

超声造影与增强MRI对乳腺良恶性肿瘤 诊断价值的Meta分析

杨冰洁 李 嘉

摘要 目的 系统评价超声造影与增强MRI在乳腺良恶性肿瘤鉴别诊断中的临床价值。方法 系统检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、维普、CNKI、CBM及万方数据库,检索时间为建库至2018年3月,纳入以超声造影与增强MRI技术鉴别诊断同一组乳腺肿块良恶性的研究,严格按照纳入、排除标准进行文献筛选、数据提取及方法学质量评价。采用Stata 14.0软件检测异质性,计算敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比;绘制汇总受试者工作特征曲线(SROC),计算曲线下面积;绘制Deek漏斗图检测发表偏倚性;绘制Fagan图比较验前及验后概率。结果 共纳入14篇文献(1153个乳腺肿块)。超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤的合并敏感性和合并特异性分别为0.85(95%CI:0.82~0.88)、0.80(95%CI:0.76~0.84)和0.81(95%CI:0.77~0.84)、0.77(95%CI:0.70~0.82);SROC曲线下面积分别为0.90(95%CI:0.87~0.92)、0.86(95%CI:0.82~0.89),二者诊断效能比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各研究稳定性较好,未见明显发表偏倚($P>0.05$)。超声造影和增强MRI验前概率均为48%,验后概率分别为86%和84%。结论 超声造影对乳腺肿块良恶性鉴别诊断的效能较增强MRI略高,两者对乳腺肿块良恶性的诊断均有重要意义。

关键词 超声检查;造影剂;增强MRI;乳腺肿块,良恶性;Meta分析

[中图分类号]R445.1;R737.9 [文献标识码]A

Contrast-enhanced ultrasonography and enhanced MRI in diagnosis of benign and malignant breast lumps: a Meta-analysis

YANG Bingjie, LI Jia

Department of Ultrasound, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT Objective To systematically and comparatively evaluate the clinical value of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) and enhanced MRI in differential diagnosis of benign and malignant breast lumps. **Methods** Databases including PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Cqvip, CNKI, CBM and WanFang were electronically searched for differential diagnosis research reports of benign and malignant breast lumps by CEUS and enhanced MRI in the same group of breast lumps from establishment to March 2018, the reviewers strictly followed the inclusion and exclusion criteria to screen the literature, extract data, and assess the methodological quality, the heterogeneity was detected by Stata 14.0 software, the sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio were analyzed, the summary receiver operating characteristic (SROC) curves and Fagan graphs were produced, the areas under the curves (AUROC) were also calculated. The analysis of sensitivity was performed and publication bias was analyzed with Deek funnel plot. **Results** Fourteen studies (1153 lumps) were included. The sensitivity and specificity were 0.85 (95%CI: 0.82~0.88), 0.80 (95%CI: 0.76~0.84), and 0.81 (95%CI: 0.77~0.84), 0.77 (95%CI: 0.70~0.82), the AUROC were 0.90 (95%CI: 0.87~0.92) and 0.86 (95%CI: 0.82~0.89), respectively. There was significant difference of diagnostic efficiency between the two methods (all $P<0.05$). Sensitivity analysis demonstrated no disproportionate influences of individual studies. The pre-test probability of CEUS and enhanced MRI were both 48%, and the post-test probability were 86% and 84%, respectively. **Conclusion** The efficiency of CEUS in diagnosis of benign and malignant breast lumps is better than that of enhanced MRI, however, both of them have high clinical value.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Enhanced MRI; Breast lumps, benign and malignant; Meta analysis

基金项目:江苏省卫生计生委科研课题(H201534)

作者单位:210009 南京市,东南大学附属中大医院超声诊断科

通讯作者:李嘉, Email: 13951609892@163.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,目前尚无对其行之有效的一级预防措施,因此,加强二级预防措施,提高诊断水平尤为重要^[1]。有研究^[2-3]证实乳腺良恶性肿块的实时二维超声造影图像形态特征有显著差异,同时增强MRI技术的开发及新程序的设置为乳腺疾病的诊断提供了新的方向。本研究应用循证医学Meta分析方法系统评价超声造影与增强MRI在乳腺肿块良恶性鉴别诊断中的临床价值。

