

放大内镜与超声内镜对早期食管癌浸润深度诊断价值的 Meta 分析*

高亚东^{1,2}, 屈亚威¹, 刘海峰^{1,2△}

(1. 武警总医院消化内科, 北京 100039; 2. 安徽医科大学武警总医院临床学院, 合肥 230032)

[摘要] **目的** 系统评价放大内镜和超声内镜对评估早期食管癌浸润深度的临床价值。**方法** 计算机检索 PubMed、Ovid Medline、Embase、Cochrane Library、CBM、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普、万方数据库中的相关文献,对纳入文献进行质量评价和异质性检验,汇总合并灵敏度、特异度,并绘制汇总受试者工作特征曲线(SROC),计算曲线下面积(AUC)。**结果** 最终纳入 6 篇文献,包含 640 例患者进行合并分析。放大内镜的汇总灵敏度、汇总特异度、阳性似然比、阴性似然比、AUC 分别为 0.79(95%CI:0.71~0.86)、0.97(95%CI:0.94~0.98)、18.19(95%CI:5.75~57.54)、0.25(95%CI:0.18~0.35)、0.831 8;超声内镜分别为 0.82(95%CI:0.72~0.89)、0.89(95%CI:0.85~0.92)、6.34(95%CI:4.46~9.01)、0.23(95%CI:0.15~0.36)、0.922 7。两者 AUC 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 两种内镜的准确性相当,均有一定的临床价值。

[关键词] 食管肿瘤;放大内镜;超声内镜;Meta 分析**[中图法分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)01-0098-04

Magnifying endoscopy and endoscopic ultrasonography for the diagnosis of invasion depth of early esophageal cancer: a Meta-analysis*

GAO Yadong^{1,2}, QU Yawei¹, LIU Haifeng^{1,2△}

(1. Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Beijing 100039, China; 2. Clinical College, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] **Objective** Meta-analysis was performed to provide accurate evidence regarding the preferred diagnostic method magnifying endoscopy (ME) or endoscopic ultrasonography (EUS) for the diagnosis of invasion depth of early esophageal cancer (EEC). **Methods** Conducted a systematic review using PubMed, Embase, Ovid Medline, the Cochrane Library, CNKI, WanFang, WIP and CBM to identify relevant peer-review studies and evaluated the quality of diagnostic studies. Summary estimates of sensitivity and specificity were calculated to draw summarized receiver-operating characteristic curves (SROC). **Results** 6 studies with a total of 640 patients were selected in our analysis. The overall sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR) and AUC of assessing ME as a method to the depth of invasion of early esophageal cancer were 0.79 (95% CI: 0.71–0.86), 0.97 (95% CI: 0.94–0.98), 18.19 (95% CI: 5.75–57.54), 0.25 (95% CI: 0.18–0.35), 0.831 8, respectively. Additionally, the overall sensitivity, specificity, PLR, NLR and AUC of EUS were 0.82 (95% CI: 0.72–0.89), 0.89 (95% CI: 0.85–0.92), 6.34 (95% CI: 4.46–9.01), 0.23 (95% CI: 0.15–0.36), 0.922 7, respectively. There was no statistical difference between ME and EUS in the AUC values ($P>0.05$). **Conclusion** The diagnostic accuracy is equivalent between ME and EUS, and both of them play an important role in judging the invasion depth of early esophageal cancer.

[Key words] esophageal neoplasms; magnifying endoscopy; endoscopic ultrasonography; Meta-analysis

食管癌作为全世界常见的恶性肿瘤之一,新发病例多已处于进展期,其 5 年生存率不足 10%,而早期食管癌(early esophageal cancer,EEC)通过治疗,其 5 年生存率在 90%~100%^[1-2]。因此,提高 EEC 的诊断率显得尤为关键。而浸润深度是临床上选择何种

方式治疗 EEC 的重要参考标准^[3]。内镜技术包括放大内镜(magnifying endoscopy,ME)和超声内镜(endoscopic ultrasonography,EUS),对评估 EEC 的浸润深度具有一定意义,然而到目前为止,首选方式并没有形成共识^[4]。本研究通过系统评价的方式,对比 ME

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471700)。 作者简介:高亚东(1993-),在读硕士,主要从事早期消化道恶性肿瘤研究。

