



· 论 著 ·

磁共振扩散峰度成像对前列腺癌诊断价值的Meta分析

李宏伟^{1,2}, 蒋小凤¹, 王 朗¹, 刘 川¹, 王 姚³, 徐晓雪¹, 杨汉丰¹, 杜 勇¹

1. 川北医学院附属医院放射科, 四川 南充 637000 ;

2. 绵阳市第三人民医院放射科, 四川 绵阳 621000 ;

3. 南部县中医医院放射科, 四川 南充 637399

[摘要] 目的: 采用Meta分析综合评价扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)对前列腺癌的诊断价值, 并定量分析前列腺癌组织与非癌组织的峰度系数(Kapp), 为临床决策提供依据。方法: 计算机检索PubMed、EMBASE、EBSCO、Cochrane Library、CNKI、CBM及维普数据库自建库以来至2017年7月31日国内外公开发表的关于DKI应用于前列腺癌诊断的中英文文献。由2名评价员根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 并采用QUADAS进行质量评价以及Meta-Disc 1.4和Stata 12.0软件进行Meta分析, 提取相关参数。结果: 共纳入符合标准文献7篇, 患者总例数409例, 感兴趣区804个, 应用Q检验和I²值进行异质性分析发现文献无异质性, 采用固定效应模型分析发现前列腺癌灶组织的Kapp值显著高于非癌组织(P=0.000); 合并灵敏度为0.943 [95%CI: 0.915~0.962], 特异度为0.917 [95%CI: 0.829~0.962], 阳性似然比为11.365 [95%CI: 5.287~24.427], 阴性似然比为0.063 [95%CI: 0.041~0.096], 诊断试验比值比(diagnostic odds ratio, DOR)为181.803 [95%CI: 65.267~506.419], 受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.96。结论: DKI对前列腺癌具有较高的诊断价值, 且灵敏度、特异度较好。

[关键词] 扩散峰度成像; 前列腺癌; 诊断

DOI: 10.19732/j.cnki.1008-617X.2018.04.015

中图分类号: R737.25 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2018)04-0322-07

Diagnostic value of magnetic resonance diffusion kurtosis imaging in prostate cancer: Meta-analysis LI Hongwei^{1,2}, JIANG Xiaofeng¹, WANG Lang¹, LIU Chuan¹, WANG Yao³, XU Xiaoxue¹, YANG Hanfeng¹, DU Yong¹ (1. Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; 2. Department of Radiology, the Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, Sichuan Province, China; 3. Department of Radiology, Nanbu Hospital of County Chinese Medicine, Nanchong 637399, Sichuan Province, 637300)

Correspondence to: DU Yong E-mail: duyong1236@163.com

[Abstract] **Objective:** To systematically review the diagnostic value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in prostate cancer by meta-analysis, and to quantitatively analyze the kurtosis coefficient (Kapp) of prostate cancer tissue and non-cancerous tissue, so as to provide evidence-based basis for clinical decision-making. **Methods:** The database including PubMed, EMBASE, EBSCO, Cochrane Library, CNKI, CBM, and VIP were electronically searched from inception to July 31, 2017, to collect diagnostic articles about DKI in prostate cancer. Two reviewers independently screened the literatures, extracted data and assessed the methodological quality of included articles by QUADAS tool. Then, the relevant parameters were extracted by applying meta-Disc 1.4 and Stata 12.0 softwares. **Results:** A total of 7 articles met the inclusion criteria, 409 patients were included, and the number of regions of interest was 804. The fixed effect model was used due to no heterogeneity. The results of Meta-analysis showed that Kapp value in prostate cancer tissue was significantly higher than that in non-cancerous tissue and the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and diagnostic odds ratio (DOR) were 0.943 [95%CI: 0.915-0.962],

基金项目: 四川省卫生计生委科研课题(120453)。

通信作者: 杜 勇 E-mail: duyong1236@163.com

0.917 [95%CI: 0.829-0.962], 11.365 [95%CI: 5.287-24.427], 0.063 [95%CI: 0.041-0.096], 181.803 [95%CI: 65.267-506.419], respectively, the area under the receiver operating characteristic curve was 0.96. **Conclusion:** DKI has a high value and good sensitivity and specificity in diagnosis of prostate cancer.