资料与方法

一、文献检索及资料提取

检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、维普、CNKI、CBM及万方数据库,检索时间为建库至2018年3月;检索词包括“超声造影”、“增强磁共振”、“乳腺”、“contrast enhanced magnetic resonance imaging”、“增强MRI”、“contrast enhanced ultrasonography”、“CEUS”、“breast”及“mammary”,采用关键词与主题词相结合的方式,语种限中、英文。

二、纳入及排除标准

纳入标准:①诊断前不能明确乳腺肿块良恶性;②同一组肿块经超声造影与增强MRI分别进行诊断;③“金标准”为穿刺活检或手术病理检查;④能够获取真阳性、假阳性、假阴性及真阴性;⑤肿块数量 ≥ 30 个;⑥研究对象为中国人。排除标准:①“金标准”未采用病理组织学;②无法进行统计学分析的文献;③肿块数量 < 30 个。

三、文献质量评价

按照QUADAS量表对文献质量进行评价。该量表包含11个关键问题,主要对病例筛选、待评价试验、金标准、病例实施步骤及进程4个方面进行“是”、“否”、“不清楚”的评价^[4]。

四、统计学处理

应用Meta-Disc 1.4统计软件,计算敏感性对数与(1-特异性)对数的Spearman相关系数,评价由阈值效应引起的异质性。应用Stata 14.0软件评价由非阈值效应产生的异质性,计算统计量 I^2 并进行 Q 检验,若异质性较大,则需分析异质性来源,并计算同质亚组内研究的各合并值及其95%CI。根据双变量混合效应模型^[5]分别对超声造影与增强MRI的敏感性、特异性、阴性似然比、阳性似然比、诊断比值比进行合并分析;绘制汇总受试者工作特征曲线(SROC),计算曲线下面积(AUROC);绘制Deek漏斗图检测发表偏倚性;绘制

Fagan图比较验前及验后概率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、文献检索结果

初步筛选出321篇文献,NoteExpress去重85篇,去除个案、综述、非诊断性实验等文献96篇,通过阅读摘要和全文后排除实验对象及数据不符合纳入标准的文献126篇,最终纳入14篇文献^[1,6-18],共1153个乳腺肿块,其中良性肿块524个,恶性肿块629个。

二、文献质量评价结果

参照QUADAS-2量表进行质量评价,1篇文献满足10条标准,12篇文献满足9条标准,1篇文献满足8条标准;纳入文献质量均较高,存在风险的标准主要集中于对试验盲法的要求。见表1。

三、异质性评价结果

以诊断比值比为效应量对文献进行异质性检验,超声造影和增强MRI的 I^2 分别为0和16%,提示研究间存在轻度异质性,可以忽略。SROC曲线显示各研究对应的点散在分布,不呈“肩臂”状外形,且超声造影与增强MRI诊断乳腺良恶性肿块的敏感性对数与(1-特异性)对数的Spearman相关系数分别为-0.127和-0.033(均 $P > 0.05$),提示不存在阈值效应。

四、Meta分析结果

各研究中超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤的合并敏感性、合并特异性、合并阳性似然比、合并阴性似然比、合并诊断比值比、AUROC,以及验前和验后概率见表2。超声造影诊断乳腺恶性肿瘤的AUROC较增强MRI大,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图1。将纳入文献逐一排除,进行SROC曲线的Meta分析,结果显示未见明显改变,提示本次Meta分析未过分依赖某一个研究,合并效应量较稳定。Deek漏斗图对称,不存在发表偏倚,超声造影与增强MRI诊断乳腺良恶性肿块的不对称性检验结果示 P 值分别为0.65($t = -0.46$, 95%CI: -25.68~16.55)和0.07($t = 1.98$, 95%CI: -1.53~42.24)。见图2。

五、临床价值分析

超声造影和增强MRI的验后概率分别为86%和84%,远高于验前概率(48%),说明两种方法用于乳腺肿块良恶性的诊断均有效。超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤的合并阴性似然比均 > 0.1 ,合并阳性似然比均 < 10 。见图3。