△ 通信作者,E-mail:haifengliu333@163.com。

表 1 纳入文献的一般情况

项目	年份	国家	研究类型	平均年龄 (岁)	诊断设备	真阳性数 (n/n)	假阳性数 (n/n)	假阴性数 (n/n)	真阴性数 (n/n)	金标准
ARIMA ^[5]	2007	日本	前瞻性研究	68.0	ME/EUS	42/13	2/2	8/3	211/42	病理
GODA ^[6]	2009	日本	前瞻性研究	65.0	ME/EUS	14/15	4/9	4/3	79/74	病理
LEE ^[7]	2014	韩国	前瞻性研究	66.0	ME/EUS	15/17	6/4	5/3	17/19	病理
丁炎波 ^[8]	2014	中国	前瞻性研究	63.5	ME/EUS	14/16	2/5	7/5	49/46	病理
梁玮 ^[9]	2012	中国	前瞻性研究	58.0	ME/EUS	2/1	1/3	0/1	46/44	病理
张志宏 ^[10]	2017	中国	前瞻性研究	65.0	ME/EUS	5/5	1/10	0/0	48/39	病理

和 EUS 诊断 EEC 浸润深度的准确性,为临床早期诊治 EEC 提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索 通过计算机检索 PubMed、Embase、Ovid medline、Cochrane Library、CBM、中国知网、万方和维普数据库,检索年限从建库到 2017 年 9 月。文献检索策略采用主题词和自由词结合的原则,英文检索词包括“magnifying endoscopy”“magnifying chromoendoscopy”“ME”“Endoscopic ultrasonography”“endosonography”“EUS”。中文检索词包括放大内镜“放大色素内镜”“超声内镜”“腔内超声检查”“超声探头”“食管”“食道”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)有关 ME 和 EUS 对 EEC 的浸润深度准确性的研究;(2)对 ME 和 EUS 两种方式进行比较;(3)以组织病理学诊断为最终明确结果;(4)文章能直接或间接地提取出 ME 和 EUS 的真阳性值(true positivs, TP)、假阳性值(false positive, FP)、假阴性值(false negative, FN)、真阴性值(true negative, TN)。

1.2.2 排除标准 (1)排除不能获得 TP、FP、FN、TN 等原始数据的文章;(2)未对 ME 和 EUS 两种方式进行比较的文献;(3)综述、书信和文摘类;(4)未获取全文。

1.3 质量评价与资料提取 应用文献质量评价标准(QUADAS-2),由两位评价者分别对文献进行质量评价,通过协商解决两者分歧。通过 RevMan 软件绘制文献质量评价表。根据不同诊断方式,由两位研究者独立提取文献有关内容,并制订资料提取表,主要信息包括作者、发表年限、研究类型、国籍、平均年龄、样本量、金标准、两种方法的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析,通过 χ^2 检验判断异质性,当 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ 时考虑存在异质性。采用随机效应模型对各个研究的灵敏度与特异度进行汇总,同时绘制汇总受试者工作特征曲线(summary receiver operating characteristic curve, SROC),计算曲线下面积(AUC)。对标本分类方式(患者、病变组织)、年限

(2012 年及以前、2012 年后)、样本量(60 以下、60 及以上)、国家(中国、非中国)4 个协变量进行亚组分析,并将其纳入回归分析。使用 EXCEL 软件通过 Z 检验 [$Z = (AUC1 - AUC2) / \sqrt{SE(AUC1)^2 + SE(AUC2)^2}$] 比较两者 AUC 值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初检筛出相关文献 236 篇,通过文献摘要并对部分文献进行全文阅读后,最终纳入 6 篇文献,见表 1、图 1。根据 QUADAS-2 工具对所纳入的 6 篇研究进行质量评分,见表 2。

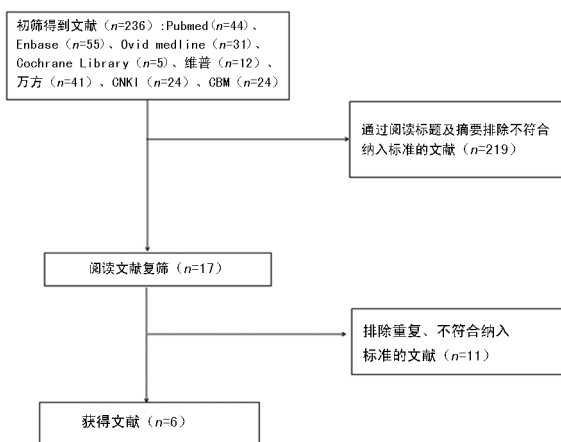


图 1 文献筛选流程图

表 2 QUADAS-2 工具评价文献质量结果

项目	风险评估				临床适用性		
	病例选择	待评价试验	金标准	病例流程及进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
ARIMA ^[5]	L	L	L	L	L	L	L
GODA ^[6]	L	U	L	L	L	L	L
LEE ^[7]	L	U	L	L	U	L	L
丁炎波 ^[8]	U	U	L	L	L	H	L
梁玮 ^[9]	U	L	L	L	L	L	L
张志宏 ^[10]	L	L	L	L	L	L	L

