

❖ 胸部影像学

Dynamic contrast-enhanced MRI and ^1H -MRS in diagnosis of breast cancer: Meta-analysis

GUO Dingbo, CHEN Xianv, OU Fangyuan, HUANG Junhao, YI Xiaoqi, HU Liangbo*

(Department of Radiology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective** To observe the diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI), ^1H -MRS and the combination of them for breast cancer using Meta-analysis. **Methods** Literatures from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and VIP databases were searched from establishment to May 2018, for the diagnostic studies about breast cancer by DCE-MRI, ^1H -MRS and the combination of these two methods. Meta-Disc 1.4 and STATA 12.0 software were used for Meta-analysis. **Results** Totally 14 studies were enrolled. The pooled sensitivity of DCE-MRI, ^1H -MRS and the combination of these two methods in diagnosing breast cancer was 0.93 (95%CI [0.90, 0.95]), 0.80 (95%CI [0.76, 0.83]) and 0.95 (95%CI [0.92, 0.97]), the pooled specificity was 0.77 (95%CI [0.73, 0.82]), 0.81 (95%CI [0.77, 0.85]) and 0.83 (95%CI [0.77, 0.87]), the pooled diagnostic odds ratio was 43.69 (95%CI [28.38, 67.26]), 24.24 (95%CI [16.24, 36.16]) and 95.64 (95%CI [48.90, 187.07]), the AUC of summary receiver operating characteristic curve was 0.932 9, 0.899 9 and 0.961 9, respectively. **Conclusion** DCE-MRI and ^1H -MRS are both effective diagnostic technique for breast cancer, and the combination of these two methods can provide more preferable diagnostic accuracy than single use of them.

[Keywords] breast neoplasms; magnetic resonance imaging; meta-analysis**DOI:** 10.13929/j.1003-3289.201806064动态增强 MRI 及 ^1H -MRS 诊断乳腺癌: Meta 分析

郭定波, 陈暇女, 欧芳元, 黄俊浩, 易小琦, 胡良波*

(重庆医科大学附属永川医院放射科, 重庆 402160)

[摘要] **目的** 采用 Meta 分析方法评价动态增强 MRI(DCE-MRI)、 ^1H -MRS 及两者联合对乳腺癌的诊断效能。方法 于 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、万方、维普数据库检索 DCE-MRI、 ^1H -MRS 及两者联合诊断乳腺癌的相关文献, 检索时间自建库至 2018 年 5 月。采用 Meta-Disc 1.4 及 STATA 12.0 统计分析软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 篇文献。DCE-MRI、 ^1H -MRS 及两者联合诊断乳腺癌的敏感度分别为 0.93[95%CI(0.90, 0.95)]、0.80[95%CI(0.76, 0.83)]和 0.95[95%CI(0.92, 0.97)], 特异度分别为 0.77[95%CI(0.73, 0.82)]、0.81[95%CI(0.77, 0.85)]和 0.83[95%CI(0.77, 0.87)], 诊断比值比分别为 43.69[95%CI(28.38, 67.26)]、24.24[95%CI(16.24, 36.16)]和 95.64[95%CI(48.90, 187.07)], 汇总受试者工作特征曲线 AUC 分别为 0.932 9、0.899 9 和 0.961 9。结论 DCE-MRI 及 ^1H -MRS 均为乳腺癌的有效诊断方法, 两者联合应用诊断效果更佳。

[关键词] 乳腺肿瘤; 磁共振成像; 综合分析**[中图分类号]** R737.9; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)03-0371-05**[基金项目]** 重庆市卫生计生委医学科研计划重点项目(2017ZDXM020)、重庆市永川区自然科学基金(Yestc, 2015nc5007)。**[第一作者]** 郭定波(1990—), 男, 四川简阳人, 在读硕士, 医师。研究方向: 功能磁共振成像。E-mail: 272999190@qq.com**[通信作者]** 胡良波, 重庆医科大学附属永川医院放射科, 402160。E-mail: 1157672559@qq.com**[收稿日期]** 2018-06-13 **[修回日期]** 2018-09-28

