

论 著

DWI对肝硬化背景下小肝癌诊断价值的meta分析*

新疆医科大学第一附属医院影像中心 (新疆 乌鲁木齐 830054)

岳 征 蒋 奕 王艳微
张 烨 赵建卿 孟 岩
刘文亚

【摘要】目的 评价磁共振弥散加权成像(DWI)在肝硬化背景下对小肝癌的诊断价值。**方法** 在PubMed、EMBASE、Web of science、The Cochrane Library、中国知网、维普数据、万方数据及中国生物医学文献数据库上,计算机检索1990年5月至2015年5月有关DWI在肝硬化背景下诊断小肝癌的文献,由两位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、获取资料,采用诊断精确性研究的质量鉴定法(QUADAS-2)进行质量评价以及Meta-Disc 1.4软件进行Meta分析,提取数据合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比,绘制综合受试者工作特征(summary receiving operating characteristic, SROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),并进行亚组分析。**结果** 符合纳入标准的共有5篇文献,纳入研究病人总数359人,病灶数共444个。DWI汇总的灵敏度为0.91(95%CI:0.89-0.93),汇总的特异度为0.91(95%CI:0.87-0.94),汇总的阳性似然比为8.39(95%CI:5.59-12.61),汇总的阴性似然比0.07(95%CI:0.04-0.15),SROC曲线下面积AUC为0.9631(Q*=0.9091)。在亚组分析中,直径 ≤ 2 cm的小肝癌组合并后的灵敏度为89%,特异度为91%,AUC为0.9565(Q*=0.8995)。**结论** 在常规MRI增强的基础上,应用DWI对肝硬化背景下小肝癌有较高的诊断价值,并且对直径 ≤ 2 cm的小肝癌也有较好的诊断效能。

【关键词】 小肝癌;肝硬化;弥散加权成像;meta分析

【中图分类号】 R657.3+1

【文献标识码】 A

【基金项目】 自治区科技支撑项目(201433106)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.05.025

通讯作者:刘文亚

Diagnostic Value of Diffusion-Weighted Imaging for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: A Meta-Analysis*

YUE Zheng, JIANG Yi, WANG Yan-wei, et al., Imaging Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xijiang, China

[Abstract] Objective To perform a meta-analysis of Diffusion-Weighted Imaging as a diagnostic tool for small hepatocellular carcinoma(HCC) in patients with cirrhosis. **Methods** A computer-based retrieval system was first used to identify reports on the diagnostic efficacy of Diffusion-Weighted Imaging for small HCC in patients with cirrhosis that were published between May 1990 and May 2015 in the following literature databases, including PubMed, EMBASE, Web of science, The Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure(CNKI), VIP Journal Integration Platform(VJIP), Wanfang Chinese Periodical Database, and Chinese Biomedicine Database(CBM). Two investigators, working independently, then selected cases from the relevant based on specific inclusion and exclusion criteria. The extracted data was subjected to quality assessment of diagnostic accuracy studies (QUADAS-2). The MetaDisc version 1.4 software was used to conduct meta-analyses, and subgroup analyses were performed.

Results 5 studies were included in this meta-analysis with a total of 359 patients and 444 lesions. Diagnosis of small HCC in patients with cirrhosis By DWI had pooled sensitivity of 0.91 (95%CI:0.89-0.93), pooled specificity of 0.91 (95%CI:0.87-0.94), pooled positive likelihood ratios of 8.39 (95%CI:5.59-12.61), pooled negative likelihood ratios of 0.07 (95%CI:0.04-0.15), respectively. The area under the curve of the summary receiving operating characteristic (SROC) of DWI was 0.9631 (Q*=0.9091). In the subgroup analysis, the sensitivity of less than 2cm for small hepatocellular carcinoma combined was 89%, the specificity was 91%, AUC was 0.9565 (Q*=0.8995). **Conclusion** Combined use of DWI with conventional MRI could be valuable diagnostic tool for small HCC in cirrhotic patients. Furthermore, DWI could provide additional valuable information for small HCC(≤ 2.0 cm).