[**Key words**] Diffusion kurtosis imaging; Prostate cancer; Diagnosis

近年来,前列腺癌的发病率逐年上升,成为男性常见恶性肿瘤之一,严重影响男性健康。欧洲联盟癌症死亡率预测表明,前列腺癌死亡率居第3位^[1]。前列腺癌常合并前列腺增生,两者之间具有相似的临床表现,血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)检查及直肠指检是常用方法之一,但早期难以检出^[2]。相比于扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI),扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)能提供更多参数,反映更丰富的组织信息,从而更好地进行早期诊断和鉴别,辅助制订治疗方案,改善预后。目前,国内外采用DKI诊断前列腺癌的研究较多,但诊断价值报道不一,且对其优缺点缺乏综合性评价^[3-9]。本研究采用Meta分析方法客观评价DKI对前列腺癌的诊断价值,旨在为后续研究和临床决策提供循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

计算机检索PubMed、EMBASE、EBSCO、Cochrane Library、CNKI、CBM及维普数据库自建库以来至2017年7月31日国内外公开发表的关于DKI应用于前列腺癌诊断的中英文文献,目标研究对象为人类,所查文献包括学术性期刊论文、学位论文及会议论文。中文检索词包括:DKI、扩散峰度成像、弥散峰度成像、前列腺癌、前列腺肿瘤;英文检索词包括:diffusion kurtosis imaging、DKI、prostate、cancer、carcinoma。由2名评价员独立进行检索,如遇分歧经讨论确定。

1.2 文献纳入及排除标准

纳入标准:①纳入文献为中文或英文;②

研究目的为评价DKI对前列腺外周带癌性组织与非癌组织的鉴别诊断价值,非癌组织包括正常组织或良性组织;③以病理学检查结果为金标准;④前瞻性或回顾性研究;⑤样本量>20例;⑤能直接或间接提取四格表数据,其中包括真阳性数(true positive, TP)、假阳性数(false positive, FP)、假阴性数(false negative, FN)和真阴性数(true negative, TN)。排除标准:①综述、述评、个案报告类文献及尚未公开发表的文章;②DKI诊断前列腺癌数据不充足、无关或重复的研究。

1.3 文献资料提取和质量评价

由2名评价员独立提取资料,有意见分歧时,讨论协商达成一致,对于缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时,首先通过阅读文题和摘要进行初筛,然后进一步阅读全文进行复筛,以决定是否最终纳入。每项研究提取的信息包括第一作者、发表时间、作者所在国家、研究对象的平均年龄、样本量、研究类型(前瞻性或回顾性)、MRI设备生产厂家、磁场强度、成像线圈、扩散敏感因子(*b*值)、Kapp值及四格表等。文献质量评价根据QUADAS条目^[10]进行质量评价,每个研究逐条按照“是”“否”“不清楚”进行评价。

1.4 统计学处理

采用meta-Disc 1.4和Stata 12.0软件进行Meta分析,首先用*Q*检验和*I*²值进行异质性检验,若*P*>0.05、*I*²<50%表明无明显异质性,若*P*<0.05、*I*²>50%表明存在明显异质性。如果合并的效应量具有异质性,采用回归分析寻找异质性来源,通过Spearman相关分析检验有无阈值效应引起的异质性,选择对应效应模型进行统计学处理,计算合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断试验比值比(diagnostic odds ratio, DOR)。此外,采用Deeks对称性检验检测发表

偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索词初步检索文献109篇,按照纳入标准和排除标准阅读文题和摘要,并查阅全文进行筛选,最终共纳入7篇文献^[3-9]进入Meta分析,其中4篇英文文献,3篇中文文献(文献筛选流程见图1)。

