

# 磁共振波谱成像诊断国人前列腺癌价值的 Meta 分析

许启仲, 陈军, 张亮, 陆婧, 谭慧

**【摘要】 目的:**通过 Meta 分析的方法评价磁共振波谱成像对国人前列腺癌的诊断价值。**方法:**搜集现有国内公开发表的以手术或病检结果为诊断金标准的关于评价磁共振波谱成像对国人前列腺癌诊断价值的中文文献,按照 Meta 分析的要求和诊断性试验公认的质量标准对所有的纳入研究进行质量评估,并提取各纳入研究的特征信息。采用 STATA 10.0 软件检验异质性,根据异质性结果选择相应的效应模型,采用 MetaDisc 1.4 软件计算出汇总敏感度和特异度,以诊断性试验 Meta 分析特有的综合受试者工作特性曲线(SROC)分析方法定性、定量地评价该诊断方法的准确度。**结果:**符合纳入标准的文献共 10 篇,汇总的诊断指标和 SROC 分析均显示磁共振波谱成像对国人前列腺癌的诊断具有较高的准确度,表示诊断试验准确度的指标汇总敏感度为 93% (95% 可信区间 0.90~0.96),汇总特异度为 92% (95% 可信区间 0.89~0.95),AUC=0.9789, Q 指数=0.9351。**结论:**汇总目前关于磁共振波谱成像对国人前列腺癌的研究显示,磁共振波谱成像对诊断国人前列腺癌具有较高的敏感度和特异度。

**【关键词】** 前列腺肿瘤; 磁共振波谱; 病理学; Meta 分析

**【中图分类号】** R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)01-0054-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.01.015

**Meta analysis of magnetic resonance spectroscopy diagnosis in prostate cancer of males in China** XU Qi-zhong, CHEN Jun, ZHANG Liang, et al. Department of Radiology, Remin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** To perform a Meta analysis to evaluate the overall diagnostic value of magnetic resonance spectroscopy (MRS) of males in China with suspected prostate cancer. **Methods:** All the papers concerning the diagnosis of prostate cancer using MRS published in Chinese literatures were searched and reviewed, and the studies with surgery or pathology considered as the gold standards were adopted as eligible criteria. Statistical analysis was performed with STATA (Vision 10.0) and MetaDisc (Vision 1.4). Heterogeneity of the included articles was tested, which was used to select proper effect model to calculate pooled weighted sensitivity, specificity and accuracy. MRS test performance was assessed with summary receiver operating characteristic curve analysis, with independent pooled sensitivity and specificity values across studies. **Results:** Totally 10 studies met the inclusion criteria. The pooled indexes of diagnostic performance and SROC demonstrated a high discriminatory power for detecting prostate cancer by MRS. Our pooled estimates for sensitivity was 93.0% (95% confidence interval 0.90 to 0.96); pooled estimates for specificity was 92.0% (95% confidence interval 0.89 to 0.95), AUC=0.9789 and  $Q^*=0.9351$ . **Conclusion:** Magnetic resonance spectroscopy might be a highly accurate diagnostic approach for detecting prostate cancer in Chinese males.

**【Key words】** Prostatic neoplasms; Magnetic resonance spectroscopy; Pathology; Meta-analysis

前列腺癌是老年男性常见的恶性肿瘤,前列腺癌的发现在临床上主要依靠直肠指诊及血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)检查;进一步则行直肠内超声检查以发现直肠指诊未摸到的癌结节或引导穿刺活检及局部分期;但是经直肠超声的前列腺癌低回声信号缺乏特异性,发生在中央带的癌以及 8%~30% 直肠指诊能触及到的病变,在经直肠超声上不能显示<sup>[1]</sup>;磁共振波谱学(magnetic resonance spectroscopy, MRS)可以无创地显示前列腺癌多种代谢物的改变,可对前列腺癌进行定性诊断<sup>[2]</sup>,但尚未建立公认的量化诊断标准。笔者通过 Meta 分析的方法