表1 纳入研究的基本特征

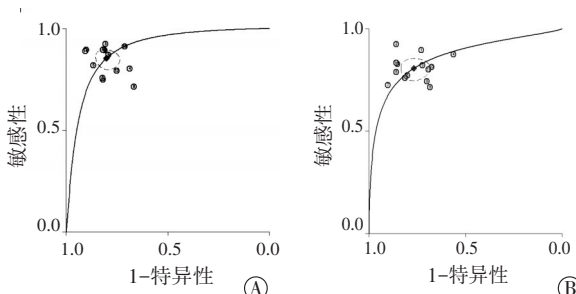
作者	发表时间 (年)	研究 类型	良性肿 块(个)	恶性肿 块(个)	超声造影(个)				增强MRI(个)				QUADAS-2标准 评价“是”	金标准
					真阳性	假阳性	假阴性	真阴性	真阳性	假阳性	假阴性	真阴性		
黄淑演 ^[1]	2013	前瞻性	11	19	17	2	2	9	17	3	2	8	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
吕秀花等 ^[6]	2017	前瞻性	21	65	58	4	7	17	60	3	5	18	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
杨勇等 ^[7]	2016	前瞻性	36	39	36	7	3	29	32	10	7	26	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
李小康等 ^[8]	2014	前瞻性	16	56	45	5	11	11	49	7	7	9	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
张芹 ^[9]	2011	前瞻性	30	22	18	4	4	26	17	6	5	24	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
Du等 ^[10]	2012	前瞻性	28	33	25	5	8	23	26	4	7	24	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	穿刺/病理
林诗彬等 ^[11]	2015	前瞻性	50	76	68	5	8	45	55	5	21	45	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
杨勇等 ^[12]	2015	前瞻性	30	35	25	10	10	20	26	9	9	21	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
崔岩 ^[13]	2016	前瞻性	82	70	61	9	9	65	50	26	20	56	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
朱铨等 ^[14]	2015	回顾性	80	80	73	7	7	57	65	26	15	54	①②⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
杨勇 ^[15]	2015	前瞻性	55	40	30	10	10	45	32	17	8	38	①②③④⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
陈俊等 ^[16]	2011	前瞻性	16	29	23	6	6	12	22	3	7	13	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
Wang等 ^[17]	2017	前瞻性	27	29	26	3	3	22	24	4	5	23	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理
龚子永 ^[18]	2015	前瞻性	42	36	32	4	4	38	30	6	6	36	①②③⑤⑥⑧⑨⑩⑪	病理

①是否纳入了连续或随机的病例;②是否避免了病例对照类研究设计;③研究是否避免了不恰当的排除;④待评价试验的结果是否在不知晓金标准试验的结果下进行的;⑤若使用了阈值,那么其是否为事先确定的;⑥金标准是否可以正确区分目标疾病状态;⑦金标准结果判读是否使用了盲法;⑧待评价试验与金标准之间是否有恰当的时间间隔;⑨是否所有的患者均接受了金标准;⑩是否所有患者均接受了相同的金标准;⑪是否所有的病例均纳入了研究

表2 超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤各指标比较

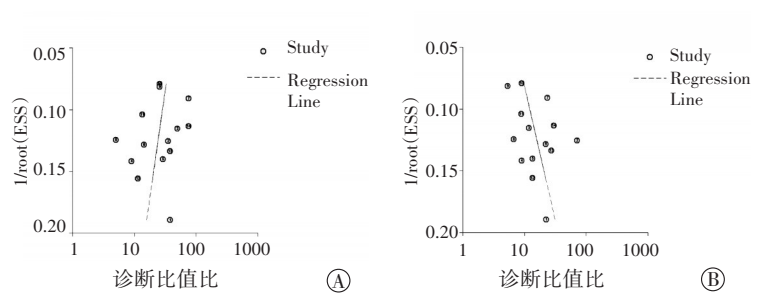
方法	合并敏感性 (95%CI)	合并特异性 (95%CI)	合并阳性似然比 (95%CI)	合并阴性似然比 (95%CI)	合并诊断比值比 (95%CI)	AUROC	验前概率(%)	验后概率(%)
超声造影	0.85(0.82~0.88)	0.80(0.76~0.84)	4.30(3.50~5.40)	0.18(0.14~0.23)	24(16~36)	0.90	48	86
增强MRI	0.81(0.77~0.84)	0.77(0.71~0.82)	3.50(2.70~4.40)	0.25(0.20~0.31)	14(9~20)	0.86	48	84