L: 低风险; H: 高风险; U: 风险不明确

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 异质性检验和合并分析结果 为评估异质性大小,通过检测诊断比值比(DOR)异质性大小,结果

发现, EUS 组 ($I^2=0.0\%$, $P=0.9118$) 纳入文献未发现异质性, ME 组 ($I^2=70.3\%$, $P=0.0049$) 纳入文献存在较大的异质性。通过使用随机效应模型合并效应量, 得到 SROC 曲线。ME 组的汇总灵敏度为 0.79 (95%CI: 0.71~0.86), 其汇总后的特异度为 0.97 (95%CI: 0.94~0.98), 见图 2。EUS 组的汇总灵敏度为 0.82 (95%CI: 0.72~0.89), 其汇总特异度为 0.89 (95%CI: 0.85~0.92), 见图 3。ME 组的 LR (+) 和 LR (-) 分别是 18.19 (95%CI: 5.75~57.54)、0.25 (95%CI: 0.18~0.35); EUS 组分别为

6.34 (95%CI: 4.46~9.01)、0.23 (95%CI: 0.15~0.36)。ME 组和 EUS 组 SROC 曲线下面积分别是 0.8318、 $Q:0.7643$ 和 0.9227、 $Q:0.8565$, 见图 4。
2.2.2 亚组分析 ME 组的特异度中, 标本分类方式按患者及来源于中国的研究分组异质性较低, 其他分组异质性较高, 见表 3。
2.2.3 回归分析 ME 组中标本分类方式、年限、样本量、国家 4 组 DOR 及 P 值分别为 (0.49, 0.4901)、(2.54, 0.3744)、(5.46, 0.3639)、(0.62, 0.6189), 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

