

论著

¹⁸F-FDG PET/CT对肝转移瘤诊断价值的Meta分析

1. 兰州大学第一临床医学院

(甘肃 兰州 730000)

2. 兰州大学第一医院放射科

(甘肃 兰州 730000)

陈小莉¹ 刘海峰¹ 黎金葵²
王寅中² 王梦书² 雷军强²

【摘要】 目的 系统评价¹⁸F-FDG PET/CT对肝转移瘤的诊断价值。方法 计算机检索Pubmed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库、万方数字化期刊数据库和中国期刊全文数据库及维普数据库中关于¹⁸F-FDG PET/CT诊断肝转移瘤的文献，检索时间截止至2017年12月。由两位评价员按照预定的纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料，按照QUADAS-2工具评价纳入研究的偏倚风险后，采用Stata 12.0软件进行Meta分析。结果 最终纳入15个研究，共1628个患者，1022个结节。Meta分析结果显示：以患者为单位，12篇(1473例患者)PET/CT研究的SEN合并=0.95(95%CI 0.92–0.97)、SPE合并=0.94(95%CI 0.87–0.97)、AUC=0.98(95%CI 0.97–0.99)，以病灶为单位的6篇(1022例病灶)PET/CT研究的SEN合并=0.82(95%CI 0.61–0.93)，SPE合并=0.95(95%CI 0.89–0.98)、AUC=0.97(95%CI 0.95–0.98)；亚组分析结果显示：各亚组PET/CT对肝转移瘤诊断的AUC进行比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 ¹⁸F-FDG PET/CT对肝转移瘤具有较高的诊断价值，尤其是对以病人为单位的病例具有更好的诊断敏感度。

【关键词】 正电子发射断层显像；体层摄影术；肝转移；肝转移瘤；诊断；Meta分析；

【中图分类号】 R735.7；R817.4

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.01.027

通讯作者：雷军强

Diagnostic Value of ¹⁸F-FDG PET/CT for the Detection of Liver Metastases: A Meta-analysis

CHEN Xiao-li, LIU Hai-feng, LI Jin-kui, et al., The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the diagnostic value of PET/CT in the diagnosis of liver metastases by meta-analysis. **Methods** We searched databases including CNKI, CBM, VIP, WanFang Data, PubMed, EMbase, web of science and The Cochrane Library until April 2017 to collect studies about PET/CT in the diagnosis of liver metastases. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies by using the QUADAS-2 tool. Then, meta-analysis was performed by using Stata 12.0 software. **Results** A total of 15 studies from nine countries were included, involving 1628 patients and 1022 nodules. The results of meta-analysis showed that, the pooled sensitivity, specificity and area under SROC curve of PET/CT for diagnosing liver metastases were: a) on per-patient based, 0.95(95%CI 0.92–0.97), 0.94(95%CI 0.87–0.97), 0.98(95%CI 0.97–0.99); b) on per-lesion based, 0.82(95%CI 0.61–0.93), 0.95(95%CI 0.89–0.98), 0.97(95%CI 0.95–0.98). The results of subgroup analysis showed that no significant differences of AUC were found among all subgroups ($P > 0.05$). **Conclusion** PET/CT has a good diagnosis value for liver metastases which can be used as a noninvasive tool for suspected patients with liver metastases, especially on per-patient based.

[Key words] Positron Emission Computed Tomography; Tomography; Liver Metastases; Diagnostic Test; Meta-analysis