汇总分析国内 MRS 诊断前列腺癌的研究结果,从而对该诊断方法的诊断效能做出综合、客观、准确的评价。

## 材料与方法

### 1. 资料来源

以中国期刊全文数据库(CNKI)作为已发表的国内文献的主要来源,检索词为“前列腺癌”、“磁共振波谱”,发表年限为建库至今所有文献。对所有检索到的文章,通过查阅其参考文献扩展检索的范围。研究对象限定为人类,并排除综述、信件、评论、个案报告、指南等类型的文章。

为尽量避免文献漏查,作者采用网上检索结合手工检索的方法,并对所检索文献中提供的参考文献进行二次检索。

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院放射科

作者简介:许启仲(1980—),男,湖北十堰人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

通讯作者:陈军, E-mail: whuchenjun@163.com

2. 文献选择标准

根据 Cochrane 协作网筛选与诊断试验方法组中关于诊断试验性研究的纳入标准,具体制定文献纳入标准如下:①中文和英文文献;②所有研究对象均进行磁共振波谱检查和手术/病理检查,诊断金标准为手术或病理;③研究目的为评价磁共振波谱对前列腺癌的 诊断价值,并有明确的磁共振波谱诊断阳性标准;④文献能直接或间接提供原始数据,可分别计算出磁共振波谱诊断前列腺癌的真阳性值(true positive, TP)、假阳性值(false positive, FP)、真阴性值(true negative, TN)、假阴性值(false negative, FN);⑤前瞻性或回顾性研究;⑥若数据重复发表,选择其中最详尽的数据或最近发表的文献。排除标准:对前列腺癌的某些特定征象、特殊类型或特殊检查技术诊断价值的研究。

3. 资料提取和质量评估

由 2 名评价员独立复习文献并提取资料,看法不统一时讨论协商解决。评价员为影像医学与核医学专业研究生,且已系统地阅读前列腺癌影像学诊断的相关文献。提取的信息包括作者、发表时间、设计、患者数量、是否使用盲法以及各参数值,包括 TP、FP、TN、FN、敏感度(sensitivity, SE)和特异度(specificity, SP)。纳入研究的文献质量评估采用依据诊断准确性研究质量评价(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)工具。

4. 数据统计分析

本研究采用综合受试者工作特征曲线(summary receiver operating characteristic curve, SROC),即 SROC 分析方法。采用 STATA10.0 和 MetaDisc1.4 软件进行统计学处理和 SROC 曲线分析。

异质性判断:根据评价结果,若 I<sup>2</sup> 值<50%,提示无明显的异质性,可进行 Meta 分析,若 I<sup>2</sup> 值>50%时不宜进行 Meta 分析,此时最常用的方法是描述性系统评价、亚组分析或 Meta 回归探讨异质性来源。