乳腺癌是危害女性健康最常见、最多发的肿瘤之一,美国癌症协会^[1]2015 年数据显示女性一生中被诊断为乳腺癌的概率高达 12.5%。相对于欧美国家,目前中国乳腺癌发病率稍低,但增长速度快,且有年轻化趋势,并已成为中国女性肿瘤的首位^[2]。提高乳腺癌的诊断准确率对改善患者预后至关重要^[3]。动态增强 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)、¹H-MRS 及两者联合是目前诊断乳腺癌的常用方法。本研究采用 Meta 分析方法系统评价 DCE-MRI、¹H-MRS 及两者联合应用对乳腺癌的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 文献检索 于 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、万方、维普数据库检索自建库至 2018 年 5 月以 DCE-MRI、¹H-MRS 及两者联合诊断乳腺癌的相关文献。英文检索词为“breast cancer”“breast neoplasms”“dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging”“DCE-MRI”“proton magnetic resonance spectroscopy”“¹H-MRS”,中文检索词为“乳腺癌”“乳腺肿瘤”“磁共振动态增强”“氢质子磁共振波谱成像”。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准:①研究对象为可疑乳腺癌患者;②研究类型为回顾性或前瞻性研究,且均采用 DCE-MRI 及¹H-MRS 诊断乳腺癌,待评价试验以活检或病理结果作为金标准;③可从文献中直接或间接提取真阳性数(true positive, TP)、假阳性数(false positive, FP)、假阴性数(false negative, FN)及真阴性数(true negative, TN);④包含期刊全文及学位论文。排除标准:①样本数小于 15 例;②待评价试验的研究对象非同一组病例;③数据提取不全或重复发表文献;④影像学诊断前已知病理结果的回顾性研究;⑤摘要、个案报道、综述类等文献。

1.3 文献质量评价和资料提取 采用诊断准确性试验质量评价工具 2 (quality assessment of diagnostic accuracy studies 2, QUADAS-2)评价文献质量及发生偏倚的可能性^[4],对纳入各项研究的每个条目做出“是”(低度偏倚或适用性好)“否”(高度偏倚或适用性差)或“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。提取纳入文献的基本特征、研究设计及四格表数据。由 2 名影像科主治医师独立并交叉进行文献质量评价及资料提取,意见不一致时由上级医师决定。

1.4 统计学分析 采用 Meta-Disc 1.4 统计分析软件。对各研究的四格表数据进行异质性分析;采用 Spearman 相关分析检测阈值效应引起的异质性。以

Cochran-Q 检验和 I^2 值分析非阈值效应引起的异质性, $I^2 < 31\%$ 为各研究同质, $31\% \leq I^2 \leq 56\%$ 为无法排除异质性存在, $I^2 > 56\%$ 为各研究间存在较大异质性。根据异质性分析结果选择相应的效应模型进行合并,计算 95% CI 的合并敏感度、特异度、阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)及诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)。绘制汇总受试者工作特征(summary receiver operating characteristic, SROC)曲线,计算 AUC。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 STATA 12.0 软件进行 Deek's 线性回归分析,绘制漏斗图并计算 P 值,检测并评价发表偏倚,若数据呈对称分布且 $P > 0.05$,则提示发表偏倚小。

2 结果

2.1 文献检索及质量评价 最终纳入 14 篇文献^[5-18],中、英文文献各 7 篇,共 858 例患者,文献筛选流程见图 1,文献基本特征见表 1。纳入文献均对比了单纯 DCE-MRI、¹H-MRS 对乳腺癌的诊断价值,其中 8 篇文献^[5-6,10,12-13,15,17-18]分析了 DCE-MRI 和¹H-MRS 联合应用对乳腺癌的诊断价值。纳入文献质量评价总体结果见图 2。

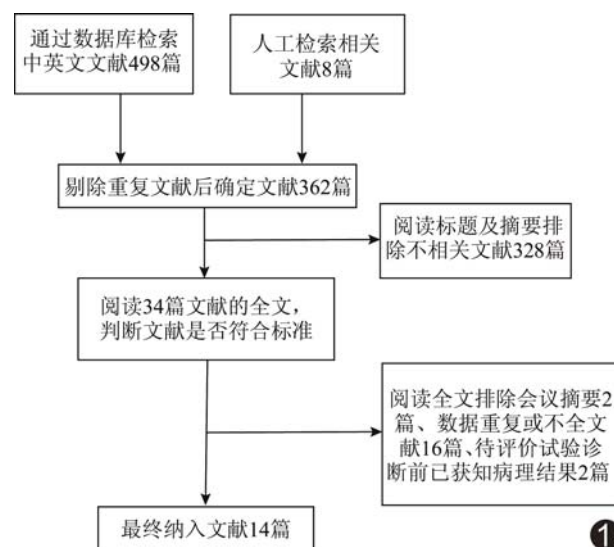


图 1 纳入文献筛选流程及结果

2.2 发表偏倚 Deek's 漏斗图(图 3)显示 DCE-MRI、¹H-MRS 及两者联合诊断乳腺癌均未见不对称的偏峰分布($P = 0.16, 0.86, 0.76$),提示纳入文献未见明显发表偏倚。

