P=0.000$),结节最大直径($P=0.000$),血管征($P=0.000$),NSE($P=0.001$),分叶征($P=0.000$),左下叶($P=0.047$),CEA($P=0.003$),在诊断肺癌方面有显著统计学意义。多因素分析中,性别($P=0.018$),结节最大直径($P=0.001$),血管征($P=0.001$),NSE($P=0.043$),分叶征($P=0.000$)在预测肺癌方面有显著统计学意义。SPN 良恶性预测模型为 $Y=1/[1+EXP(0.626\times$女性$+0.082\times$结节最大直径$+0.091\times NSE+0.896\times$血管征$+1.231\times$分叶征$-1.977)]$, ROC 曲线检测该模型预测效力,曲线下面积为 0.752。**结论** 结节直径、性别、血管征、分叶征、NSE 与肺癌密切相关,建立孤立型肺结节术前良恶性预测模型可以帮助临床医生诊断肺结节良恶性。

[关键词] 肺癌;肺磨玻璃结节;预测模型;诊断

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-02-08

Establishment of preoperative prediction models for benign and malignant solitary pulmonary nodules

CHEN Pei[1], HU Hai-yang[1], HAN Yu-dong[2], LI Zhao[1], PENG Ming-zheng[3], ZHU Wen-zhuo[1], REN Xiao-yang[1], LIN Qiang[1] (1. Thoracic Surgery Department, First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China; 2. Thoracic Surgery Department, Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong 266000, China; 3. Orthopedics Department, Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China)

Abstract: Objective To identify the risk factors contributing to lung cancer by combining multiple examination indicators and develop the prediction models for benign and malignant solitary pulmonary nodules(SPN), with the aim of providing a reference for clinical differential diagnosis, monitoring the malignant transformation of SPNs and improving the prognosis of SPNs. **Methods** A retrospective analysis was

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81372521)

[通信作者] 林 强,E-mail:xklinqiang@hotmail.com

[15] Hamilton K, Rocque B, Brooks N. Spine and spinal cord injuries after falls from tree stands during the wisconsin deer hunting season[J]. WMJ, 2017, 116(4): 201-205.

[16] Ignasiak D, Rueger A, Sperr R et al. Thoracolumbar spine loading associated with kinematics of the young and the elderly during activities of daily living[J]. J Biomech, 2018, 21(70): 175-184. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.11.033.

[17] Imran JB, Madni TD, Pruitt JH, et al. Can CT imaging of the chest, abdomen, and pelvis identify all vertebral injuries of the thoracolumbar spine without dedicated reformatting? [J]. Am J Sury, 2018, 216(1): 52-55. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.12.001.

[18] Kojima K, Nimtz J, Martin SW, et al. Paravertebral calcification as a potential indicator for nonaccidental trauma[J]. J Radiol Case Rep, 2017, 11(7): 8-13. doi: 10.3941/jrcr.v11i7.2905.

[19] Lee KY, Kim MW, Seok SY, et al. The relationship between superior disc-endplate complex injury and correction loss in young adult patients with thoracolumbar stable burst fracture[J]. Clin Orthop Surg, 2017, 9(4): 465-471. doi: 10.4055/cios.2017.9.4.465.

[20] Bagga RS, Goregaonkar AB, Dahapute AA, et al. Functional and radiological outcomes of thoracolumbar traumatic spine fractures managed conservatively according to thoracolumbar injury severity score[J]. J Craniovertebr Junction Spine, 2017, 8(4): 369-373. doi: 10.4103/jcvjs.JCVJS_93_17.

[21] Cetin E, Senkoylu A, Acaroglu E. Assessment of variability in Turkish spine surgeons' trauma practices[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2018, 52(1): 1-6. doi: 10.1016/j.aott.2017.11.013.

[22] Dobran MSr., Benigni RJr., Nasi DSr., et al. Penile Mondor's disease after anterolateral retroperitoneal approach for lumbar fracture[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-220790.

[23] Katonis PG, Kontakis GM, Loupasis GA, et al. Treatment of unstable thoracolumbar and lumbar spine injuries using Cotrel-Dubousset instrumentation[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1999, 24(22): 2352-2357.