[Key words] Small Hepatocellular Carcinoma; Liver Cirrhosis; Diffusion-weighted Imaging; Meta Analysis

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是危害我国居民健康的常见恶性肿瘤之一,多在肝硬化的基础上发生,预后甚差^[1],其发病和死亡分别占全部恶性肿瘤发病和死亡的10.03%和14.56%,仅次于肺癌,位居第2位^[2]。目前HCC的治疗效果不尽人意,其原因就在于诊断明确时已处于疾病的终末晚期,而且难以根治^[3]。大量临床实践证明,积极采取治疗的小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)患者预后与大肝癌截然不同,对于早期发现的SHCC患者,无论采取何种治疗,均能明显提高患者5年生存率,降低复发率^[4]。因此在肝硬化背景下及时检出小肝癌,对提高肝癌的早期治愈率具有重要意义。

目前对小肝癌的影像学检查主要包括超声、CT、MRI和DSA等方法,随着MRI技术近年来迅速发展,DWI及其ADC值在肝癌的诊断方面得到广泛应用。DWI是通过施加梯度脉冲,观察细胞内外水分子跨细胞膜运动,即水分子扩散运动改变所致信号变化,并以图像显示的成像技术,对于HCC特别是早期或小HCC都有较高的发现率与确诊率。因此本研究拟采用Meta分析方法,对有关DWI在肝硬化背景下诊断小肝癌的文献进行统计分析,以评估其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源 两位检索员将时间限定为1990年5月至2015年5月,在PubMed、EMBASE、Web of science and The Cochrane Library数据库进行英文检索,英文文献检索策略为:“DWI” or “diffusion weighted imaging” or “diffusion MRI” or “diffusion magnetic resonance imaging” or “MRI” or “apparent diffusion efficient” and “small hepatocellular carcinoma” or “early hepatocellular carcinoma”。在万方、中国知网、维普、中国生物医学文献数据库进行中文检索,中文文献检索策略为:“小肝癌”或“早期肝癌”和“弥散加权”或“扩散加权”或“DWI”和“磁共振”或“MR”或“MRI”。同时,采用文献追溯使资料尽可能详尽。

1.2 资料提取 制定并严格按照纳入与排除标准,由两名评价者独立进行文献筛选和资料提取,并进行交叉核对,若遇到分歧时通过共同讨论解决。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:(1)小肝癌患者治疗前均行常规MRI增强及DWI检查;(2)小肝癌病灶 $\leq 3\text{cm}$ 的肝硬化患者;(3)有病理学证据或经影像学随访证实的小肝癌文献;(4)文献的结果有四格表数据或经计算可获得四格表数据;(5)发表文种限于英文与中文。排除标准:(1)非原创研究和发表的研究;(2)各数据库中重复发表的文献;(3)文献类型属综述或个案报道。

1.4 文献的质量评价 对纳入研究采用诊断实验质量评价QUADAS-2的11个条目评价系统,由两名评价者独立进行文献质

量评价,若遇到分歧时通过共同讨论解决^[5]。对每个条目作出“是”、“否”或“不清楚”的判断,“是”为满足此条标准,“否”为不满足或未提及,部分满足或从文献中无法得到足够信息的记为“不清楚”。QUADAS-2量表从偏倚、变异、报告质量三方面对纳入文献的质量进行评价,找出各种偏倚和变异产生的原因。

1.5 统计方法 用Meta-Disc 1.4软件进行数据分析,异质性检验采用Chi-square检验法,用I²评估异质性大小,I²>50%认为有异质性,根据异质性检验结果选择随机或固定效应模型计算合并效应值,包括合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比,以95%可信区间(CI)表示。绘制SROC曲线并计算AUC和Q*指数。

2 结果

2.1 筛选及纳入文献的基本特征 共查得文献347篇,其中PubMed 38篇、EMBase 10篇、Web of science 63篇、The Cochrane Library数据库2篇,中国知网70篇、维普数据4篇、万方数据库121篇及中国生物医学文献数据库39篇。阅读文题和摘要后排除332篇文献,对余下15篇文献进一步阅读全文后,排除数据不足以计算灵敏度和特异度的文献10篇,最终纳入5篇文献,共444个病灶^[6-10]。纳入文献的基本特征,见表1。

2.2 文献质量评价 用QUADAS-2量表对所纳入的文献进行评价,见表2。

2.3 meta分析结果 应用Meta-disc 1.4软件对所选入5篇文献数据的灵敏度及特异度进行合并,合并后灵敏度的卡

方值为66.09, I²>50%,特异度的卡方值为6.31, I²<50%,提示整体资料的异质性较高,因此采用随机效应模型进行分析,得到的汇总灵敏度为0.91(95%CI:0.89~0.93),汇总特异度为0.91(95%CI:0.87~0.94),汇总阳性似然比为8.39(95%CI:5.59~12.61),汇总阴性似然比为0.07(95%CI:0.04~0.15),SROC曲线下面积AUC为0.9631(Q*=0.9091),见图1-5。