2.3 Meta 分析

2.3.1 异质性分析 DCE-MRI、¹H-MRS 及两者联合

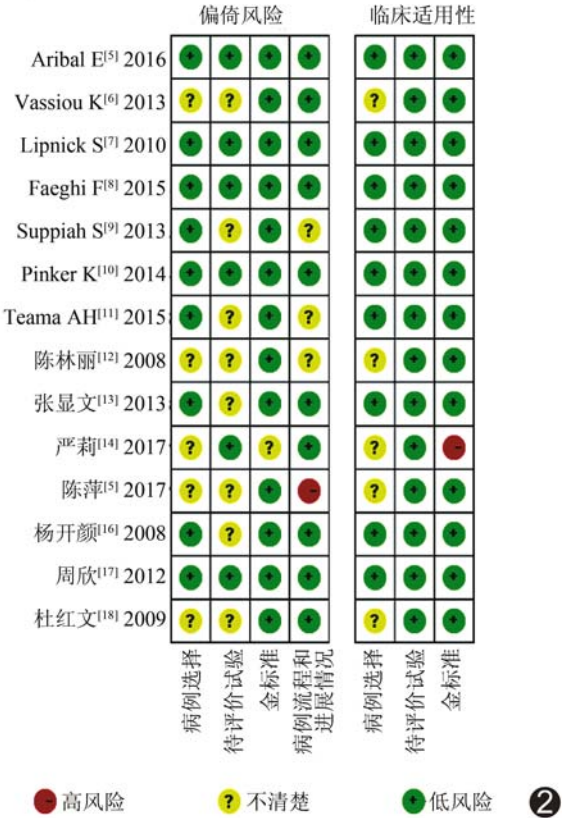


图2 纳入文献总体质量评价

诊断乳腺癌 SROC 曲线均不呈“肩臂状”分布,即不存在阈值效应($r = 0.507、0.354、0.524, P = 0.065、0.215、0.183$),将各指标合并。以 DCE-MRI、 $^1\text{H-MRS}$ 及两者联合诊断乳腺癌的 DOR 为效应量进行 Cochran-Q 检验,提示 3 种诊断方法的多项研究间具有同质性($I^2 = 6.700\%、29.600\%、7.100\%, P = 0.378、$

$0.141、0.297$),选择固定效应模型进行加权合并。
2.3.2 诊断效能评价 DCE-MRI、 $^1\text{H-MRS}$ 及两者联合的诊断效能汇总数据见表 2。DCE-MRI、 $^1\text{H-MRS}$ 及两者联合诊断乳腺癌 SROC 曲线的 AUC 分别为 $0.932\ 9、0.899\ 9、0.961\ 9$ (图 4)。

3 讨论

DCE-MRI、MRS 等技术已越来越多地用于诊断乳腺癌,选择最优检查方法已成为提高乳腺癌诊断效能的关键。

DCE-MRI 在显示乳腺癌病灶形态特征的同时,还可获得该部位的时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC),可动态观察病灶新生血管变化及其血流灌注的强化特征。根据强化特点,TIC 可分为 3 种类型,其中持续上升型(I型)常提示良性病灶,快速快出型(III型)高度提示恶性,上升平台型(II型)则在良恶性病变中均可见。本研究中 DCE-MRI 诊断乳腺癌的敏感度和特异度分别为 $0.93、0.77$,与 Peters 等^[19]的结果(敏感度 0.90 、特异度 0.72)相近,提示 DCE-MRI 诊断乳腺癌具有较高敏感度,但特异度不高,原因可能为部分乳腺良恶性病灶的 TIC 存在重叠,需结合其他方法以明确诊断。

$^1\text{H-MRS}$ 可从分子水平评估组织的化学成分,能够检测到活体内局部生化代谢信息。乳腺恶性病灶内胆碱及其代谢物含量异常升高。 $^1\text{H-MRS}$ 可区分乳腺正常、良性及恶性病变组织^[20],在 $3.2\ \text{ppm}$ 处检测到总胆碱化合物峰说明肿瘤细胞代谢旺盛,提示病灶为恶性或恶性度高^[21]。本研究中 $^1\text{H-MRS}$ 诊断乳腺癌的敏感度和特异度分别为 $0.80、0.81$,与 DCE-MRI 相

