

超声造影对小肾肿瘤诊断价值的Meta分析

吴江锋 赵安莉 葛丽芳 李云鹏 王正平 王运来

摘要 **目的** 应用Meta分析系统评价超声造影对小肾肿瘤的诊断价值。**方法** 计算机检索Cochrane图书馆、PubMed数据库、Embase、中国知网及万方数据库,搜索超声造影诊断小肾肿瘤的文献。检索时间为建库至2018年5月31日。由两位研究者严格按照纳入、排除标准进行文献筛选及数据提取,对纳入的文献采用QUADAS工具进行质量评价,应用Meta-Disc 1.4和Stata 12.0统计软件进行分析,计算超声造影鉴别诊断小肾肿瘤恶性病变的合并敏感性、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,获得曲线下面积和 Q^* 指数。**结果** 共纳入13篇文献(967个肿块),各文献间未见明显的发表偏倚,有较好的稳定性特征,未见明显异质性。超声造影鉴别诊断小肾肿瘤恶性病变的合并敏感性0.93(95%CI:0.91~0.94),合并特异性0.73(95%CI:0.66~0.79),合并阳性似然比3.30(95%CI:2.63~4.15),合并阴性似然比0.12(95%CI:0.09~0.15),合并诊断比值比31.91(95%CI:21.08~48.31),汇总受试者工作特征曲线下面积0.9309, Q^* 指数0.8661。**结论** 超声造影对小肾肿瘤具有较高的诊断价值,值得临床推广应用。

关键词 超声检查;造影剂;小肾肿瘤;Meta分析

[中图法分类号]R445.1;R692.7

[文献标识码]A

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound for small renal masses: a Meta-analysis

WU Jiangfeng, ZHAO Anli, GE Lifang, LI Yunpeng, WANG Zhengping, WANG Yunlai

Department of Ultrasound, Dongyang People's Hospital, Zhejiang 322100, China

ABSTRACT **Objective** To assess the value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of small renal masses (SRMs) by Meta analysis. **Methods** Related data of Cochrane library, PubMed, Embase, CNKI and Wanfang database was searched during the time from establishment to 31 May 2018. Two researchers screened and extracted documents strictly according to inclusion and exclusion criteria. QUADAS tools were used to evaluate the quality of the included documents. Meta-Disc 1.4 and Stata 12.0 statistical software were used for analysis. The combined sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of malignant lesions of small renal tumors were calculated. The area under the curve and Q^* index were obtained. **Results** A total of 13 articles (967 masses) were included in this study. There was no obvious publication bias, no obvious heterogeneity and good stability among the articles related. The combined sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of malignant small renal masses were 0.93(95%CI:0.91~0.94), 0.73(95%CI:0.66~0.79), 3.30(95%CI:2.63~4.15), 0.12(95%CI:0.09~0.15), 31.91(95%CI:21.08~48.31), respectively. The area under ROC curve and Q^* index were 0.9309 and 0.8661, respectively. **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound is a valuable method in diagnosis of benign and malignant small renal masses, and is worthy of clinical application.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Small renal masses; Meta analysis

小肾肿瘤是指临床上增强图像显示最大径 <4 cm,且符合美国癌症联合委员会临床分期T1a期的肾肿瘤^[1]。欧洲泌尿协会将最大径 <4 cm的肾脏恶性肿瘤称为小肾癌^[2]。小肾癌患者大多无临床症状,随着超声、计算机断层扫描及MRI技术的提高,该类患者的

检出率逐渐上升,提高小肾肿瘤良恶性鉴别诊断的准确率对临床诊治具有重要价值。超声造影利用造影剂增强散射回声,使正常组织与病变部位声阻抗形成鲜明对比,为病变部位的定性诊断提供有价值的信息^[3-4]。本研究运用Meta分析统计方法,对超声造影

鉴别诊断小肾肿瘤良恶性的文献进行综合评价,旨在为临床应用提供循证医学依据。

资料与方法

一、文献检索

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、万方及中国知网数据库,搜索超声造影诊断小肾肿瘤的相关文献,检索时间为建库至2018年5月31日;检索语种为中文和英文,英文检索词包括 contrast-enhanced ultrasound、contrast-enhanced ultrasonography、CEUS、renal mass/tumor/cancer/neoplasm/carcinoma、kidney mass/tumor/cancer/neoplasm/carcinoma,中文检索词包括超声造影、肾肿瘤、肾癌、肾占位、肾脏病变。检索时自由词与主题词相结合,多次预检后确定检索策略,对纳入研究的参考文献进行二次检索。

二、文献纳入标准和排除标准

纳入标准:①研究类型为超声造影鉴别小肾肿瘤良恶性的诊断性试验文献;②研究对象为小肾肿瘤患者;③待评价试验为超声造影,金标准为病理组织学诊断和(或)多种影像学检查综合诊断,临床随访6个月以上;④可从诊断试验结果中提取原始数据,包括真阳性、假阳性、假阴性及真阴性。排除标准:①综述、个案分析、文摘及会议论文;②资料数据不全、有误或重复发表的文章;③以中文及英文以外语种发表的文章。