在亚组分析中,直径 $\leq 2\text{cm}$ 的小肝癌组合并后的灵敏度为89%,特异度为91%,AUC为0.9565(Q*=0.8995),见图6-10;亚洲/回顾组合并后灵敏度的I²为50.1%,欧洲/前瞻组合并后灵敏度的I²为51.8%,见表3。

3 讨论

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率及病死率都居于疾病谱的前位,因此早期诊断、早期治疗对疾病的预后至关重要。小肝癌由于病灶体积较小,影像学表现不典型,另外部分肝脏良性局灶性病灶的动态增强扫描与SHCC相仿,因此早期诊断较困难,易出现漏诊和误诊^[11-12]。DWI是一种可以从分子水平反映人体组织结构和功能的影像学技术,由于肝癌细胞的功能、代谢异常,其内水分子弥散强度也与正常肝组织有差异,故DWI能显示常规MRI不能显示的小肝癌和其它微小病灶,并通过测量病灶的表现弥散加权系数鉴别病灶的良、恶性,对小肝癌作定性诊断^[13-14]。

本研究共纳入5篇文献,用质量评价显示:第8条中有3篇文献是“否”,表明存在疾病进展偏倚的可能,第9、10条中均有3篇

表1 纳入文献的基本特征

作者	出版年份	国家	磁场强度	B值	研究设计	盲法	患者人数	小肝癌直径	真阳性	假阳性	假阴性	真阴性	诊断标准
Michele Di Martino等 ^[6]	2013	意大利	1.5T	0, 50, 400, 800	前瞻	是	70	≤2cm	76 70	4 4	17 23	55 55	病理+随访
Min Jung Park等 ^[7]	2013	韩国	3T	0, 100, 800	回顾	是	108	≤2cm	101 100	3 3	1 2	26 26	病理
Francios Le Moigne等 ^[8]	2012	法国	1.5T	50, 400, 800	前瞻	是	62	≤2cm	58	4	8	12	病理
D J KIM等 ^[9]	2012	韩国	1.5T	50, 400, 800	回顾	是	65	≤3cm	92	0	7	10	病理+随访
徐鹏举等 ^[10]	2009	中国	1.5T	500	回顾	是	54	≤3cm	73	1	1	10	病理+随访

表2 QUADAS-2中文版条目及纳入5项研究的质量评价

研究	是否纳入连续或随机的病例?	是否避免病例对照类研究设计?	研究是否避免不恰当的排除?	待评价试验的结果判读是否在不知晓金标准试验的结果下进行的?	若使用阈值, 那么它是否是事先确定的?	金标准是否可以正确地区分目标疾病状态?	金标准结果判读是否使用盲法?	待评价试验和金标准之间是否有恰当的时间间隔?	是否所有的患者接受金标准?	所有的患者是否只接受一个金标准?	是否所有的病例都纳入分析?
Michel等2013	是	是	是	是	是	是	是	否	否	否	是
Min 等2013	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Francios等2012	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
D J KIM等2012	是	是	是	是	是	是	是	否	否	否	是
徐鹏举 等2009	是	是	是	是	是	是	是	否	否	否	是

表3 亚组分析的结果

亚组分析	篇数	灵敏度	I2	特异度	I2	阳性似然比	I2	阴性似然比	I2	AUC
结节大小										
≤2cm	3	0.89 (0.86-0.92)	91.50%	0.91 (0.86-0.94)	8.90%	8.10 (4.95-13.25)	22.00%	0.11 (0.05-0.24)	84.10%	0.9565
全部	5	0.91 (0.89-0.93)	89.40%	0.91 (0.87-0.94)	0.00%	8.39 (5.59-12.61)	0.00%	0.07 (0.04-0.15)	83.70%	0.9631
地区/研究类型										
欧洲/前瞻	2	0.81 (0.75-0.86)	51.80%	0.91 (0.85-0.95)	53.50%	7.60 (3.32-17.38)	59.00%	0.22 (0.17-0.29)	0.90%	0.9158
亚洲/回顾	3	0.97 (0.95-0.99)	50.10%	0.90 (0.83-0.96)	0.00%	10.24 (5.41-19.40)	0.00%	0.02 (0.01-0.08)	65.70%	0.9836
磁场强度										
1.5	4	0.89 (0.85-0.91)	88.00%	0.92 (0.86-0.95)	18.30%	8.19 (4.77-14.06)	13.70%	0.12 (0.06-0.22)	77.90%	0.9596
全部	5	0.91 (0.89-0.93)	89.40%	0.91 (0.87-0.94)	0.00%	8.39 (5.59-12.60)	0.00%	0.07 (0.04-0.15)	83.70%	0.9631