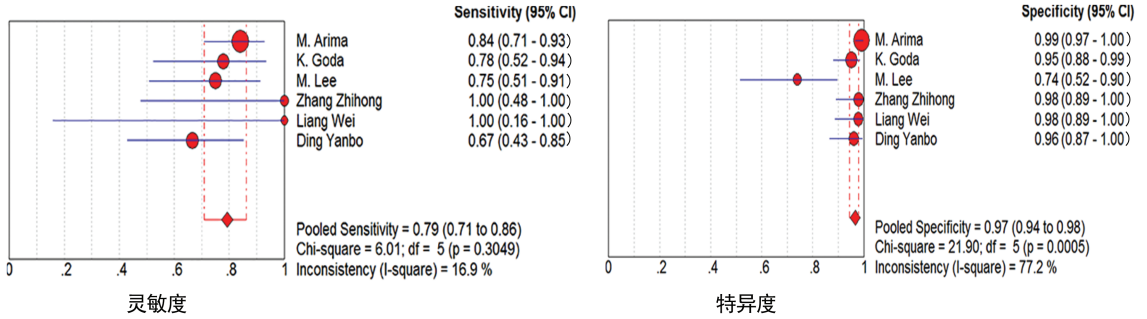


图 2 ME 对 EEC 浸润深度诊断价值的荟萃分析森林图

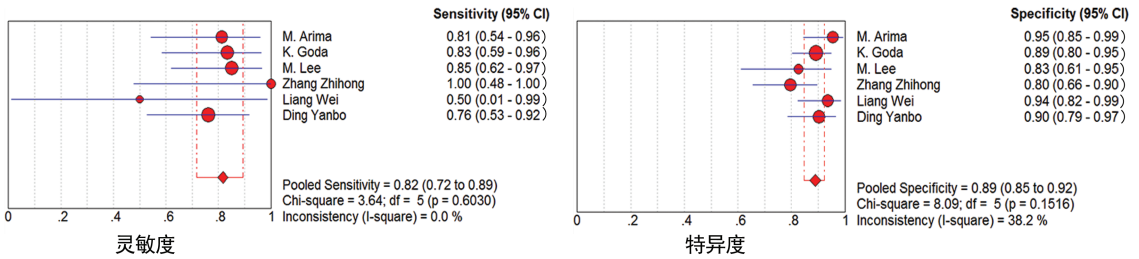


图 3 EUS 对 EEC 浸润深度诊断价值的荟萃分析森林图

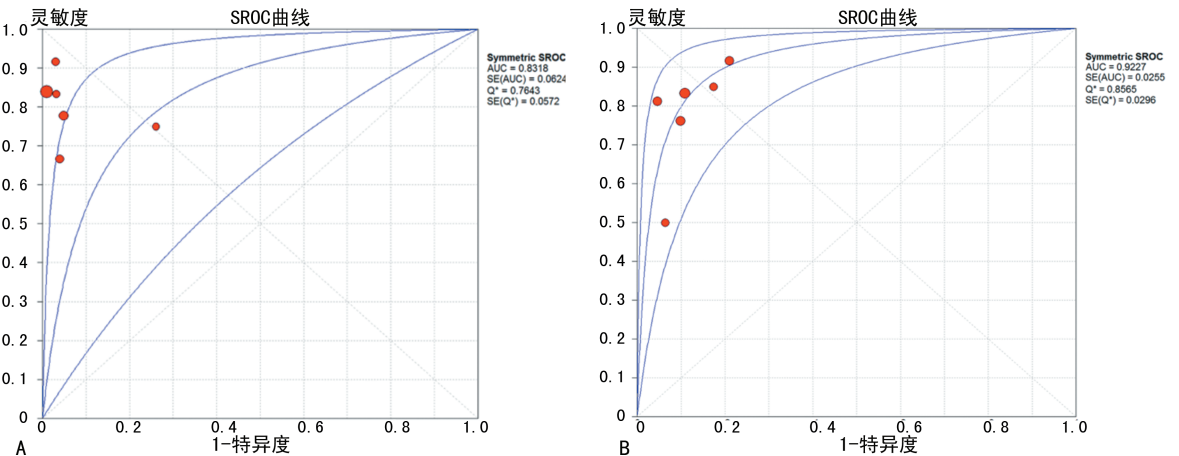


图 4 ME(A) 和 EUS(B) 对 EEC 浸润深度诊断价值的 SROC 曲线

表 3 纳入研究亚组分析结果

项目	纳入研究量 (n)	灵敏度(95%CI)	异质性	特异度(95%CI)	异质性	AUC
标本分类方式						
患者	2	0.73(0.52, 0.88)	$I^2=71.9\%$, $P=0.0593$	0.97(0.91, 0.99)	$I^2=0.0\%$, $P=0.5776$	—
病变组织	4	0.81(0.71, 0.89)	$I^2=0.0\%$, $P=0.6370$	0.96(0.94, 0.98)	$I^2=86.1\%$, $P=0.0001$	0.8115

续表 3 纳入研究亚组分析结果

项目	纳入研究量 (n)	灵敏度(95%CI)	异质性	特异度(95%CI)	异质性	AUC
年限						
2012 年及以前	3	0.83(0.72,0.91)	$I^2=0.0\%,P=0.575\ 9$	0.98(0.96,0.99)	$I^2=49.3\%,P=0.139\ 1$	0.748\ 5
2012 年后	3	0.74(0.59,0.86)	$I^2=44.1\%,P=0.167\ 1$	0.93(0.87,0.97)	$I^2=82.4\%,P=0.003\ 4$	0.878\ 2
样本量						
60 例以下	3	0.81(0.62,0.94)	$I^2=40.9\%,P=0.184\ 4$	0.93(0.87,0.97)	$I^2=84.4\%,P=0.001\ 7$	0.831\ 4
60 例及以上	3	0.79(0.69,0.87)	$I^2=20.9\%,P=0.282\ 3$	0.98(0.96,0.99)	$I^2=55.9\%,P=0.103\ 4$	0.712\ 1
国家						
中国	3	0.75(0.55,0.89)	$I^2=58.0\%,P=0.092\ 7$	0.97(0.93,0.99)	$I^2=0.0\%,P=0.816\ 3$	0.996\ 2
非中国	3	0.81(0.71,0.88)	$I^2=0.0\%,P=0.653\ 2$	0.96(0.94,0.98)	$I^2=90.5\%,P=0.000\ 0$	0.809\ 7

2.2.4 诊断价值分析 ME 组和 EUS 组的 AUC 及其标准误(SE)分别为 0.831 8、0.082 4 和 0.922 7、0.025 5, $Z=1.348$, 两组比较差异无统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