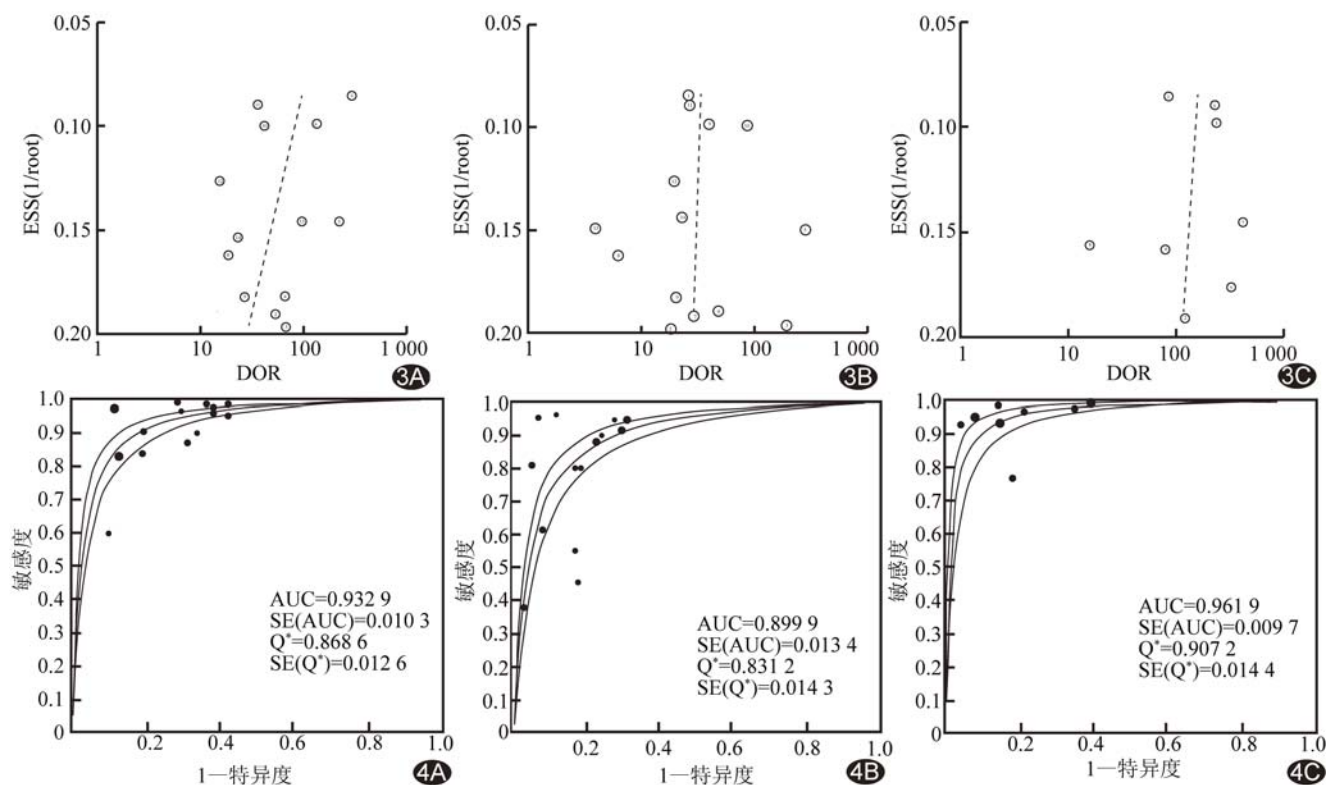
表1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年	国家	研究类型	样本量 (例)	平均年龄 (岁)	ROI 个数 (癌区个数)	DCE-MRI	$^1\text{H-MRS}$	DCE+ $^1\text{H-MRS}$	诊断金标准
Aribal E ^[5]	2016	土耳其	前瞻性	129	45.6	138(75)	是	是	是	病理
Vassiou K ^[6]	2013	希腊	前瞻性	24	53.0	26(15)	是	是	是	病理
Lipnick S ^[7]	2010	美国	回顾性	18	46.5	23(13)	是	是	否	病理
Faeghi F ^[8]	2015	伊朗	前瞻性	30	—	30(19)	是	是	否	病理
Suppiah S ^[9]	2013	马来西亚	前瞻性	52	49.7	57(42)	是	是	否	病理
Pinker K ^[10]	2014	奥地利	前瞻性	113	52.0	113(74)	是	是	是	病理
Teama AH ^[11]	2015	埃及	前瞻性	31	—	31(10)	是	是	否	病理
陈林丽 ^[12]	2008	中国	前瞻性	38	43.9	38(20)	是	是	是	病理
张显文 ^[13]	2013	中国	前瞻性	32	48.0	32(20)	是	是	是	病理
严莉 ^[14]	2017	中国	回顾性	80	41.7	105(63)	是	是	否	病理
陈萍 ^[15]	2017	中国	回顾性	124	46.7	124(59)	是	是	是	病理
杨开颜 ^[16]	2008	中国	回顾性	65	46.2	65(39)	是	是	否	病理
周欣 ^[17]	2012	中国	回顾性	50	42.4	50(33)	是	是	是	病理
杜红文 ^[18]	2009	中国	前瞻性	72	44.4	74(42)	是	是	是	病理