[24] Whang PG, Vaccaro AR. Thoracolumbar fracture: posterior instrumentation using distraction and ligamentotaxis reduction[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2007, 15(11): 695-701.

(编辑:刘 艺)

performed on 395 patients with pulmonary nodules, who were treated in Shanghai First People's Hospital from October 2015 to December 2017. Specifically, the univariate analysis was performed using t-test and χ^2 test; multivariate analysis of risk factors contributing to lung cancer was performed using Logistic; a pulmonary nodule diagnosis and prediction model was established and its prediction effectiveness was verified by the ROC curve. **Results** According to the univariate analysis, the gender($P=0.000$), maximum diameter of nodules($P=0.000$), vessel sign($P=0.000$), NSE($P=0.001$), lobulation sign($P=0.000$), left lower lobe($P=0.047$) and CEA($P=0.003$) were statistically significant in the diagnosis of lung cancer. According to the multivariate analysis, the gender($P=0.018$), maximum diameter of nodules($P=0.001$), vessel sign($P=0.001$), NSE($P=0.043$), and lobulation sign($P=0.000$) reached statistically significant differences in predicting lung cancer. The prediction models of benign and malignant SPNs were $Y=1/[1+EXP(0.626\times female+0.082\times maximal\ diameter\ of\ nodules+0.091\times NSE+0.896\times vessel\ sign+1.231\times lobulation\ sign-1.997)]$, and their prediction effect was tested by ROC. The area under the curve is 0.752. **Conclusion** Nodule diameter, female, vessel sign, lobulation sign and NSE are closely related to lung cancer. The model established can help clinicians diagnose the benign and malignant pulmonary nodules.

Keywords: lung cancer; pulmonary ground-glass nodule; prediction model; diagnosis

肺癌的发生率和病死率在恶性肿瘤中居首位[1-2]。孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)是指直径小于等于 3 cm,肺内单发的结节,周围为含气肺组织包绕的,无肺不张及肺门淋巴结肿大或胸腔积液,无明显临床表现。随着肺部 CT 的广泛应用,肺部结节的检出率达 24.2%[3],根据肺癌 TNM 分期,直径为 1 cm、2 cm、3 cm 的结节,其 5 年生存率分别为 92%、83%、76%[4]。因此,尽早诊断肺结节良恶性至关重要。除了年龄、肺癌标志物、家族史、肿瘤史、吸烟史为肺癌的危险因素外[4-13],结节最大径、毛刺征、血管征、胸膜牵拉征、分叶征也有相关报道[7,13]。目前已知的预测模型为 Mayo 模型和 VA 模型,但两者在预测肺癌方面均没有广泛应用。本研究旨在探讨促进肺癌发展的危险因素并建立模型,从而在术前辨别肺结节的良恶性,为早期干预、监测结节恶变、改善预后提供参考依据,以期对临床医生有所帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析上海市第一人民医院 2015 年 10 月至 2017 年 12 月就诊发现肺结节的 395 例患者,其中男 177 例,女 218 例,平均年龄 57.34 岁。根据患者术后病理结果分为良性组($n=93$)和恶性组($n=302$)。其中,良性组病理类型包括肺炎 20 例、肉芽肿 20 例、错构瘤 6 例、非典型腺瘤样增生 12 例、其他良性 35 例;恶性组病理类型包括浸润性腺癌 130 例、微浸润性腺癌 118 例、原位癌 43 例、其他恶性 11 例。纳入标准:①CT 报告病灶直径小于等于 3 cm;②单发;③无转移;④影像学及实验室检查、术后病理资料完整。

1.2 方法

所有资料的采集均来自上海市第一人民医院电子病历系统。肿瘤标志物包括 CEA、NSE、CA153、CA125、CA724、CA199、AFP、CYRA211、SCC 水平,所有血液抽取自患者术前清晨空腹静脉血 2 mL,由 Roche E601 电化学发光仪测,所用试剂为相应配套试剂,检验人员均有 5 年以上检验工作经历。肺癌标志物正常参考值范围见表 1。患者术前影像学资料包括结节最大直径(单位 mm)、胸膜牵拉征、毛刺征、血管征、结节所在肺叶位置(左上叶、左下叶、右上叶、右中叶、右下叶),均来自胸部 CT 平扫或胸部三维 CT 报告结果,其报告出具来自 5 年以上工作经历的放射科医生。术后病理,阅片人员均为 5 年以上阅片工作经历医生,病理结果信息根据报告描述收集。