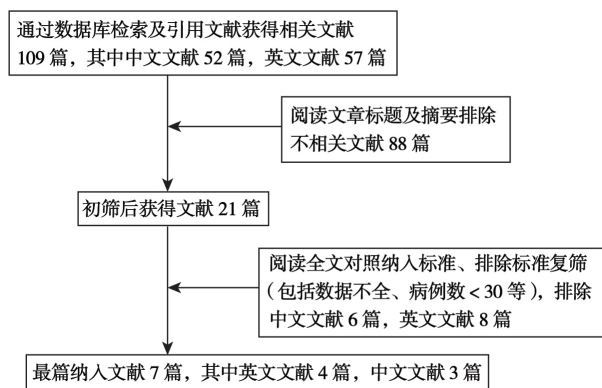


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

纳入的7篇文献共包含409例患者,804个感兴趣区(region of interest, ROI),其中癌灶436个,均经病理或长期随访证实。纳入文献的基本特征见表1,各项研究的特征总结见表2。参照QUADAS质量评价表14个条目对纳入文献进行质量评价,其中2篇文献对纳入和排除标准定义不

清楚,3篇文献对金标准试验操作的可重复性描述不清楚,3篇文献对病理检测与待检验试验是否实行双盲法未明确。7篇文章均满足10个以上评价标准,可认为纳入文献具有较高的质量。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 异质性及发表偏倚

Q 检验和 I^2 值显示, $P=0.227$, $I^2=26.5\%$ ($<50\%$),提示纳入研究间异质性较低(图2);检验发表偏倚并绘制Deeks漏斗图(图3),进行定量分析,结果显示差异无统计学意义($P=0.797$),提示不存在发表偏倚。

2.3.2 合并分析结果

综合上述文献,以约登指数确定最佳诊断阈值。根据金刚等^[5]的研究结果,当诊断阈值=1.13时,约登指数最大,其鉴别诊断前列腺癌与外周带非癌组织的效能最佳;前列腺癌灶组织的Kapp值显著高于非癌组织(合并标准均数差为2.32,95%CI:2.130~2.510, $P=0.000$)。DKI对前列腺癌的诊断价值合并灵敏度为0.943[95%CI:0.915~0.962],特异度为0.917[95%CI:0.829~0.962],DOR为181.803[95%CI:65.267~506.419],阳性似然比为11.365[95%CI:5.287~24.427],阴性似然比为0.063[95%CI:0.041~0.096],受试者工作特征曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.96[95%CI:0.94~0.97](图4~8)。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	平均年龄/岁	MRI类型	序列	线圈	金标准	b 值/(s \cdot mm ⁻²)	研究类型
景国东, 2014 ^[3]	中国	52~82	SIEMENS 3.0	EPI	18通道相控阵体部线圈	病理	0/1 500/2 000	前瞻性
陈丽华, 2016 ^[4]	中国	47~84	GE 3.0	EPI	8通道腹部线圈	病理	0/1 000/2 000	回顾性
金刚, 2017 ^[5]	中国	35~62	SIEMENS 3.0	EPI	16通道体部线圈	病理	0/1 000/2 000	前瞻性
Tamura, 2014 ^[6]	日本	60~72	PHILIPS 3.0	EPI	16通道相控阵体部线圈	病理	0/400/1 500	回顾性
Rosenkrantz, 2012 ^[7]	美国	58~72	SIEMENS 3.0	EPI	6通道相位阵列线圈	病理	0/500/1 000/1 500	回顾性
Roethke, 2015 ^[8]	德国	52~84	SIEMENS 3.0	EPI	16通道相控阵体部线圈	病理	0/500/1 000/1 500/2 000	回顾性
Zhang, 2016 ^[9]	中国	48~86	SIEMENS 3.0	EPI	16通道相控阵体部线圈	病理	0/700/1 400/2 000	回顾性