肝脏具有肝动脉及门静脉双重供血的特点，成为恶性肿瘤最易发生转移的靶器官，各个系统的原发肿瘤均可转移至肝脏，其中最常见的为结、直肠癌，其次为肺癌、胃癌、乳腺癌等，手术切除是提高肝转移瘤患者生存率最有效的治疗手段^[1]，但多数病人在首诊时因病灶范围广泛及残余肝功能不足，已失去手术切除的机会^[1]，故早期影像学诊断及评估对病人治疗方式的选择及预后至关重要。PET/CT凭借分子显像技术的优势，融合解剖学及功能学特点，对多种肿瘤的诊断价值已得到证实，本研究检索2017年12月以前的相关文献对PET/CT诊断肝转移瘤的研究进行Meta分析，以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索Pubmed、The Cochrane Library、EMbase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、万方数字化期刊数据库和中国期刊全文数据库及维普数据库，搜索PET/CT对肝转移瘤诊断价值的诊断性研究，检索时间截止至2017年11月，同时，追溯相关综述或已纳入文献的参考文献以防漏检。检索方式为主题词与自由词相结合。英文检索词为Liver Neoplasms, liver metastases, hepatic metastases, Neoplasm Metastasis, Positron Emission Tomography Computed Tomography, Positron-Emission Tomography, PET, PET-CT, ¹⁸F-FDG, Fluorodeoxyglucose F 18，中文检索词为肝肿瘤、肝转移、肝转移瘤、PET/CT、正电子发射计算机体层摄影、氟脱氧葡萄糖等。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准：①¹⁸F-FDG PET/CT对肝转移瘤诊断的试验，可提取四个表数据，②可疑患有肝转移瘤的患者，且样本数>10，③以病理学检查（包括穿刺活检和手术切片）、术中观察或影像学随访为金标准，④测量指标：合并的敏感度(sensitivity, Sen)、特异度(specificity, Spe)、阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、阴性似然比(negative likelihood ratio-LR)、诊断比值比(diagnostic odds ratios, DOR)、绘制汇总受试者工作特征曲线(SROC)及计算曲线下面积(AUC)。

1.2.2 排除标准：①重复发表的文献，非中、英文文献；②无法提取数据的文献；③非原始研究。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位评价员独立按照预先制定的纳入、排除标准进行文献筛选和资料提取，并交叉核对，如有分歧则讨论解决。

1.4 纳入研究非风险偏倚评价 由两位评价员独立按照Cochrane协作网推荐的QUADAS-2工具^[2]评价所纳入文献的偏倚风险，主要包括病例的选择、待评价试验、金标准以及病例流程和进展情况四方面内容，对每个条目做出“是”、“否”或“不清楚”的判断，对应的偏倚风险等级判定为“低”“高”“不确定”。

1.5 统计分析 采用Stata 12.0软件计算合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比、并绘制受试者工作特征曲线，计算曲线下面积，使用begg's漏斗图判断发表偏倚。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析并通过 I^2 值判断异质性， $I^2<50\%$ ，说明异质性较低，

采用固定效应模型，反之，采用随机效应模型，并进行亚组分析探索异质性来源，同时进行敏感性分析判断研究结果的稳定性。

2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征 初检共获得3633篇文献，通过EndnoteX7去除重复文献748篇，阅读文章题目、摘要及全文后，最终纳入15篇文献^[3-17]（见图1）。共1628个患者，1022个病灶，7篇为回顾性研究，8篇为前瞻性研究（见表1）。

2.2 纳入研究的风险偏倚评价 按QUADAS-2标准进行质量评价，研究质量评价见图2。

2.3 Meta分析结果 研究采用秩系数相关检验判断异质性是否由阈值效应引起，结果显示 Spearman系数为-0.009，P=0.97，提示不存在明显的阈值效应。对纳入研究进行合并分析，结果提示基于患者的研究及基于病灶的研究的SEN_{合并}均存在显著异质性， I^2 值分别为75.73%，97.01%，故采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示：以患者为单位的12篇研究的SEN_{合并}、SPE_{合并}、+LR_{合并}、-LR_{合并}、DOR_{合并}、AUC分别为0.95、0.94、15.01、0.05、285、0.98，以病灶为单位的6篇研究的SEN_{合并}、SPE_{合并}、+LR_{合并}、-LR_{合并}、DOR_{合并}、AUC分别为0.82、0.95、16.97、0.18、92.13、0.97，见表2

2.4 敏感性和发表偏倚分析 逐篇剔除所纳文献后进行敏感性分析，结果提示总体合并敏感度及特异度无显著变化，提示Meta分析结果较稳定。对于以患者为单位的12个研究，以有效样本量对数的标准误SElogOR为横坐标，有效样本量的对数logOR为纵坐标绘制漏斗图，结果显示漏斗图大致对称，提示不存在明显的发表

偏倚^[18]，见图3。

2.5 亚组分析结果 纳入研究的敏感度存在显著的异质性(P<0.001)，考虑结节大小、研究设计、及设备机型可能是导致异质性较高的原因，故进行亚组分析，应用Z检验比较各亚组PET/CT对肝转移瘤诊断的曲线下面积(AUC)，结果均无统计学差异（见表3）。