由于各种新型内镜技术的出现及发展使得越来越多的食管癌患者可以通过创伤更小的内镜下黏膜剥离术等方式进行治疗,避免了外科手术创伤。有指南显示局限于黏膜层及黏膜下层适用于内镜下手术,更深层病变推荐手术及放化疗^[11]。因此,准确判断浸润深度对于制订合理的治疗方案具有重要的指导意义。

ME 通过结合窄带内镜成像,有助于评估消化道病变组织的浸润深度^[12]。EBI 等^[13]报道 ME 评估 EEC 浸润深度准确率达 71.4%。目前 ME 一般被用于鉴别食管良恶性病变,而从本文及既往报道来看,ME 用于评估 EEC 的浸润深度具有较高的临床价值。虽然 EUS 对评估病变的浸润深度也具有重要的指导意义,但由于其判断病变浸润深度时主观性较强,并因病灶部位等因素的干扰,使其准确性受到影响^[14]。

本研究系统评价了 ME 和 EUS 诊断 EEC 浸润深度的价值并比较二者的差异,其中纳入了 6 篇文献,包含 640 例患者。荟萃分析结果显示,ME 和 EUS 两组的汇总灵敏度和汇总特异度分别为 0.79(95%CI:0.71~0.86)、0.97(95%CI:0.94~0.98)、0.82(95%CI:0.72~0.89)、0.89(95%CI:0.85~0.92)。其中 EUS 组异质性较小,而 ME 组特异度的异质性较大。亚组分析显示标本分类方式、年限、样本量、国家 4 个协变量对 ME 组诊断准确性影响较小,提示可能存在其他异质性来源。纳入患者体征、设备类型、检查者水平、检查方式均可能是纳入研究异质性的来源,需要进一步研究。

二者的 AUC 均大于 0.8,说明 ME 和 EUS 对评估 EEC 的浸润深度均有诊断价值。但两者 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明两者的准确性

无明显差异。本文存在的不足之处有:(1)纳入文献数量较少,可能对 SROC 绘制存在影响。(2)纳入研究为中国、日本和韩国 3 国,其结果可能不适合其他地区。

综上所述,本研究虽然比较了 ME 和 EUS 评估 EEC 浸润深度的准确性,但在证据存在非阈值效应带来的异质性的基础上进行研究。这种异质性可能来源于地区因素、病变部位、个体差异等因素。基于两种诊断方式有其各自的优势及劣势,因此临床上联合 ME 和 EUS 对提高评估 EEC 的浸润深度的准确性有所帮助。

参考文献

- [1] REBECCA S, DEEPA N, AHMEDIN J, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10-29.
- [2] MERKOW R P, BILIMORIA K Y, KESWANI R N, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(7):766-776.
- [3] CONLIN A, KALTENBACH T, KUSANO C, et al. Endoscopic resection of gastrointestinal lesions: advancement in the application of endoscopic submucosal dissection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(8):1348-1357.
- [4] ZHOU Y, LI X B. Endoscopic prediction of tumor margin and invasive depth in early gastric cancer[J]. J Dig Dis, 2015, 16(6):303-310.
- [5] ARIMA M, ARIMA H, TADA M, et al. Diagnostic accuracy of tumor staging and treatment outcomes in patients with superficial esophageal cancer[J]. Esophagus, 2007, 4(4):145-153.
- [6] GODA K, TAJIRI H, IKEGAMI M, et al. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2009, 22(5):453-460.
- [7] LEE M W, KIM G H, HOSEOK I, et al. Predicting the invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma: comparison of endoscopic ultrasonography and(下转第 105 页)