表 1 肿瘤标志物参考值范围

肿瘤指标	参考值范围
SCC	0~2.5 ng/mL
CA199	0~39 u/mL
AFP	0~7 μg/L
CYFRA211	0~3.3 ng/mL
CEA	0.5 ng/mL
CA153	0~25 u/mL
CA724	0~6.9 IU/mL
NSE	0~16.3 ng/mL
CA125	0~35 u/mL
CA242	0~25 u/mL

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,在单因素分析中,运用 χ^2 检验对计数资料进行分析,t 检验对计量资料进行分析;运用 Logistic 回归进行多因素分析并建立肺结节良恶性预测模型,运用 ROC 曲线对所得模型预测效力进行验证。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

单因素分析(表 2)中,性别($P=0.000$)、结节最

大直径($P=0.000$)、血管征($P=0.000$)、分叶征($P=0.000$)、NSE($P=0.001$)、CEA($P=0.003$)在良恶性结节中差异具有统计学意义。而年龄($P=0.242$)、吸烟史($P=0.116$)、家族史($P=0.560$)、个人肿瘤史($P=0.104$)、边缘($P=0.463$)、胸膜牵拉征($P=0.238$)、毛刺征($P=0.077$)、左上叶($P=0.720$)、左下叶($P=0.241$)、右下叶($P=0.930$)、右上叶($P=0.930$)、右中叶($P=0.193$)、CA242($P=0.326$)，CA125($P=0.306$)，AFP($P=0.488$)，CYFRA211($P=0.281$)，CA153($P=0.071$)，CA199($P=0.104$)，CA724($P=0.903$)，SCC($P=0.432$)在良恶性结节中差异均无统计学意义。

表 2 单因素分析($n=395$)

变量	良性组	恶性组	P
年龄(岁)	55.87±8.749	57.81±10.850	0.242
结节最大径(mm)	10.809±5.703	3.463±6.14	0.000
肿瘤标志物			
CA242(u/mL)	10.93±13.78	12.75±16.03	0.326
NSE(ng/mL)	11.52±2.7	12.90±5.4	0.001
CA125(u/mL)	11.76±7.33	13.09±11.67	0.306
AFP(μg/L)	3.29±2.23	3.67±5.1	0.488
CEA(ng/mL)	2.18±1.29	2.18±1.29	0.003
CYFRA211(ng/mL)	2.48±1.21	2.64±1.28	0.281
CA153(u/mL)	9.95±3.98	11.54±8.12	0.071
CA199(u/mL)	10.88±8.68	12.96±11.36	0.104
CA724(IU/mL)	3.31±4.19	3.25±3.76	0.903
SCC(ng/mL)	0.84±0.40	0.90±0.80	0.432
性别			0.000
男($n=177$)	47	130	
女($n=218$)	46	172	
吸烟史			0.116
有($n=53$)	17	36	
无($n=342$)	76	266	
家族史			0.560
有($n=17$)	5	12	
无($n=378$)	88	290	
肿瘤史			0.104
有($n=59$)	9	50	
无($n=336$)	84	252	
血管征			0.000
有($n=200$)	30	170	
无($n=195$)	63	132	
边缘			0.468
有($n=140$)	30	110	
无($n=255$)	63	192	
胸膜牵拉征			0.238
有($n=99$)	18	61	
无($n=296$)	72	149	
毛刺征			0.077
有($n=109$)	19	90	
无($n=286$)	74	212	
分叶征			0.000
有($n=148$)	14	134	
无($n=247$)	79	168	
左上叶			0.720
有($n=99$)	22	77	
无($n=296$)	71	225	
左下叶			0.241
有($n=46$)	14	32	
无($n=349$)	79	270	
右上叶			0.930
有($n=71$)	27	111	
无($n=324$)	66	191	
右中叶			0.193
有($n=41$)	13	28	
无($n=354$)	80	274	
右下叶			0.930
有($n=71$)	17	40	
无($n=324$)	73	170	