文献的诊断标准是病理诊断加影像学随访,可能存在一定的诊断偏移,其余8个条目的符合率均为100%,表明纳入文献的总体质量较高。

本次Meta分析研究结果显示对于小肝癌, DWI有较好的灵敏度(91%)、特异度(91%),以及较高的诊断效能(AUC=0.9631)。另一方面纳入结果还显示合并后的灵敏度及阴性似然比的异质性较大,因此笔者对纳入的文献进行亚组分析,以检测影响灵敏度的异质性因素,我们根据文献病变大小、磁场强度、研究设计及不同地区将其分为三组并进行亚组

分析,结果显示,磁场强度对诊断效能的影响无明显改变,分析原因可能是只有一篇文章磁场强度采用的是3.0T,其余4篇均为1.5T有关。亚洲/回顾组、欧洲/前瞻组合并后灵敏度的异质性都要比汇总灵敏度的异质性要低,说明不同地区及研究的类型对文献的异质性影响较大。此外亚组分析结果还显示直径≤2cm的小肝癌组有较好的灵敏度(89%)、特异度(91%),以及良好的诊断效能(AUC=0.9565)。对于b值,由于文献中大都采用的是多b值研究,因此不能进行不同b值下的亚组分析。笔者建议可细分b值对大样

本小肝癌患者进行研究,横向对比其差异,最终确定最佳b值范围及最佳诊断阈值。

本研究的局限性有以下几点:(1)样本量偏少;(2)未能获取未发表的文献以及仍有诸多刊物、会议等灰色文献无法获取,存在一定的发表偏倚;(3)检索文献的语种仅限于中文与英文,存在一定的语种偏倚。

综上所述,meta分析表明在常规核磁增强的基础上,应用DWI对肝硬化背景下的小肝癌有较高的诊断价值,而且对直径≤2cm的小肝癌也有较好的诊断效能,但仍需大样本量及质量高的文献进