AUROC: 汇总受试者工作特征曲线下面积



A: 超声造影; B: 增强MRI

图1 超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤的SROC曲线图



A: 超声造影; B: 增强MRI

图2 超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤的Deek漏斗图

讨 论

一、超声造影与增强MRI诊断乳腺肿块良恶性的价值分析

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,乳腺癌的诊断对选择手术方式和治疗方案,以及提高患者术后生存率及生存质量的评估均有重要意义。超声造影是利用造影剂使后散射回声增

强,明显提高了超声诊断的敏感性和特异性。研究^[19]表明乳腺肿块的超声造影彩色像素密度与病理微血管密度有较好的相关性,能评价肿瘤的微血管灌注。增强MRI具有较高的软组织分辨力,动态增强MRI在发现病灶及病灶的定性诊断上起到了有益的补充,能为临床诊断提供更为详细的信息^[15]。但增强MRI检查费时且费用高,存在检查禁忌症,对钙化灶不敏感,良恶性病变存在一定程度的重叠。本研究共纳入14篇

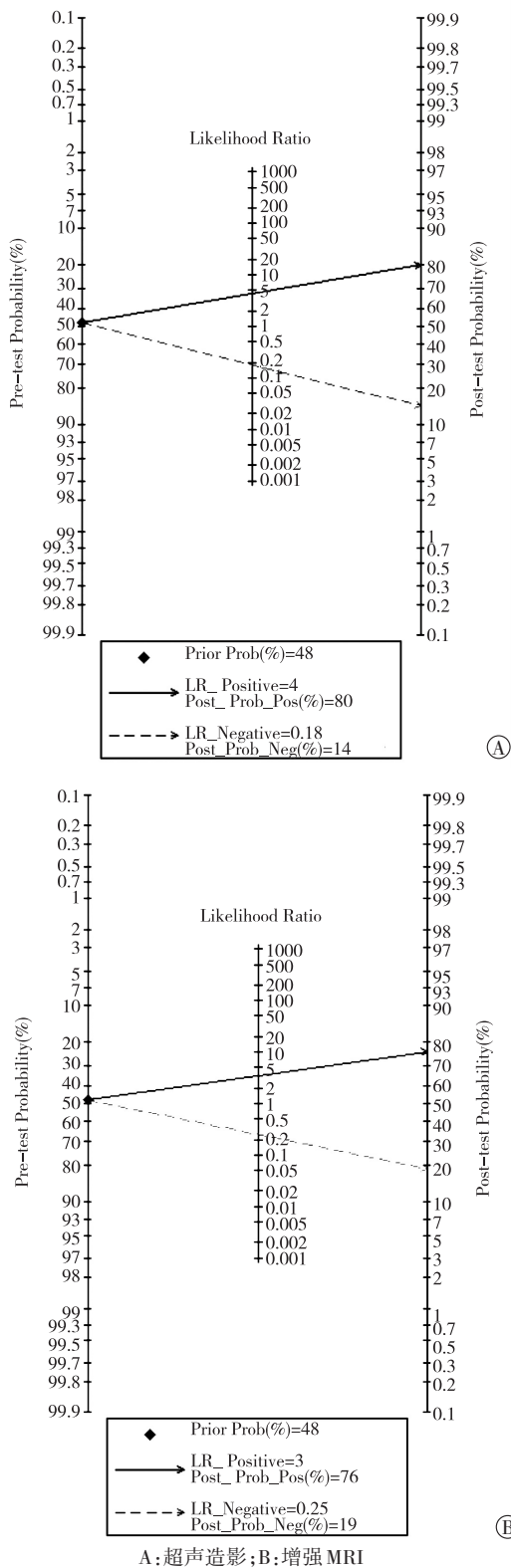


图3 超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤的Fagan图

超声造影与增强MRI诊断同一组乳腺肿块的文献,通过Meta分析对两种方法的诊断指标进行计算并定量汇总分析,比较两种方法在乳腺肿块良恶性诊断中的价值。本研究采用双变量混合效应模型,有效避免了传