表 2 各项研究的特征总结

纳入研究	b值/(s•mm ²)	TP	FP	FN	TN	Kapp值	
						前列腺癌	良性组织
景国东, 2014 ^[3]	0/1 500/2 000	55	3	3	66	0.996 ± 0.17	0.496 ± 0.08
陈丽华, 2016 ^[4]	0/1 000/2 000	29	6	1	23	0.91 ± 0.20	0.56 ± 0.05
金刚, 2017 ^[5]	0/1 000/2 000	39	0	1	40	1.24 ± 0.10	0.95 ± 0.05
Tamura, 2014 ^[6]	0/400/1 500	23	2	1	18	1.19 ± 0.24	0.63 ± 0.23
Rosenkrantz, 2012 ^[7]	0/500/1 000/1 500	113	2	8	45	0.96 ± 0.24	0.57 ± 0.07
Roethke, 2015 ^[8]	0/500/1 000/1 500/2 000	50	15	5	40	1.01 ± 0.21	0.76 ± 0.14
Zhang, 2016 ^[9]	0/700/1 400/2 000	102	11	6	97	1.11 ± 0.26	0.63 ± 0.12

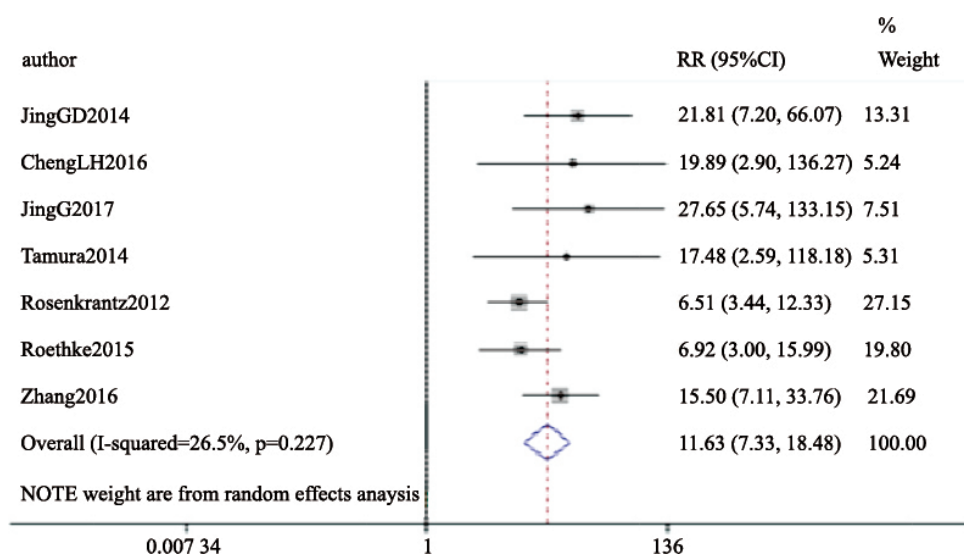


图 2 DKl诊断前列腺癌的森林图

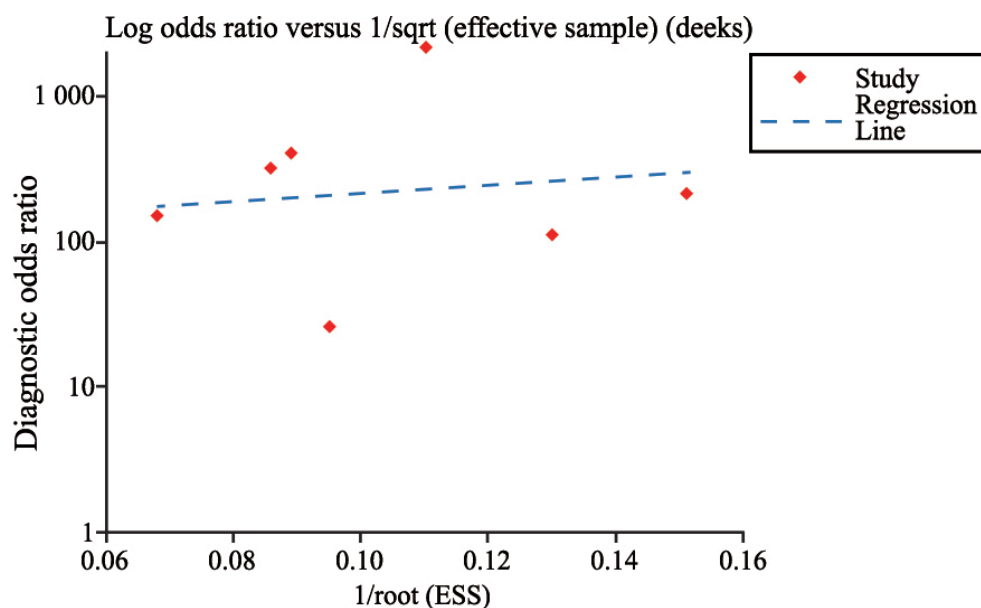