- of the sherlock II tip location system for inserting peripherally inserted central venous catheters[J]. *Clin Imaging*, 2013,37(5):917-921.
- [4] 周莲清, 谌永毅, 王佳丽. 腔内心电图引导 PICC 末端定位方法的临床应用研究[J]. *护士进修杂志*, 2013,28(22):2021-2023.
- [5] MOUREAU N L, DENNIS G L, AMES E, et al. Electrocardiogram (EKG) guided peripherally inserted central catheter placement and tip position: results of a trial to replace radiological confirmation[J]. *JAVA*, 2010,15(1):8-14.
- [6] 罗杰, 冷卫东. 系统评价/Meta 分析理论与实践[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2013:90-93.
- [7] ZHAO R, CHEN C, JIN J, et al. Clinical evaluation of the use of an intracardiac electrocardiogram to guide the tip positioning of peripherally inserted central catheters[J]. *Int J Nurs Pract*, 2015,22(3):217-219.
- [8] 张婧, 吴贤翠. 心电监护定位技术在肿瘤化疗患者三向瓣膜式 PICC 置管中的应用效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2016,20(12):17-19.
- [9] 何虹, 范彬, 张玉红, 等. 腔内心电图技术在 PICC 置管定位中的临床应用[J]. *中国医学创新*, 2015,12(5):4-8.
- [10] 赵林芳, 曹秀珠, 陈春华, 等. 腔内心电图特异性 P 波形态变化在瓣膜式 PICC 头端定位中的应用研究[J]. *中华护理杂志*, 2015,50(11):1374-1378.
- [11] 贺学宇, 李建国, 王练, 等. 心房内心电图辅助经外周置入中心静脉导管定位[J]. *医学新知杂志*, 2008,12(2):83-87.
- [12] 吴文理, 陈佩仪, 宋燕伶, 等. 腔内心电图技术用于新生儿 PICC 置管头端定位的效果观察[J]. *实用医学杂志*, 2016,32(20):3443-3445.
- [13] 杨水秀, 胡茶花, 袁海珍. 腔内心电图定位技术在 PICC 导管头端定位中的应用[J]. *现代医院*, 2015,15(4):73-74.
- [14] 姚晶晶, 赵洁, 梁玉婷, 等. 腔内心电图特征性 P 波在血液病病人 PICC 导管尖端定位中的应用[J]. *全科护理*, 2016,14(31):3271-3273.
- [15] 杨婉仪, 陈少敏, 魏如蓉, 等. 心电图定位法在两种 PICC 管中的应用[J]. *护理实践与研究*, 2016,13(19):113-114.
- [16] 江南, 赵锐铭, 陈春芳, 等. 腔内心电定位法在神经科置入 PICC 导管患者中的应用与分析[J]. *护理与康复*, 2014,13(2):149-151.
- [17] HUGHES R E, MAGOVERN G J. The relationship between right atrial pressure and blood volume[J]. *AMA Arch Surg*, 1959,79(2):238-243.
- [18] SMITH B, NEUHARTH R M, HENDRIX M A, et al. Intravenous electrocardiographic guidance for placement of peripherally inserted central catheters[J]. *J Electrocardiol*, 2010,43(3):274-278.
- [19] 王龙凤, 郭素萍. 腔内心电图技术处理 PICC 导管尖端异位的效果评价[J]. *护理研究*, 2017,31(3):376-379.
- [20] 孙红, 王蕾, 聂肖肖. 心电图引导 PICC 尖端定位的多中心研究[J]. *中华护理杂志*, 2017,52(8):916-920.
- [21] 秦英, 郭玲, 张文斌, 等. 经颈内静脉置入中心静脉导管术中腔内心电图 P 波波形改变及临床意义[J]. *四川医学*, 2014,35(6):709-712.

(收稿日期:2018-06-22 修回日期:2018-09-26)

(上接第 101 页)

- magnifying endoscopy[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014,49(7):853-861.
- [8] 丁炎波, 陈炳芳, 王莉, 等. 三种方法预测食管早癌及高级别上皮内瘤变浸润深度的对比观察[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014,31(11):665-667.
- [9] 梁玮, 邓万银, 郑晓玲, 等. 放大窄带内镜判断浅表食管癌浸润深度的临床应用[J]. *江苏医药*, 2012,38(8):975-976.
- [10] 张志宏, 李良平, 刘晓岗, 等. 不同内镜方式判断早期食管癌浸润深度准确性的对比研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017,34(1):43-48.
- [11] MCCULLOCH P, WARD J, TEKKIS P P, et al. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2003,327(7452):1192-1197.
- [12] UEDO N, FUJISHIRO M, GODA K, et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region[J]. *Dig Endosc*, 2011,23(Suppl 1):58-71.
- [13] EBI M, SHIMURA T, YAMADA T, et al. Multicenter, prospective trial of white-light imaging alone versus white-light imaging followed by magnifying endoscopy with narrow-band imaging for the real-time imaging and diagnosis of invasion depth in superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015,81(6):1355-1361.
- [14] 钟丽, 廖家智, 王颖, 等. 内镜超声在食管癌术前 TN 分期中的诊断价值[J]. *世界华人消化杂志*, 2010,18(21):2258-2261.

(收稿日期:2018-06-28 修回日期:2018-10-01)