Meta 回归判断异质性来源:若存在异质性,通过回归分析判断异质性的来源、大小以及异质性对 Meta 分析中单个效应量的影响。

Meta 分析:根据异质性分析结果,计算汇总统计量。

制作漏斗图,了解潜在发表偏倚。

结 果

1. 文献检索情况与数据提取

CNKI 数据库共查得文献 127 篇,最后纳入 10 篇文献进行 Meta 分析。纳入文献的数据提取信息见表 1,2。

2. 纳入文献的质量评估

表 1 纳入文献的作者、出版时间及研究设计细节

| 序号 | 作者                  | 年份   | 设计类型 | 样本量(例) | 盲法 |
|----|---------------------|------|------|--------|----|
| 1  | 王飞 <sup>[3]</sup>   | 2009 | 回顾性  | 40     | NM |
| 2  | 李岩 <sup>[4]</sup>   | 2005 | 回顾性  | 132    | NM |
| 3  | 赵阳 <sup>[5]</sup>   | 2013 | 回顾性  | 90     | NM |
| 4  | 易强 <sup>[6]</sup>   | 2012 | 回顾性  | 84     | 是  |
| 5  | 张忠林 <sup>[7]</sup>  | 2009 | 回顾性  | 24     | NM |
| 6  | 王霄英 <sup>[8]</sup>  | 2004 | 回顾性  | 103    | NM |
| 7  | 李飞宇 <sup>[9]</sup>  | 2009 | 回顾性  | 76     | 是  |
| 8  | 黄松涛 <sup>[10]</sup> | 2009 | 回顾性  | 27     | NM |
| 9  | 刘海芬 <sup>[11]</sup> | 2012 | 回顾性  | 62     | NM |
| 10 | 孙莉 <sup>[12]</sup>  | 2010 | 回顾性  | 55     | NM |

注:NM(not mentioned)表示文章未提及。

表 2 纳入文献各指标的数据信息

| 序号 | 作者                  | TP(例) | FP(例) | FN(例) | TN(例) |
|----|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1  | 王飞 <sup>[3]</sup>   | 15    | 0     | 3     | 22    |
| 2  | 李岩 <sup>[4]</sup>   | 37    | 16    | 0     | 79    |
| 3  | 赵阳 <sup>[5]</sup>   | 59    | 6     | 11    | 14    |
| 4  | 易强 <sup>[6]</sup>   | 41    | 1     | 0     | 42    |
| 5  | 张忠林 <sup>[7]</sup>  | 19    | 0     | 1     | 4     |
| 6  | 王霄英 <sup>[8]</sup>  | 17    | 0     | 1     | 85    |
| 7  | 李飞宇 <sup>[9]</sup>  | 41    | 1     | 2     | 34    |
| 8  | 黄松涛 <sup>[10]</sup> | 18    | 0     | 1     | 8     |
| 9  | 刘海芬 <sup>[11]</sup> | 32    | 2     | 0     | 30    |
| 10 | 孙莉 <sup>[12]</sup>  | 16    | 4     | 3     | 32    |

注:TP:真阳性;FP:假阳性;FN:假阴性;TF:真阴性。

针对纳入研究的设计特征,主要有 14 项评价标准(表 3)。

表 3 QUADAS 工具质量评价

| 研究设计特征                              | 肯定 | 否定 | 不明确 |
|-------------------------------------|----|----|-----|
| 研究对象是否代表实际操作中接收该检查的所有患者?            | 10 | 0  | 0   |
| 研究对象的选择标准是否明确?                      | 10 | 0  | 0   |
| 金标准是否能准确区分有病、无病状态?                  | 10 | 0  | 0   |
| 金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短,以避免出现疾病病情的变化? | 0  | 0  | 10  |
| 是否所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验?           | 10 | 0  | 0   |
| 是否所有病例无论待评价试验的结果如何,都接受了相同的金标准试验?    | 10 | 0  | 0   |
| 金标准试验是否独立于待评价试验(即待评价试验不包含在金标准中)?    | 10 | 0  | 0   |
| 待评价试验的操作是否描述得足够清楚且可进行重复?            | 10 | 0  | 0   |
| 金标准试验的操作是否描述的足够清楚且可以进行重复?           | 10 | 0  | 0   |
| 待评价试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行的?    | 10 | 0  | 0   |
| 金标准试验的结果判读是否是在不知晓待评价试验结果的情况下进行的?    | 0  | 0  | 10  |
| 当解释试验结果时可获得的临床资料是否与实际应用中可获得的临床资料一致? | 10 | 0  | 0   |
| 是否报告了难以解释/中间试验结果?                   | 0  | 0  | 10  |
| 对退出研究的病例是否进行解释?                     | 1  | 0  | 9   |