图 3 DKl诊断前列腺癌的发表偏倚漏斗图

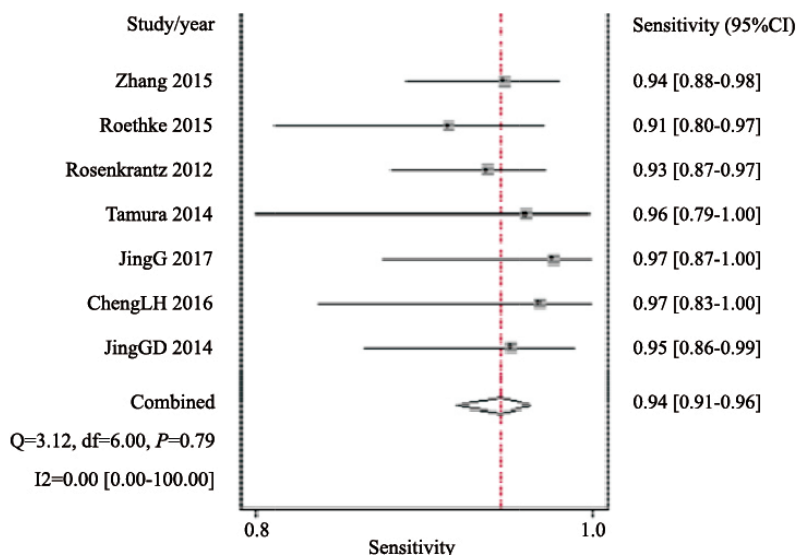


图4 DKl诊断前列腺癌灵敏度的Meta分析

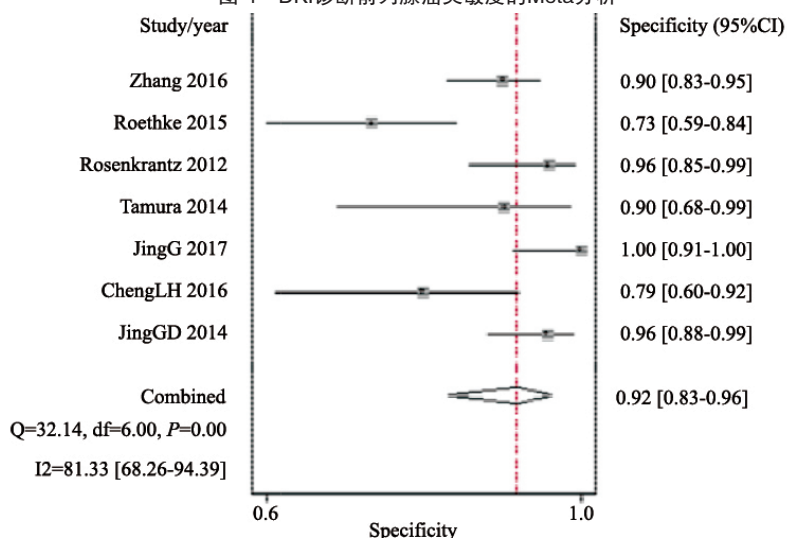


图5 DKl诊断前列腺癌特异度的Meta分析

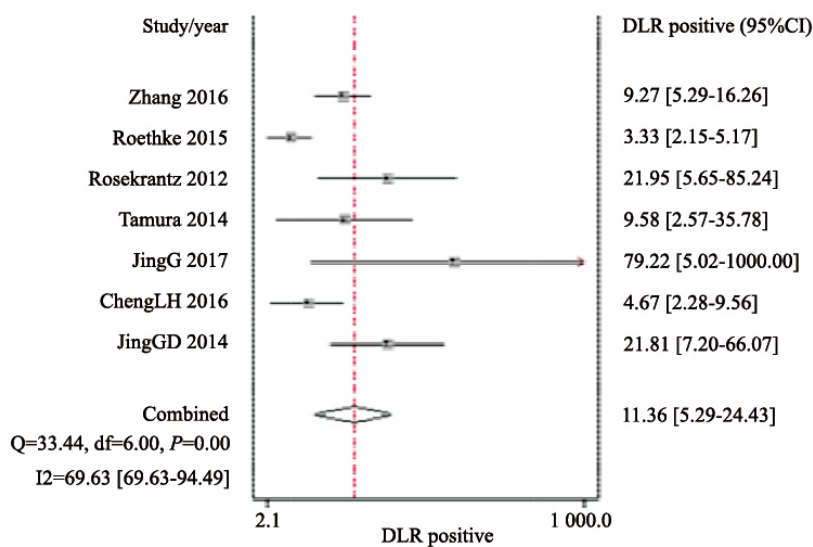


图6 DKl诊断前列腺癌阳性似然比的Meta分析

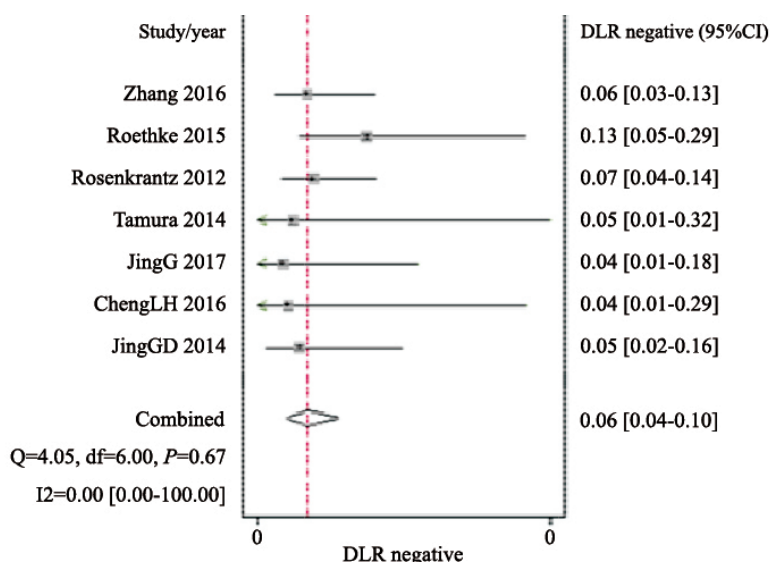


图7 DKI诊断前列腺癌阴性似然比的Meta分析

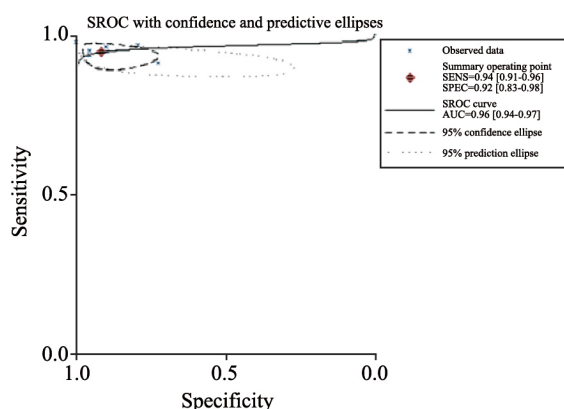


图8 DKI诊断前列腺癌ROC曲线的Meta分析

3 讨 论

随着人口老龄化的加速及饮食结构的改变,近年来前列腺癌的发病率及检出率逐年上升。目前,前列腺癌的主要影像学检查方法包括CT、MRI及经直肠超声扫描。CT主要用于评价前列腺癌有无淋巴结、骨骼等远处转移,经直肠超声扫描主要用于超声引导下穿刺活检,但上述检查对前列腺诊断价值有限。常规MRI诊断前列腺癌的主要依据:T2WI呈低信号、边界模糊及形态不规则、DWI扩散受限、动态增强扫描早期明显强化^[11],但良性病变如感染、纤维化、梗死及术后出血等也可以表现为T2WI低信号、DWI扩散受限,导致T2WI、DWI诊断前列腺癌假阳性率较高。为了更好地反映微观组织的复杂结构,Jenson于2005年提出DKI技术^[12],它是DWI技术和DTI技术的延伸,能更加敏感而准确地反映组