2.2 多因素分析

根据 Logistic 回归分析结果(表 3)，性别($P=0.018$)、结节最大直径($P=0.001$)、NSE($P=0.043$)、血管征($P=0.001$)、分叶征($P=0.000$)在良恶性结节中差异具有统计学意义；同时，当结节最大直径增加 1 mm，结节恶性风险将提高 1.086 倍($OR=1.086$)，当 NSE 增加 1 ng/mL 时，恶性风险将提高 1.095 倍($OR=1.095$)，伴有血管征和分叶征的结节恶性风险将分别提高 2.449 倍($OR=2.449$)和 3.425 倍($OR=3.425$)，当性别为女性时，其恶性风险将提高 1.870 倍($OR=1.870$)。

表 3 Logistic 回归多因素分析结果

变量	β	OR	P
结节最大直径	0.082	1.086	0.001
性别	0.626	1.870	0.018
NSE	0.091	1.095	0.043
血管征	0.896	2.449	0.001
分叶征	1.231	3.425	0.000
常数	-1.977	0.138	0.003

2.3 建立结节良恶性预测模型并进行验证

根据 Logistic 回归分析结果,我们建立了结节预测模型:Y = 1/[1 + EXP(0.626 × 女性 + 0.082 × 结节最大直径 + 0.091 × NSE + 0.896 × 血管征 + 1.231 × 分叶征 - 1.977)],Y 代表结节恶性预测概率;当结节伴有血管征或者分叶征或者患者为女性时,记为 1,否则记为 0。运用 ROC 曲线(表 4,图 1)检测该模型预测效力,曲线下面积为 0.752,提示该模型对结节良恶性具有较好的预测效力。约登指数 = 灵敏度 -(1 - 特异度),当约登指数为 0.38 时,ROC 曲线下面积最大,此时灵敏度 = 0.704,特异度 = 0.677。

表 4 Logistic 回归方程中的变量的曲线下面积

变量	AUC	标准误	*P*	置信区间
结节最大径	0.643	0.034	0.000	(0.577,0.709)
性别	0.537	0.034	0.284	(0.385,0.531)
NSE	0.572	0.033	0.036	(0.506,0.637)
血管征	0.621	0.033	0.000	(0.557,0.685)
分叶征	0.647	0.030	0.000	(0.588,0.707)
预测概率	0.752	0.027	0.000	(0.699,0.806)

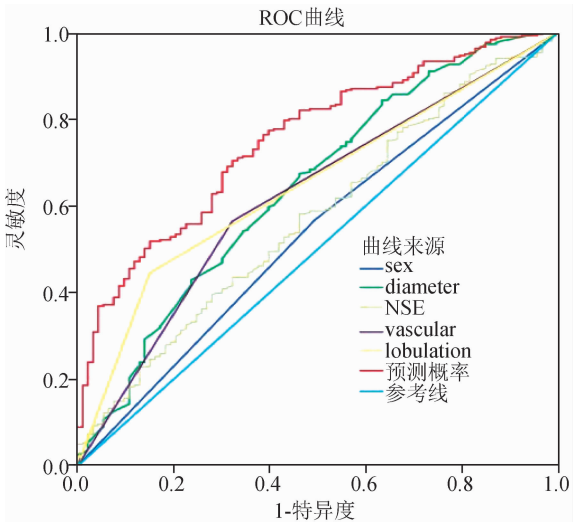


图 1 ROC 曲线面积

3 讨论

现如今,肺癌肿瘤标志物、影像学检查及病理等方法被广泛应用于肺癌的临床诊断,但仍不能在术前对结节性质进行准确判断,在本研究中,我们尝试联合以上检查来预测肺结节良恶性。