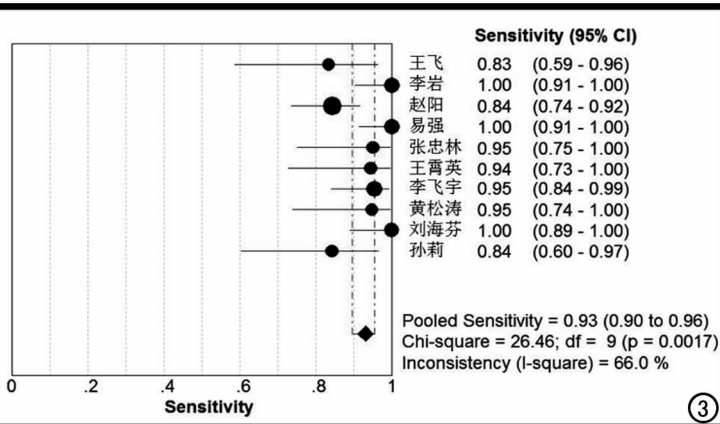
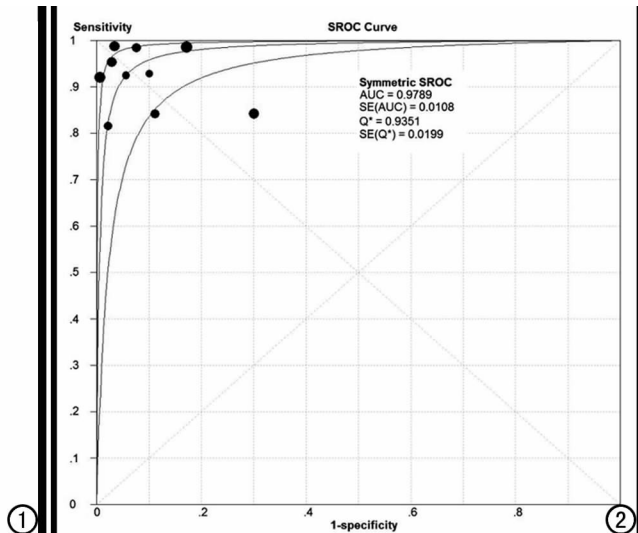
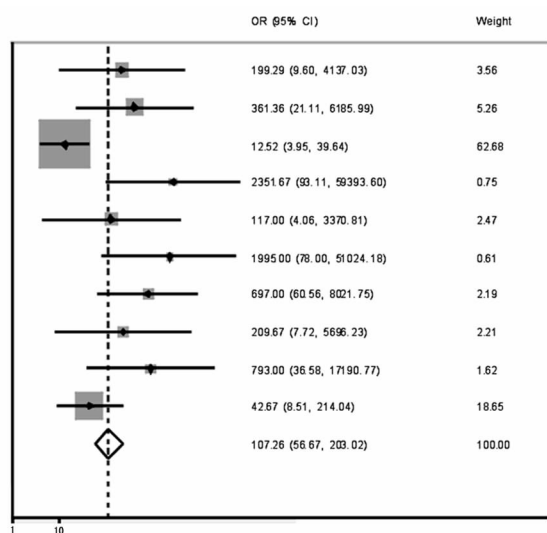


图 1 诊断比值比森林图。

图 2 SROC 曲线。

图 3 汇总敏感度。

### 3. 统计学分析

异质性判断:图 1 以 OR 为统计量所示森林图显示各研究并未处于一条直线上;本例 Q 值 = 26.13, df=9,  $P=0.002$ ,均提示研究间存在异质性,  $I^2=65.6\%$ ,说明各研究间有异质性,需要进一步判断异质性来源。

Meta 回归判断异质性来源:根据异质性判断结果,各研究间存在较明显的异质性,利用 STATA 软件,采用 REML 法,分别建立 OR 值对单个协变量-发表年限、样本量大小、研究设计类型的回归模型,其

Meta 回归结果, P 值分别为 0.233、0.096、0.887,提示研究设计类型对异质性贡献最大,其研究间方差分量从 2.8443 降至 2.597,表明研究设计类型是可能的的主要异质来源之一。

Meta 分析:根据异质性判断结果,选择固定效应模式,利用 MetaDisc 软件汇总各效应量,结果如图 2~4 所示,曲线下面积 (area under curve, AUC) 值为 0.9789,说明总体诊断效能为 97.89%,合并敏感度为 93.00%,合并特异度为 92.00%。