织微结构的复杂程度^[13]。近年来有关DKI在前列腺癌诊断方面的研究报道较多,证实DKI有助于提高前列腺癌诊断的灵敏度及特异度^[3-9]。但各文献报道的DKI灵敏度和特异度及诊断参数存在差异,且目前对DKI用于前列腺癌诊断的Meta分析未见报道,因此本研究旨在通过Meta分析探讨DKI对前列腺癌的诊断价值。

本研究采用诊断性试验Meta分析推荐的报告规范^[14],共纳入7项研究。结果显示,DKI在前列腺癌诊断方面具有较好的灵敏度(0.943)及特异度(0.917),总体准确率较高,受试者工作特征曲线的AUC为0.96。从灵敏度、特异度、阴性似然比、阳性似然比、DOR及AUC等综合考虑,DKI相比于其他检查方法如超声、CT、DWI-MRI、动态对比增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI),对前列腺的诊断具有更高的准确率^[15-16],本研究结果具有一定的可靠性。此外,前列腺癌灶组织的Kapp值显著高于非癌组织(合并标准均数差为2.32,95% CI: 2.130~2.510, P=0.000)。前列腺癌组织与非癌组织的差异主要由两者生物学行为及病理特征所决定。前列腺发生癌变后,虽然整体结果破坏较轻,但病变组织微环境具有明显变化,肿瘤组织内细胞密度增大,细胞异型性明显,肿瘤细胞排列更紧密,导致腺体及间质内空隙明显减少,水分子扩散限制较明显^[17-18]。Kapp是DKI最具代表性的参数,是衡量组织结构复杂程度的指标^[13],组织结构越复杂,ROI差异越大,Kapp