本研究结果,性别、结节最大直径、NSE、血管征、分叶征与肺癌差异有统计学意义。首先,当结节最大直径每增加 1 mm 时,结节恶性风险将提高 1.086 倍(*OR* = 1.086)。有研究者认为,当结节最大径超过 10 mm,其恶性风险将增加[14-15]。另外,Sonavane 等[14]报道结节最大直径小于 20 mm,其更倾向于良性。总之,我们确认了结节最大直径与肺癌的关系。其次,当患者为女性时,其恶性风险将增加 1.870 倍,然后,根据影像学结果分析,血管征和分叶征与结节的恶性相关。分叶征与结节恶性最为密切,这可能与肿瘤的病理学基础有关,肿瘤不同部分的生长速度不相同[16-17];有研究者提出血管征为结节恶性的预测因子,并对血管征的病理学基础进行了阐述,即血管征并非指肿瘤的血管,而是肿瘤的纤维化增生破坏了正常的肺组织结构并导致肺组织结构的坍塌,肺组织血管被牵拉或被肿瘤包绕[17]。在本研究中,当 NSE 每增加 1 ng/mL 时,其恶性风险将增加 1.095 倍,一般认为 NSE 多见于神经内分泌细胞中,早期研究发现存在于小细胞肺癌中,并用于辅助诊断小细胞肺癌[18-19]。Nakamura 等[19]发现 NSE 对于诊断非小细胞肺癌同样有帮助。有研究者提出,CEA 和 CYFRA211 对于非小细胞肺癌的诊断价值较高,AUC 分别为 0.81 和 0.77,当联合骨桥蛋白(osteopontin,OPN)和 CEA 以及 CRP、CEA、NSE、CYFRA211 中的任意一个指标将有很好的诊断效力(AUC = 0.96)[20],这为我们进一步对于 CRP 与非小细胞肺癌的关系及联合诊断研究提供了思路。

而年龄、吸烟史、家族史、个人肿瘤史、毛刺征、空洞征以及部分肿瘤学指标(SCC、CYFRA211、CA125、CA153、CA199、CA724、AFP、CEA)在良恶性结节的多因素分析中无明显统计学差异。有研究者提出,在晚期肺鳞癌患者中,CYFRA211 的阳性检测率最高(71.2%),SCC 在不同 T 分期的阳性检测率有统计学差异[21]。在 Cho 等[22]和 Yanagawa 等[23]的分析中,当年龄超过 65 岁,肺癌病史、结节直径大于 8 mm、实性成分、空气支气管征均为肺结节增长的独立危险因素[22-23]。另外,在吸烟史的相关研究中,也存在一定的争议,有研究者认为,吸烟史与肺癌差异无明显统计学意义[4];而也有研究指出,吸烟时间超过 50 年,每日吸烟超过 40 支与肺癌明显相关[11]。Park 等[24]研究发现,当每日吸烟 1 包的人相对于不吸烟的人,肺癌风险增加 4 倍。在影像学方面,有研究发现,结节形状为圆形或椭圆形以及结节边缘光滑或者有缺口在浸润性和非浸润性肿瘤之间存在统计学差异[25]。以上结果在各个研究中仍有一定的异议,可能与有样本的选取、样本量的差异等因素有关,需要我们进一步进行研究。

我们的研究存在一些局限性:首先,研究为单中心研究;其次,因为回顾性研究,存在信息偏倚和选择偏倚。在以后的研究中,可以多中心联合,对于研究进行严密设计,并对资料收集员及研究者进行相关培训降低偏倚,另外,增大样本量也是降低偏倚的好方法。

综上所述,本研究通过回顾性分析395例肺部结节,确定了肺癌的危险因素,建立了孤立型肺部结节良恶性预测模型,且ROC曲线检测该模型具有良好预测效力,对临床术前发现的肺结节良恶性判断有一定的指导意义。

[参考文献]

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015, 136(5): E359 - 386. doi: 10.1002/ijc.29210.

[2] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2014, 26(1): 48 - 58. doi: 10.3978/j.issn.1000 - 9604.2014.01.08.

[3] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming(Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39 - 51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

[4] Zhang Y, Hong QY, Shi WB, et al. Value of low-dose spiral computed tomography in lung cancer screening[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93(38): 3011 - 3014. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376 - 2491.2013.38.002.

[5] Borghesi A, Farina D, Michelini S, et al. Pulmonary adenocarcinomas presenting as ground-glass opacities on multidetector CT: three-dimensional computer-assisted analysis of growth pattern and doubling time[J]. Diagn Interv Radiol, 2016, 22(6): 525 - 533. doi: 10.5152/dir.2016.16110.