漏斗图:漏斗图基本对称(图 5),提示各研究发表

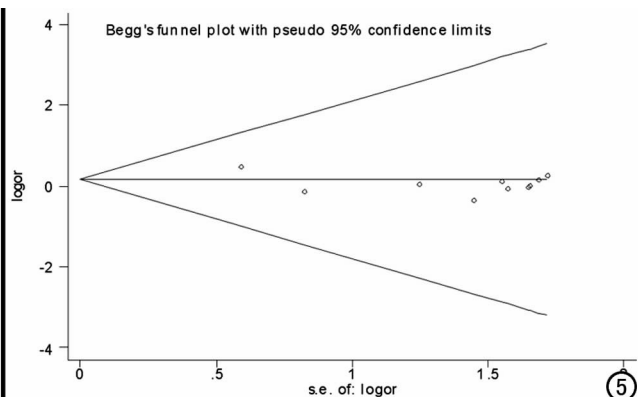
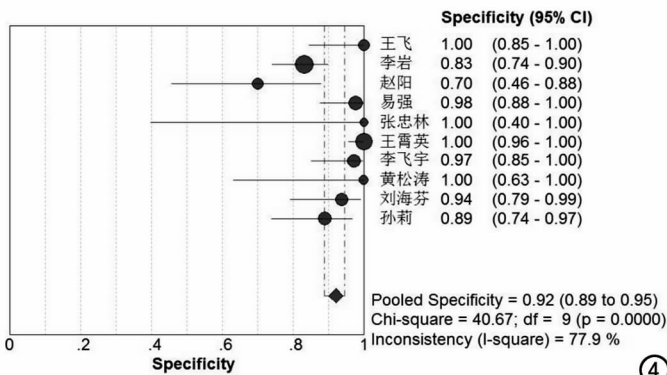


图 4 汇总特异度。图 5 漏斗图。

偏倚程度较小;STATA 程序 Begg's 检验( $P=0.283$ )和 Egger's 检验( $P=0.082$ )输出结果,按  $\alpha=0.1$  水准, $P>\alpha$ ,均提示纳入上述研究受发表偏倚的影响程度较小。

## 讨 论

欧美国家前列腺癌是最为常见的恶性肿瘤之一<sup>[13]</sup>;随着对本病的认识和检查技术的提高,国人前列腺癌的发病率也呈逐年上升趋势,迅速、准确的诊断对治疗和预后非常重要。前列腺癌的诊断主要依靠体格检查及实验室血清学检查,但是由于部分早期病例临床表现并不典型,给诊断带来困难。

磁共振技术的发展大大提高了前列腺癌的诊断效能<sup>[14]</sup>,尤其对发生于外周带病灶的检出,磁共振已成为首选检查手段;MRS 是目前唯一可以无创性观察活体组织代谢及生化变化的技术,前列腺癌 MRS 检查,主要通过前列腺癌组织中特定代谢产物含量的变化对疾病进行诊断,主要是反映柠檬酸盐、胆碱、肌酸的生化浓度的改变。目前尚无 MRS 诊断前列腺癌的通行标准<sup>[15,16]</sup>,且由于国内外个体差异,国际标准并不适用于国人,因此,对 MRS 诊断前列腺癌的诊断效能尚无统一的认识,而且这些研究样本量都较小,评价方法单一。Meta 分析为一种文献评价方法,将若干个研究结果合并成一个单独的数字估计,克服了样本量小的问题,而且评价方法多样;本文试用 Meta 分析的方法研究 MRS 对前列腺癌的诊断价值,结果提示 MRS 诊断前列腺癌有较高的诊断效能,有望成为诊断国人前列腺癌的常规检查手段。