注:—:未提及

表 2 DCE-MRI、¹H-MRS 及两者联合对乳腺癌的诊断效能(95%CI)

方法	敏感度	特异度	PLR	NLR	DOR
DCE-MRI(<i>n</i> =14)	0.93(0.90,0.95)	0.77(0.73,0.82)	3.79(3.16,4.56)	0.11(0.08,0.15)	43.69(28.38,67.26)
¹ H-MRS(<i>n</i> =14)	0.80(0.76,0.83)	0.81(0.77,0.85)	4.40(3.53,5.48)	0.24(0.20,0.29)	24.24(16.24,36.16)
两者联合(<i>n</i> =8)	0.95(0.92,0.97)	0.83(0.77,0.87)	5.03(3.87,6.52)	0.07(0.04,0.11)	95.64(48.90,187.07)

图 3 DCE-MRI(A)、¹H-MRS(B)、DCE-MRI 联合 ¹H-MRS(C) 诊断乳腺癌的 Deek's 漏斗图图 4 DCE-MRI(A)、¹H-MRS(B)、DCE-MRI 联合 ¹H-MRS(C) 诊断乳腺癌的 SROC 曲线

比敏感度不高,原因可能为总胆碱化合物峰的检测易受设备性能、病灶大小及其成分、病灶所处位置等多方面因素的影响,也可能是既往研究^[22-24]报道的¹H-MRS 诊断乳腺癌敏感度和特异度存在差异的原因之一。

Jacobs 等^[25]认为¹H-MRS 可以区分乳腺不同性质病灶,与 DCE-MRI 联合应用能够提高诊断特异度。部分国内研究^[13,26]也报道 DCE-MRI 联合¹H-MRS 可以提高诊断乳腺癌的特异度。本研究结果显示,DCE-MRI 联合¹H-MRS 诊断乳腺癌的敏感度为 0.95、特异度为 0.83,均高于两者单独检查结果,提示联合应用 2 种检查可提高对乳腺癌的诊断效能。本研究中 DCE-MRI、¹H-MRS 及两者联合诊断乳腺癌的 DOR 值均 >1,提示 2 种方法鉴别诊断乳腺癌的效能均较好。SROC 曲线图中,DCE-MRI 联合¹H-MRS 的 SROC

曲线更靠近左上角,AUC 为 0.961 9,提示其诊断效能更好。

本研究的不足:①DCE-MRI 联合¹H-MRS 诊断乳腺癌纳入文献数量相对少;②入选文献中 Vassiou 等^[6]、Lipnick 等^[7]研究的样本量仅为 24、18 例,有影响结论稳定性的潜在可能;③待评价的诊断性试验采用盲法检测和盲法判断能够尽可能减少诊断的倾向性,而本研究纳入的部分文献未报道是否采用盲法,可能存在测量偏倚;④乳腺癌总胆碱化合物峰的测定易受多方面因素影响,纳入的各研究未进行此方面的探讨。

综上所述,DCE-MRI 和¹H-MRS 均为诊断乳腺癌的有效方法,两者联合应用可弥补单一检查方法的不足,提高诊断效能。

[参考文献]