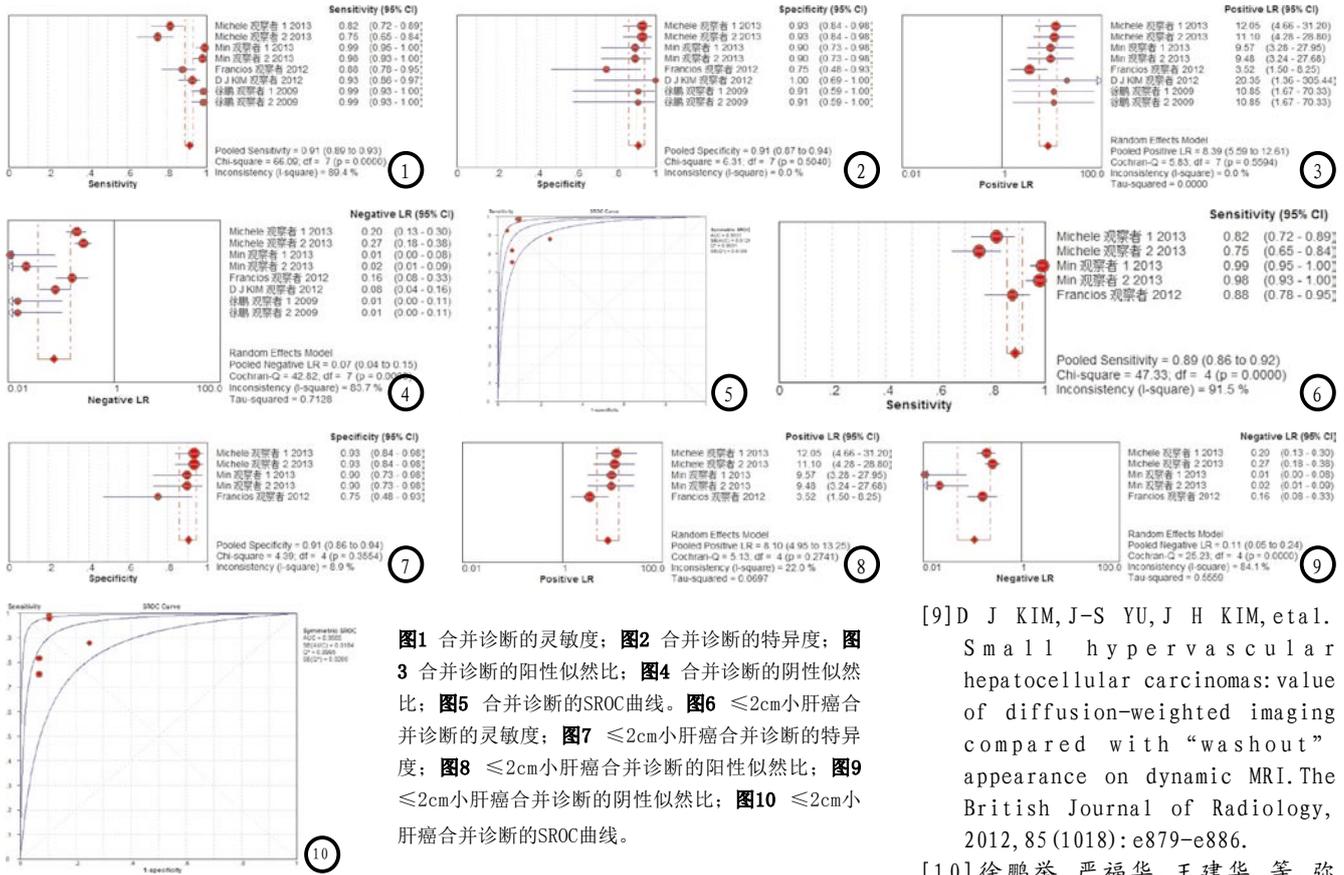


图1 合并诊断的灵敏度；图2 合并诊断的特异度；图3 合并诊断的阳性似然比；图4 合并诊断的阴性似然比；图5 合并诊断的SROC曲线。图6 $\leq 2\text{cm}$ 小肝癌合并诊断的灵敏度；图7 $\leq 2\text{cm}$ 小肝癌合并诊断的特异度；图8 $\leq 2\text{cm}$ 小肝癌合并诊断的阳性似然比；图9 $\leq 2\text{cm}$ 小肝癌合并诊断的阴性似然比；图10 $\leq 2\text{cm}$ 小肝癌合并诊断的SROC曲线。

一步完善。

参考文献

[1] Lindsey A. Torre, Freddie Bray, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
 [2] 陈建国, 陈万清, 张思维, 等. 中国2003--2007年肝癌发病率与死亡率分析. 中华流行病学杂志, 2012, 33 (6): 547-553.
 [3] Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. Curr Gastroenterol Rep 2008, 10 (1): 60-66.
 [4] 彭振维, 徐立, 陈敏山, 等. 原位射频消融与手术治疗小肝癌对比研究. 中国实用外科杂志, 2008, 28 (8): 633-636.
 [5] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood WE, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies.

Ann Intern Med, 2011, 155 (8): 529-536.
 [6] Michele Di Martino, Rossella Di Miscio, et al. Detection of small ($\leq 2\text{cm}$) HCC in cirrhotic patients: added value of diffusion MR-imaging. Abdom Imaging, 2013, 38 (6): 1254-1262.
 [7] Min Jung Park, Young Kon Kim, et al. Validation of diagnostic criteria using gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for small hepatocellular carcinoma ($\leq 2.0\text{cm}$) in patients with hepatitis-induced liver cirrhosis. Acta Radiol 2013, 54 (2): 127-136.
 [8] Francois Le Moigne, Marion Durieux, et al. Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. Magnetic Resonance Imaging, 2012, 30 (5): 656-665.

[9] D J KIM, J-S YU, J H KIM, et al. Small hypervascular hepatocellular carcinomas: value of diffusion-weighted imaging compared with "washout" appearance on dynamic MRI. The British Journal of Radiology, 2012, 85 (1018): e879-e886.
 [10] 徐鹏举, 严福华, 王建华, 等. 弥散加权成像对肝细胞癌小病灶检测的价值. 中华放射学杂志, 2009, 89 (9): 592-596.
 [11] 丛文铭, 吴孟超. 小肝癌临床病理学研究进展与展望. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17 (5): 353-356.
 [12] 杨沛钦, 郑晓林, 郭友, 等. MRI多种成像技术在小肝癌诊断中的价值. 中国CT和MRI杂志, 2006, 4 (3): 21-24.
 [13] 郑晓林, 徐辉雄, 吕明德, 等. 扩散加权MRI定性诊断肝脏局灶性病变的研究. 中华放射学杂志, 2005, 39 (2): 173-176.
 [14] 文剑波, 黎元. MRI新技术在原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断中的应用进展. 中国CT和MRI杂志, 2014, 12 (2): 113-116.

(本文编辑:程琳)

【收稿日期】2017-04-07