当然,本研究也存在一些不足,统计分析显示各研究存在异质性( $I^2=65.6\%$ ),进一步行 Meta 回归分析判断异质性来源,发现研究设计对异质性影响较大,本研究入选文献均为病理对照研究,属于回顾性研究,即在事先知道研究结果的前提下进行回溯性分析,较前瞻性研究的随机对照分析,后者证据质量更高;同时,MRS 虽为无创性、较可靠的影像学检查方法,但也有不足之处,首先对于磁共振检查有禁忌者并不适用,且费用较高;MRS 检查对磁共振磁场的均匀度要求高于其他常规序列扫描;此外,受穿刺活检、临床指诊等手段的影响,假阳性病例也不少见。

综上所述,MRS 对诊断国人前列腺癌具有较高的特异度和敏感度,随着磁共振设备硬件及新检查技术的发展,相信其应用价值将日益提升。

## 参考文献:

- [1] Krughoff K, Eid K, Phillips J, et al. The accuracy of prostate cancer localization diagnosed on transrectal ultrasound-guided biopsy compared to 3-dimensional transperineal approach[J]. *Advances Urol*, 2013, 2013;249080, Epub 2013 Dec 29.
- [2] 贤武, 沈剑敏. 前列腺癌功能磁共振成像的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, (17): 1383-1386.
- [3] 王飞, 戴宇平, 孙祥宙, 等. 3T 体线圈三维氢质子磁共振波谱在前列腺癌鉴别诊断中的价值[J]. *中华男科学杂志*, 2009, (5): 431-436.
- [4] 李岩, 李建军, 岑松, 等. MRS 定量分析对于前列腺癌的诊断价值[J]. *中国医学影像技术*, 2005, 21(12): 1915-1917.
- [5] 赵阳, 李辛子, 韩悦, 等. 病理切片对照下国人前列腺癌 MRS 诊断阈值的可靠性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32(4): 595-597.
- [6] 易强, 王伟伟, 车英玉, 等. 磁共振波谱成像联合直肠指检及血清 PSA 在前列腺癌诊断中的价值[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(15): 1548-1551.
- [7] 张忠林, 梁长虹, 刘于宝, 等. 前列腺 MRS 诊断外周带前列腺癌的价值[J]. *放射学实践*, 2009, 24(7): 759-762.
- [8] 王霄英, 周良平, 丁建平, 等. MRS 对中国人前列腺癌鉴别诊断标准的初步研究[J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(8): 1150-1153.
- [9] 李飞宇, 王霄英, 肖江喜, 等. 中国男性前列腺癌 MRS 体素诊断标准[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(5): 833-836.
- [10] 黄松涛, 付旷, 卜丽红, 等. 三维磁共振波谱成像在前列腺癌诊断中的价值[J]. *山东医药*, 2009, 49(19): 77-78.
- [11] 刘海芬, 侯启龙, 但桂芬. 磁共振波谱成像在前列腺癌诊断中的应用价值[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(9): 1484-1486.
- [12] 孙莉, 刘文亚. 磁共振波谱成像对前列腺癌诊断价值的研究[J]. *中国医师进修杂志(综合版)*, 2010, 15(1): 11-14.
- [13] Outwater EK, Montilla-Soler JL. Imaging of prostate carcinoma[J]. *Cancer Control*, 2013, 20(3): 161-176.
- [14] Raina K, Serkova NJ, Agarwal R. Silibinin feeding alters the metabolic profile in TRAMP prostatic tumors:  $^1\text{H}$ -NMRS-based metabolomics study[J]. *Cancer research*, 2009, 69(9): 3731-3735.
- [15] Boonsirikamchai P, Choi S, Frank SJ, et al. MR imaging of prostate cancer in radiation oncology: what radiologists need to know[J]. *Radiographics*, 2013, 33(3): 741-761.
- [16] Geethanath S, Baek HM, Ganji SK, et al. Compressive sensing could accelerate  $^1\text{H}$  MR metabolic imaging in the clinic[J]. *Radiology*, 2012, 262(3): 985-994.

(收稿日期: 2014-02-24 修回日期: 2014-04-22)