- [1] Desantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):31-42.
- [2] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1):5-13.
- [3] Lee WS, Lee JE, Kim JH, et al. Analysis of prognostic factors and treatment modality changes in breast cancer: A single institution study in Korea. *Yonsei Med J*, 2007, 48(3):465-473.
- [4] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8):529-536.
- [5] Aribal E, Asadov R, Ramazan A, et al. Multiparametric breast MRI with 3T: Effectivity of combination of contrast enhanced MRI, DWI and ^1H single voxel spectroscopy in differentiation of breast tumors. *Eur J Radiol*, 2016, 85(5):979-986.
- [6] Vassiou K, Tsougos I, Kousi E, et al. Application value of 3T ^1H -magnetic resonance spectroscopy in diagnosing breast tumors. *Acta Radiol*, 2013, 54(4):380-388.
- [7] Lipnick S, Liu X, Sayre J, et al. Combined DCE-MRI and single-voxel 2D MRS for differentiation between benign and malignant breast lesions. *NMR Biomed*, 2010, 23(8):922-930.
- [8] Faeghi F, Baniasadipour B, Jalalshokouhi J. Comparative investigation of single voxel magnetic resonance spectroscopy and dynamic contrast enhancement MR imaging in differentiation of benign and malignant breast lesions in a sample of iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(18):8335-8338.
- [9] Suppiah S, Rahmat K, Mohd-Shah MN, et al. Improved diagnostic accuracy in differentiating malignant and benign lesions using single-voxel proton MRS of the breast at 3 T MRI. *Clin Radiol*, 2013, 68(9):e502-e510.
- [10] Pinker K, Bogner W, Baltzer P, et al. Improved diagnostic accuracy with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Invest Radiol*, 2014, 49(6):421-430.
- [11] Teama AH, Hassanien OA, Hashish AE, et al. The role of conventional and functional MRI in diagnosis of breast masses. *Egyptian Journal of Radiology & Nuclear Medicine*, 2015, 46(4):1215-1230.
- [12] 陈林丽, 赵建农, 郭大静, 等. ^1H -MRS 联合 DCE-MRI 在乳腺癌中的应用价值. *中国医学计算机成像杂志*, 2008, 14(2):106-110.
- [13] 张显文, 李红, 李娜. DCE-MRI 结合 ^1H -MRS 对乳腺良恶性肿瘤的诊断价值. *中国妇幼保健*, 2013, 28(20):3355-3358.
- [14] 严莉, 袁新平, 朱莉莉, 等. 磁共振波谱分析技术在乳腺良恶性病变鉴别诊断中的应用价值. *贵州医药*, 2017, 41(9):984-985.
- [15] 陈萍, 田红岸, 何金. 动态增强磁共振成像及磁共振质子波谱分析联合诊断在乳腺良恶性肿瘤诊断中的价值. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(23):126-128.
- [16] 杨开颜, 蒋涛, 翟仁友, 等. 动态增强磁共振成像与磁共振波谱在鉴别乳腺良恶性肿瘤中的价值比较. *实用放射学杂志*, 2008, 24(8):1090-1094.
- [17] 周欣, 张婷婷, 胡国清. 联合应用 ^1H -MRS 与 MR 动态增强成像诊断乳腺肿瘤. *中国医学影像技术*, 2012, 28(9):1669-1672.
- [18] 杜红文, 黄小燕, 张蕴, 等. 乳腺病变动态增强 MRI 与 MRS 的比较研究. *实用放射学杂志*, 2009, 25(2):243-248.
- [19] Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology*, 2008, 246(1):116-124.
- [20] Clauser P, Marcon M, Dietzel M, et al. A new method to reduce false positive results in breast MRI by evaluation of multiple spectral regions in proton MR-spectroscopy. *Eur J Radiol*, 2017, 92:51-57.
- [21] 赵斌, 蔡世峰, 于台飞, 等. MR 氢质子波谱在乳腺肿块应用中的价值及技术干扰因素分析. *中华放射学杂志*, 2006, 40(3):281-284.
- [22] Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE, et al. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterizing breast lesions. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(16):1197-1203.
- [23] Stanwell P, Gluch L, Clark D, et al. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using ^1H MRS at 1.5 T. *Eur Radiol*, 2005, 15(5):1037-1043.
- [24] 吴国昌, 李伟, 胡茂清, 等. ^1H -MRS 在乳腺肿瘤中的应用研究. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2012, 10(4):47-49.
- [25] Jacobs MA, Barker PB, Argani P, et al. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: A feasibility study. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 21(1):23-28.
- [26] 祁永红, 唐桂波, 杨国财. 联合应用 MR DCE, DWI 与 ^1H -MRS 对乳腺肿瘤的诊断价值. *临床放射学杂志*, 2016, 35(9):1356-1361.