3 讨 论

PET/CT融合解剖成像与功能成像，其一站式检查的特点能从解剖形态和功能代谢方面对原发病灶、肝内及肝外转移灶进行整体评价，也可用来检测结、直肠癌治疗后肿瘤标志物升高而常规影像学检查结果为阴性的病灶^[19-20]，本研究结果显示，PET/CT对肝转移瘤的诊断基于患者及病灶的合并敏感度和特异度分别为95%，94%，82%，95%，提示PET/CT诊断肝转移瘤基于患者的敏感度更高，漏诊率更低，Niekel^[21]及Bipat^[22]等人研究显示，以病人为研究对象，PET/CT对肝转移瘤的诊断敏感度较高，本研究与上述研究结果一致。PET/CT诊断直径<1cm的肝转移瘤敏感度不高，可能原因为转移灶内的坏死及粘液成分影响FDG的摄取，PET的空间分辨率较低以及部分容积效应等因素^[19, 23]。

本研究的异质性较高，进行亚组分析结果显示结节大小、研究设计及设备机型均不是异质性的来源，因此分析异质性可能来源于两方面，首先，PET/CT结果判读方式不同，纳入研究中仅有三篇文献利用SUVmax值评价FDG的摄取程度，其余文献均根据病灶与邻近正常肝实质对FDG的摄取差异进行判断，另外，既往研究显示^[25]，化疗药物的应用可降低转移灶对¹⁸F-FDG的摄取水平，从而

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	研究类型	例数(P/L)	结节性质	机型	TP	FP	FN	TN	SUVmax阈值	FDG剂量
Chua 2007 ^[3]	英国	回顾性研究	131/-	肝转移	GE	114	3	5	9	NR	370MBq
Donati 2010 ^[4]	瑞士	回顾性研究	37/85	肝转移	GE	24	1	8	5	NR	400MBq
Kong 2008 ^[5]	英国	回顾性研究	66/155	肝转移	飞利浦	60	0	1	4	NR	400MBq
Seo 2011 ^[6]	韩国	回顾性研究	68/135	结肠癌肝转移	GE	57	2	4	5	NR	370MBq
Odalovic 2015 ^[7]	塞尔维亚	回顾性研究	73/-	结肠癌肝转移	西门子	25	2	5	4	NR	5.5MBq/kg
魏昊 2010 ^[8]	中国	回顾性研究	143/-	结肠癌肝转移	GE	127	0	5	11	NR	200-220MBq
赵新明 2008 ^[9]	中国	前瞻性研究	46P/148L	肝转移	飞利浦	120	1	4	23	SUVmax ≥ 2.5	185-370MBq
										TSUVmax/LSUVmax ≥ 1.2	
张占文 2015 ^[10]	中国	回顾性研究	58/125	结直肠癌肝转移	西门子	123	2	2	15	NR	5.18MBq/kg
D'souza 2008 ^[11]	印度	前瞻性研究	45/-	肝转移	GE	32	3	1	9	SUVmax ≥ 3	370-400MBq
Orlacchio 2009 ^[12]	意大利	前瞻性研究	468/-	结肠癌肝转移	GE	329	3	7	128	NR	370MBq
Mainenti 2009 ^[13]	意大利	前瞻性研究	34/57	结肠癌肝转移	GE	11	1	5	40	TSUVmax > 10%LSUVmax:	370MBq
Fuster 2012 ^[14]	西班牙	前瞻性研究	71/79	结肠癌肝转移	西门子	37	1	2	31	NR	4.07MBq/kg
Schulz 2016 ^[15]	挪威	前瞻性研究	46/336	结肠癌肝转移	西门子	40	0	2	4	NR	4MBq/kg
García 2013 ^[16]	西班牙	前瞻性研究	120/-	结肠癌肝转移	GE	109	0	6	5	NR	370MBq
Ramos 2011 ^[17]	西班牙	前瞻性研究	97/225	结直肠癌肝转移	GE	107	3	87	28	NR	0.1-0.2 mCi/Kg

注: P/L: 病人/病灶; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性; SUVmax: 最大标准化摄取值; NR: not report; FDG: 氟脱氧葡萄糖; TSUVmax/LSUVmax: 肝内病灶SUVmax / 正常肝实质SUVmax