统的SROC Meta分析中数据非正态性和忽略阈值效应的缺点,结果显示超声造影与增强MRI诊断乳腺恶性肿瘤的SROC曲线下面积分别为0.90(95%CI:0.87~0.92)和0.86(95%CI:0.82~0.89),差异有统计学意义($P < 0.01$),说明两者的诊断效能均较高,但超声造影的诊断价值略高于增强MRI。本研究通过绘制Fagan图分析超声造影与增强MRI用于提高乳腺肿块恶性诊断的有效性,结果显示超声造影与增强MRI诊断乳腺良恶性肿瘤的合并阴性似然比均 > 0.1 ,合并阳性似然比均 < 10 ,说明单独使用两种方法对乳腺癌良恶性的临床确诊和排除诊断价值有限,尚需要结合临床其他资料 and 检查综合分析。

二、异质性来源

诊断性试验中,由于不同作者发表的同一诊断试验研究中所采用的诊断阈值不同会导致阈值效应,是引起异质性的主要原因之一^[20]。本研究通过计算Spearman相关系数,提示无阈值效应引起的异质性;Meta分析提示超声造影和增强MRI的研究存在轻度异质性($I^2 < 40%$),说明纳入研究轻度受到其他因素的干扰,如仪器及操作者、诊断者经验不同,造影剂用量不同、造影图像分析软件不同、乳腺肿块大小及肿块病理类型构成比不同等。因此,今后需要相关指南规范检查条件,使其成为诊断乳腺肿块良恶性的标准化检查工具。

三、局限性

本研究可能存在的偏倚包括:①纳入文献部分资料不完整;②仅检索中、英文文献,可能存在语种偏倚;③诊断标准存在一定主观性。但Meta分析是基于严格的纳入、排除标准和质量评价标准下的定量合并分析,研究样本量扩大,具有较高的研究效能和可信度。

综上所述,超声造影和增强MRI在乳腺肿块良恶性的鉴别诊断中均有较高价值,且超声造影的诊断价值较增强MRI略高,临床诊断中可以对钼靶和传统超声对乳腺病灶的诊断进行有效补充。同时,超声造影和增强MRI的诊断前景今后仍需高质量的研究进一步验证。

参考文献

- [1] 黄淑演. 超声造影与增强磁共振对超声BI-RADS 4B级乳腺肿块诊断价值的对比研究[D]. 上海:复旦大学,2013.
- [2] Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(8): 1782-1790.
- [3] Hanby AM. The pathology of breast cancer and the role of the histopathology laboratory [J]. Clin Oncol, 2005, 17(4): 234-239.
- [4] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised

- tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. Ann Int Med, 2011, 155(8): 529-536.
- [5] Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews [J]. J Clin Epidemiol, 2005, 58(10): 982-990.
- [6] 吕秀花, 杨一林, 赵萍, 等. 超声造影在常规超声 BI-RADS 4 类病变中的应用——与 DCE-MRI 的对比研究 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2017, 26(3): 187-190.
- [7] 杨勇, 杨一林, 吕秀花, 等. 多模态影像技术在早期乳腺癌诊断中的对比研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2016, 25(7): 603-607.
- [8] 李小康, 朱鹰, 刘佩芳, 等. 乳腺病变超声造影与磁共振增强方式的对比研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(1): 44-48.
- [9] 张芹. 乳腺导管内病变的超声诊断及磁共振 (MRI) 比较 [D]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- [10] Du J, Wang L, Wan CF, et al. Differentiating benign from malignant solid breast lesions: combined utility of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in comparison with magnetic resonance imaging [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12): 3890-3899.
- [11] 林诗彬, 张建辉, 陈建强, 等. 超声造影与 MRI 对早期乳腺癌的诊断价值对比分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(5): 666-668.
- [12] 杨勇, 吕秀花, 崔光彬, 等. 超声造影与增强磁共振成像在乳腺良性肿瘤鉴别诊断中的应用 [J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(7): 583-586.
- [13] 崔岩. 超声造影在乳腺癌诊断及疗效评估中的应用研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [14] 朱铨, 郑笑娟, 周海伟. 磁共振结合超声造影评分在乳腺浸润性导管癌诊断中的价值 [C]. 杭州: 浙江省医学会超声医学分会, 2015.
- [15] 杨勇. 多模态影像技术在早期乳腺癌诊断中的对比研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [16] 陈俊, 丁炎, 周锋盛, 等. 乳腺癌超声造影与 MRI 诊断价值比较分析 [J]. 海南医学, 2011, 22(21): 100-102.
- [17] Wang L, Du J, Li F, et al. Diagnostic efficacy of contrast enhanced sonography by combined qualitative and quantitative analysis in breast lesions [J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(10): 1805-1814.
- [18] 龚子永. 超声造影和 MRI 对乳腺占位性病变的鉴别诊断效果 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(5): 68-70.
- [19] Baluk P, Morikawa S, Haskell A, et al. Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors [J]. Am J Pathol, 2003, 163(5): 1801-1815.
- [20] 张俊, 徐志伟, 李克. 诊断性试验 Meta 分析的效应指标评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(7): 890-895.

(收稿日期: 2018-04-30)

• 病例报道 •

Ultrasonic diagnosis of nodular fasciitis: a case report

超声诊断结节性筋膜炎 1 例

张宝玲 吴庆梅

[中图法分类号] R445.1

[文献标识码] B

患者男, 33 岁, 发现左大腿包块 2 周, 伴疼痛 3 d。体格检查: 左大腿内侧皮下触及一边界清晰、质地较硬结节, 活动度差, 有压痛。超声检查: 左大腿内侧皮下脂肪层内见一范围 12 mm×6 mm 的低回声结节, 形态不规则, 可见成角改变, 边界清晰锐利, 该处浅筋膜似有中断; CDFI 于结节周边及内部均未探及血流信号 (图 1)。超声提示: 结节性筋膜炎可能。经术后病理确诊 (图 2)。

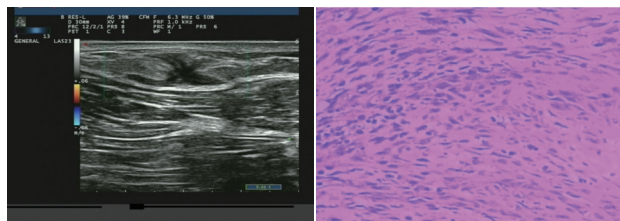


图 1 结节性筋膜炎声像图 图 2 结节性筋膜炎病理图片 (HE 染色, ×200)

讨论: 结节性筋膜炎是一种生长迅速、以反应性成纤维母

细胞增生性为主的自限性疾病。目前该病病因不明, 多与外伤或感染有关, 好发于四肢及躯干, 以前臂屈侧多见, 按病变部位可分为皮下型、筋膜型及肌内型, 临床上以前两者多见。文献^[1]报道筋膜型结节性筋膜炎有特异的声像图特征: 通常发生于软组织层内的单发结节, 无包膜, 结节无明显占位效应, 结节与周围病变筋膜组织相连, 呈角样或星状沿筋膜伸入脂肪小叶间隔, 可有筋膜尾征象, 结节常无血供或少血供。本例患者临床表现为痛性结节, 仔细分析病变发生部位、声像图特征及典型筋膜尾征象, 结合病史及临床症状, 可以做出准确诊断。临床检查中软组织内病变需与脂肪瘤、神经鞘瘤、腹壁子宫内膜异位症鉴别诊断, 以提高诊断准确率。

参考文献

- [1] 马飞儿, 王磊, 李立锋. 结节性筋膜炎超声图像特征分析 [J]. 浙江临床医学, 2016, 18(2): 359-360.

(收稿日期: 2018-05-13)