值越大, 故本研究中前列腺癌Kapp值显著高于非癌组织。

本研究纳入的7篇文献中, MRI场强均为3.0 T, DKI扫描序列均采用EPI, 测量Kapp值, 不存在MRI场强及扫描序列不同、参数值不同的亚组分析。关于DKI诊断前列腺癌的灵敏度和特异度, 各家报道存在差异。分析原因, 可能是: ① 本研究7篇文章采用的b值不同, Kapp测量值存在差异; ② 描画ROI受操作者主观影响, 研究对象选择也可能存在偏倚, 部分研究表明年龄对Kapp值存在一定影响^[19]; ③ 7篇文献中均采用3.0 T MRI, 但生产厂家、型号及使用线圈不一样, 可能导致灵敏度及特异度、Kapp值存在差异。从本研究Deek漏斗图结果来看, 基本对称, 有两篇文章的偏移度相对较大, 可能与研究设计不完整、患者纳入标准存在偏倚有关。

本研究采用Meta分析软件进行统计分析, 克服了单个研究中样本量较小的缺点, 消除了病例年龄、地域性及研究设计等方面的差异, 增加了结果的可信度。本研究也存在以下不足: ① 采用的相关文献较少, 研究多局限于前列腺癌与非癌组织的比较, 且未对非癌组织进一步分组比较。② 由于纳入文献有限, 未与其他检查(如DWI-MRI、DCE-MRI等)进行直接对比分析, 不能确定DKI对前列腺癌的诊断价值高于DWI-MRI或DCE-MRI。