[6] Gao F, Ge XJ, Li M, et al. CT diagnosis of different pathological types of ground-glass nodules[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2014, 36(3): 188 - 192. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253 - 3766.2014.03.006.

[7] Ge X, Gao F, Li M, et al. Diagnostic value of solid component for lung adenocarcinoma shown as ground-glass nodule on computed tomography[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(13): 1010 - 1013. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376 - 2491.2014.13.014.

[8] Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, et al. Pulmonary ground-glass opacity(GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(11): 1245 - 1250. doi: 10.1097/JTO.0b013e318189f526.

[9] Lin H, Huang YS, Yan HH, et al. A family history of cancer and lung cancer risk in never-smokers: a clinic-based case-control study[J]. Lung Cancer, 2015, 89(2): 94 - 98. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.05.017.

[10] She Y, Zhao L, Dai C, et al. Preoperative nomogram for identifying invasive pulmonary adenocarcinoma in patients with pure ground-glass nodule: a multi-institutional study[J]. Oncotarget, 2016, 8(10): 17229. doi: 10.18632/oncotarget.11236.

[11] Wilson DO, Weissfeld J. A simple model for predicting lung cancer occurrence in a lung cancer screening program: the pittsburgh predictor[J]. Lung Cancer, 2015, 89(1): 31 - 37. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.03.021.

[12] Xing Y, Li Z, Jiang S, et al. Analysis of pre-invasive lung adenocarcinoma lesions on thin-section computerized tomography[J]. Clinical Respiratory Journal, 2014, 9(3): 289 - 296. doi: 10.1111/crj.12142.

[13] Lee CT. What do we know about ground-glass opacity nodules in the lung? [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(5): 656 - 659. doi: 10.3978/j.issn.2218 - 6751.2015.04.05.

[14] 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. doi: 10.1007/s00330 - 017 - 4886 - 9.

[15] 欧兆荣,陶连琴,时国朝,等. 孤立性肺结节的影像学特征及两种肺癌预测模型的比较[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(2): 168 - 171.

[16] German AI. Benign and malignant solitary pulmonary nodules-ET/CT for differential diagnosis[J]. Pneumologie, 2008, 62(4): 188. doi: 10.1055/s - 2008 - 1074824.

[17] Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2016, 245: S40 - S45. doi: 10.1080/00365513.2016.1208446.

[18] Liu L, Teng J, Zhang L, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer[J]. BioMed Research International, 2017, 2017: 1 - 9. doi: 10.1155/2017/2013989.

[19] Nakamura H, Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer[J]. Surgery Today, 2017, 47(Suppl 2): 1 - 23. doi: 10.1007/s00595 - 017 - 1477 - y.

[20] Ma R, Xu H, Wu J, et al. Identification of serum proteins and multivariate models for diagnosis and therapeutic monitoring of lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 18901 - 18913. doi: 10.18632/oncotarget.14782.

[21] 梁 平,李峻岭. 晚期肺鳞癌患者肿瘤标志物测定的临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(10): 641 - 647. doi: 10.3779/j.issn.1009 - 3419.2016.10.01.

[22] Cho J, Kim ES, Kim SJ, et al. Long-Term follow-up of small pulmonary ground-glass nodules stable for 3 years: implications of the proper follow-up period and risk factors for subsequent growth[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(9): 1453 - 1459. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.026.

[23] Yanagawa M, Johkoh T, Noguchi M, et al. Radiological prediction of tumor invasiveness of lung adenocarcinoma on thin-section CT[J]. Medicine, 2017, 96(11): e6331. doi: 10.1097/MD.0000000000006331.

[24] Park S, Nam BH, Yang HR, et al. Individualized risk prediction model for lung cancer in Korean men[J]. PloS One, 2013, 8(2): e54823. doi: 10.1371/journal.pone.0054823.

[25] Wang X, Wang L, Zhang W, et al. Can we differentiate minimally invasive adenocarcinoma and non-invasive neoplasms based on high-resolution computed tomography features of pure ground glass nodules? [J]. PloS One, 2017, 12(7): e0180502. doi: 10.1371/journal.pone.0180502. eCollection 2017.

(编辑:杨 颖)