表2 18F-FDG PET/CT与金标准比较合并分析结果

SEN合并[95% CI]	SPN合并[95% CI]	+LR [95% CI]	-LR [95% CI]	DOR [95% CI]	AUC [95% CI]
患者 0.95 [0.92-0.97]	0.94 [0.87-0.97]	15.01 [7.17-31.42]	0.05 [0.03-0.09]	285 [102.76-790.46]	0.98 [0.97-0.99]
病灶 0.82 [0.61-0.93]	0.95 [0.89-0.98]	16.97 [7.98-36.06]	0.18 [0.07-0.45]	92.13 [29.84-284.43]	0.97 [0.95-0.98]

表3 PET/CT诊断肝转移瘤的亚组分析结果

纳入研究数	敏感度(95%CI)	特异度(95%CI)	AUC(95%CI)	P value
结节大小				0.79
size ≥ 1cm	4	0.96 (0.7-1.00)	0.98 (0.93-1.00)	0.99 (0.97-0.99)
size < 1cm	4	0.51 (0.11-0.90)	0.96 (0.89-0.98)	0.95 (0.93-0.97)
研究设计				0.97
前瞻性研究	8	0.93 (0.84-0.97)	0.96 (0.92-0.98)	0.97 (0.96-0.98)
回顾性研究	7	0.94 (0.88-0.97)	0.90 (0.81-0.95)	0.95 (0.93-0.97)
设备机型				0.68
GE	9	0.92 (0.82-0.96)	0.92 (0.83-0.97)	0.97 (0.95-0.98)
西门子	4	0.95 (0.88-0.98)	0.95 (0.87-0.98)	0.98 (0.96-0.99)

影响肝转移瘤的检出,本研究纳入的文献中部分研究^[5, 8, 10, 18-19]未排除检查前接受过化疗的病人。

本研究的局限性:①异质性较高,但由于提取资料不足,我们仅提取三个亚组的数据,而全面分析异质性的来源需要更多的亚组数据;②纳入的研究的“金标准”不一致,可能会导致验证偏倚;③研究仅纳入中、英文研究,不可避免的导致语言偏倚。

综上,18FDG PET/CT对于肝转移瘤的诊断具有较高的诊断价值,尤其对以病人为研究对象的

病灶具有更好的诊断敏感度,不失为无创诊断肝转移瘤的有效手段。

of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med, 2011, 155 (8): 529-536.

[3] Chua S C, Groves A M, Kayani I, et al. The impact of 18 F-FDG PET/CT in patients with liver metastases [J]. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, 2007, 34 (12): 1906-1914.

[4] Donati O F, Hany T F, Reiner C S, et al. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI [J]. Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear

参考文献

[1] Ruers T, Van C F, Punt C J, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2017, 109 (9).