综上所述, 对于前列腺癌的诊断, DKI具有较高的准确率, 可作为前列腺癌筛查的重要方法之一。由于受纳入研究质量和数量的限制, 上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

[参考文献]

- [1] MALVEZZI M, BERTUCCIO P, ROSSO T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? [J] . Ann Oncol, 2015, 26(4): 779-786.
- [2] HEIDENREICH A, BASTIAN P J, BELLMUNT J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 [J] . Eur Urol, 2014, 65(1): 124-137.
- [3] 景国东. 3.0T MR多种新技术在前列腺癌诊断的临床价值 [D] . 第二军医大学, 2014.
- [4] 陈丽华, 刘爱连, 宋清伟, 等. 磁共振扩散峰度成像鉴别诊断前列腺癌与前列腺增生 [J] . 中国医学影像技术, 2016, 32(7): 1097-1101.
- [5] 金 刚, 陈 康, 卢 红, 等. 扩散峰度成像对外周带前列腺癌的诊断价值 [J] . 局解手术学杂志, 2017, 26(5): 323-326.
- [6] TAMURA C, SHINMOTO H, SOGA S, et al. Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: preliminary findings [J] . J Magn Reson Imaging, 2014, 40(3): 723-729.
- [7] ROSENKRANTZ A B, SIGMUND E E, JOHNSON G, et al. Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer [J] . Radiology, 2012, 264(1): 126-135.
- [8] ROETHKE M C, KUDER T A, KURU T H, et al. Evaluation of diffusion kurtosis imaging versus standard diffusion imaging for detection and grading of peripheral zone prostate cancer [J] . Invest Radiol, 2015, 50(8): 483-489.
- [9] ZHANG Y D, WU C J, BAO M L, et al. New RESOLVE-based diffusional kurtosis imaging in MRI-visible prostate cancer: effect of reduced b value on image quality and diagnostic effectiveness [J] . AJR Am J Roentgenol, 2016, 207(2): 330-338.
- [10] WHITING P, RUTJES A W, REITSMA J B, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews [J] . BMC Med Res Methodol, 2003, 3: 25.
- [11] VARGAS H A, HÖTKER A M, Goldman D A, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference [J] . Eur Radiol, 2016, 26(6): 1606-1612.
- [12] JENSEN J H, HELPERN J A, RAMANI A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J] . Magn Reson Med, 2005, 53(6): 1432-1440.
- [13] HUI E S, CHEUNG M M, QI L, et al. Advanced MR diffusion characterization of neural tissue using directional diffusion kurtosis analysis [J] . Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2008, 2008: 3941-3944.
- [14] DEEKS J J. Systematic reviews in health care: systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests [J] . BMJ, 2001, 323(7305): 157-162.
- [15] 赵华为, 孙家琳, 何江伟, 等. 超声造影、增强MRI及其联合应用在前列腺特异性抗原不同区间诊断前列腺癌的价值 [J] . 临床超声医学杂志, 2017, 19(1): 18-21.
- [16] 何永胜, 戚 轩, 许 敏, 等. 扩散加权成像联合动态增强MRI诊断前列腺癌的定量分析研究 [J] . 肿瘤影像学, 2017, 26(3): 221-226.
- [17] AGARWAL H K, MERTAN F V, SANKINENI S, et al. Optimal high b-value for diffusion weighted MRI in diagnosing high risk prostate cancers in the peripheral zone [J] . J Magn Reson Imaging, 2017, 45(1): 125-131.
- [18] 王 倩, 房俊芳, 王 滨. 磁共振扩散张量成像诊断前列腺癌的理论基础 [J] . 磁共振成像, 2015, 6(1): 76-80.
- [19] FALANGOLA M F, JENSEN J H, BABB J S, et al. Age-related non-Gaussian diffusion patterns in the prefrontal brain [J] . J Magn Reson Imaging, 2008, 28(6): 1345-1350.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-05)