[2] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment

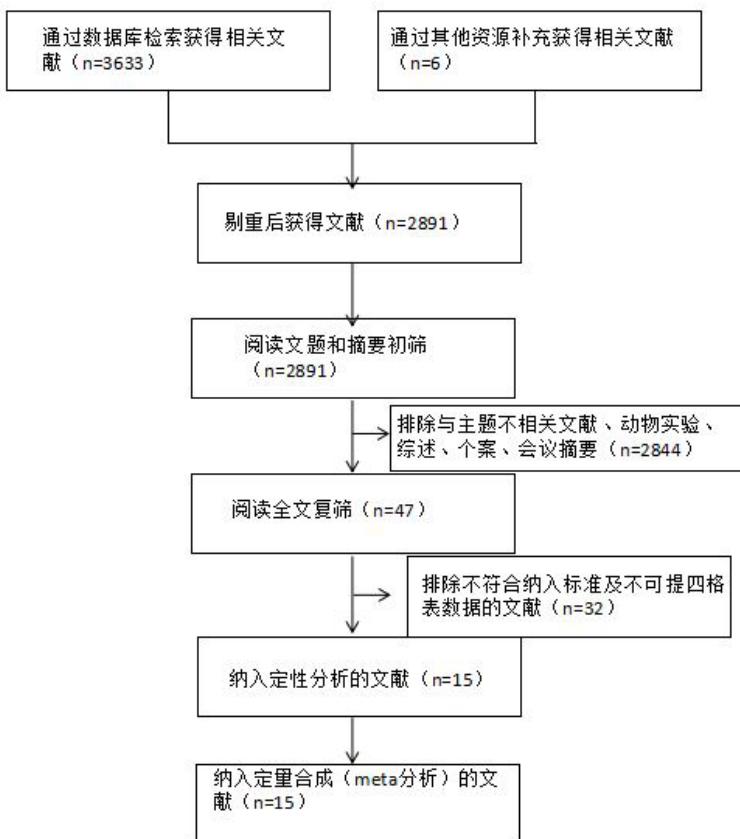


图1 文献筛选流程及结果。

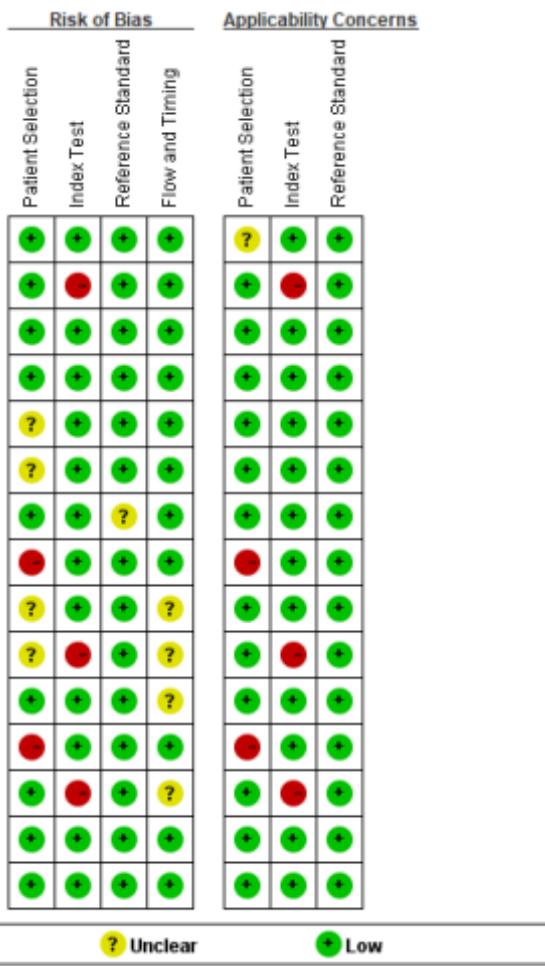


图2 QUADAS-2质量评价结果。

- Medicine, 2010, 51 (5): 692.
- [5] Kong G, Jackson C, Koh D M, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI [J]. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, 2008, 35 (7): 1323-1329.
- [6] Seo H J, Kim M J, Lee J D, et al. Gadodexate disodium-enhanced magnetic resonance imaging versus contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of colorectal liver metastases [J]. Investigative Radiology, 2011, 46 (9): 548.
- [7] Odlacic S, Artiko V, Sobic-Saranovic D, et al. The diagnostic performance and added value of (18)F-FDG PET/CT in the detection of liver metastases in recurrent colorectal carcinoma patients [J]. Hellenic Journal of Nuclear Medicine, 2015, 18 Suppl 1: 81.
- [8] 魏昊, 张永学, 贾清, 等. 18F-FDG PET/CT显像在结直肠癌肝转移中的应用 [C] // . 中华医学学会全国核医学学术会议. 2009.
- [9] 赵新明, 赵秀娟, 戴萌, 等. 18F-FDG PET/CT显像诊断肝转移瘤的临床价值 [J]. 当代医学, 2008, 1 (21): 46-50.
- [10] 张占文, 吕清湖, 陈斐妮, 等. 18氟-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像联合同机增强CT对结直肠癌肝转移的诊断价值 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, (3): 238-242.
- [11] D'souza MM, Sharma R, Mondal A, et al. Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases [J]. Nuclear Medicine Communications, 2009, 30 (2): 117-125.
- [12] Orlacchio A, Schillaci O, Fusco N, et al. Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer [J]. La Radiologia Medica, 2009, 114 (4): 571-585.
- [13] Mainenti P P, Mancini M, Mainolfi C, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents [J]. Abdominal Imaging, 2010,

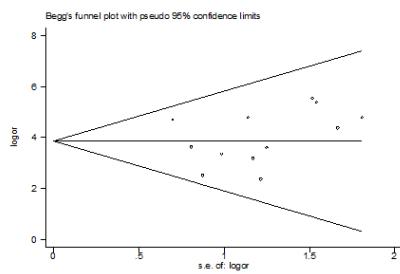


图3 PET/CT诊断肝转移瘤发表偏倚漏斗图。

- 35(5): 511-521.
- [14] Fuster D. Dual-time point images of the liver with F-FDG PET/CT in suspected recurrence from colorectal cancer [J]. Forest Ecology & Management, 1959, 10(2): 1510.
- [15] Schulz A, Vikiil E, Godt J C, et al. Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI [J]. Acta Radiologica, 2015, 57(9).
- [16] García Vicente A M, Domínguez F E, Sánchez P V, et al. Response assessment of colorectal liver metastases with contrast enhanced CT/18F-FDG PET [J]. European Journal of Radiology, 2013, 82(6): 255-261.
- [17] Ramos E, Valls C, Martínez L, et al. Preoperative Staging of

- Patients with Liver Metastases of Colorectal Carcinoma. Does PET/CT Really Add Something to Multidetector CT [J]. Annals of Surgical Oncology, 2011, 18(9): 2654-2661.
- [18] Gordon H, Guyatt G, Oxman A, Montori V, et al. GRADE指南: V. 证据质量评价-发表偏倚 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(12): 1430-1434.
- [19] Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, et al. Update on the Role of Imaging in Management of Metastatic Colorectal Cancer [J]. RadioGraphics, 2014, 34(7): 1908-1928.
- [20] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer Version 3. 2013. National Comprehensive Cancer Network Web site. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Published November 26, 2012. Accessed March 12, 2013.
- [21] Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone
- treatment [J]. Radiology, 2010, 257(3): 674-684.
- [22] Bipat S, van Leeuwen M S, Comans E F, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis [J]. Radiology, 2005, 237(1): 123-131.
- [23] Donati O F, Hany T F, Reiner C S, et al. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI [J]. Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine, 2010, 51(5): 692.
- [24] Glazer ES, Beatty K, Abdalla EK, Vauthey JN, Curley SA. (2010) Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases [J]. Arch Surg 145: 340-345; discussion 345. Epub 2010/04/21.

(本文编辑:谢婷婷)

【收稿日期】2018-02-14

(上接第 30 页)

- [4] Gupta S, Klarick S, Sam N, et al. Impact of Helmet Use on Traumatic Brain Injury from Road Traffic Accidents in Cambodia [J]. Traffic Injury Prevention, 2017, 19(1): 66-70.
- [5] 许鹏程, 邵雪非, 陶进. CT对创伤性颅脑损伤评价及预后评估的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(3): 257-260.
- [6] Lenstra J J, Ara P, Fock J M, et al. Influence of guidelines on management of paediatric mild traumatic brain injury: CT-assessment and admission policy. [J]. European Journal of Paediatric Neurology, 2017, 21(6): 816-822.

- [7] 秦德广, 黄文勇, 杨灵, 等. 高渗盐水在重型颅脑损伤去骨瓣减压术后颅内高压治疗中的应用研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(12): 1267-1273.
- [8] 张焕芝, 尹元桂. 重型颅脑损伤各项临床指标与预后的相关性分析 [J]. 中国综合临床, 2015, 31(2): 163-165.
- [9] 岳中华, 颜雷. 64排CT在创伤性颅脑损伤诊断中的临床价值分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(2): 27-28, 68.
- [10] 汪慧娟, 郑红云, 袁强, 等. 体位对颅脑损伤患者颅内压、脑灌注压的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(9): 1197-1199.
- [11] 黄青良, 周翔, 刘国华, 等. 颅内压无创检测仪在颅高压患者中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1918-1920.
- [12] 郑书刚. 中重度颅脑损伤后CT影像特点、颅内压与预后的关系 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(6): 572-573.
- [13] 屈波, 牛立堂, 朱金华, 等. 不同术式对重症对冲性颅脑损伤术后对侧血肿厚度及中线位移程度的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(20): 85-86.
- [14] 万振海. 颅脑损伤患者手术治疗前后CT环池影像学改变分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(5): 19-20.

(本文编辑:黎永滨)

【收稿日期】2018-09-16