三、文献筛查与资料提取

由两位研究人员根据纳入及排除标准独立筛选文献,按照已经设计的数据提取表提取相关数据并

核对,如结果不一致时讨论协商解决。提取资料包括:作者、研究类型、发表时间、病例数、真阳性、假阳性、假阴性、真阴性、病灶大小、金标准、语种、国家等。

四、文献质量评价

按照 QUADAS 的 14 条标准评价文献质量^[5],每条标准以“是”、“否”、“不清楚”评价。当所有条目均满足“是”时,文献质量较高,评为 A 级;当 1 条以上为“不清楚”时,文献存在中度偏倚,评价为 B 级;当 1 条以上为“否”时,文献质量较差,评为 C 级。由两名研究者独立完成,结果不一致时协商解决。

五、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 相关性系数,分析各纳入文献间是否存在阈值效应;若存在阈值效应,绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线,获取曲线下面积和 Q^* 指数;若无阈值效应,则进一步判断是否有非阈值效应引起的异质性,并计算统计量 I^2 。若存在非阈值效应的异质性,采用随机效应模型计算合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比;反之,则采用固定效应模型进行 Meta 分析。应用 Stata 12.0 软件绘制 Deeks 图检测发表偏倚性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、文献检索结果

初步检索出 472 篇相关的中英文文献,经逐层筛选后,最终纳入 13 篇^[6-18],共 967 个病灶。纳入文献基本特征见表 1,质量方法学评价见表 2。

表 1 纳入文献基本特征

作者	发表时间 (年)	国家	语种	研究类型	真阳性 (个)	假阳性 (个)	假阴性 (个)	真阴性 (个)	金标准	平均年龄 (岁)	质量等级	病灶大小 (cm)
李维国等 ^[6]	2009	中国	中文	回顾性	34	0	1	1	手术病理	49.00	B	≤4
李春香等 ^[7]	2011	中国	中文	回顾性	54	4	4	10	手术病理	53.00	B	≤4
雷丽等 ^[8]	2012	中国	中文	回顾性	114	7	5	6	手术、穿刺病理	45.10±10.50	B	≤3
赵建华等 ^[9]	2014	中国	中文	回顾性	46	4	1	3	手术病理	46.32±5.21	B	<3
高永艳等 ^[10]	2015	中国	中文	前瞻性	18	2	3	9	手术、穿刺病理、随访	59.10±15.00	C	≤3
阎行健 ^[11]	2016	中国	中文	回顾性	23	1	2	4	手术病理	55.50±12.72	B	≤4
王颖鑫等 ^[12]	2017	中国	中文	回顾性	73	6	11	28	手术病理	55.08±11.78	B	≤3
徐家慧等 ^[13]	2017	中国	中文	前瞻性	24	1	2	9	手术病理、随访	56.30±12.80	C	<3
张岱等 ^[14]	2017	中国	中文	回顾性	74	7	5	9	手术病理	54.91±11.50	B	≤3
王江玥 ^[15]	2018	中国	中文	前瞻性	67	3	4	19	手术病理	49.46±7.32	B	<3
Wei 等 ^[16]	2017	中国	英文	回顾性	87	8	6	17	手术病理	52.80±11.20	B	<4
Oh 等 ^[17]	2014	韩国	英文	回顾性	33	4	5	7	手术病理	61.00	B	≤4
Chen 等 ^[18]	2015	中国	英文	回顾性	73	4	8	17	手术病理	56.60±16.50	B	<3

表2 纳入文献的质量评价

作者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
李维国等 ^[6]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
李春香等 ^[7]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
雷丽等 ^[8]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
赵建华等 ^[9]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
高永艳等 ^[10]	是	是	是	不清楚	是	否	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
阎行健 ^[11]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
王颖鑫等 ^[12]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
徐家慧等 ^[13]	是	是	是	不清楚	是	否	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
张岱等 ^[14]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
王江玥 ^[15]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
Wei等 ^[16]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Oh等 ^[17]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
Chen等 ^[18]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是

1. 病例谱是否包含了各种病例及易混淆的疾病病例; 2. 研究对象的选择标准是否明确; 3. 金标准是否能准确区分有病、无病状态; 4. 金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短; 5. 是否所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验; 6. 是否所有病例无论待评价试验的结果如何, 均接受了相同的金标准试验; 7. 金标准试验是否独立于待评价试验(即待评价试验不包含在金标准中); 8. 待评价试验的操作是否描述的足够清楚且可进行重复; 9. 金标准试验的操作是否描述的足够清楚且可以进行重复; 10. 待评价试验的结果判读是否在不知晓金标准试验结果的情况下进行的; 11. 金标准试验的结果判读是否在不知晓待评价试验结果的情况下进行的; 12. 解释试验结果时所用临床资料是否与实际应用中可获得的临床资料一致; 13. 是否报道了难以解释或中间试验结果; 14. 对退出研究的病例是否进行了解释?

二、异质性分析

SROC 曲线未见典型“肩臂状”分布, 敏感性对数与(1-特异性)对数与的 Spearman 相关性系数为 0.462 ($P=0.112$), 提示无阈值效应。非阈值效应异质性检验结果见表 3。纳入文献之间存在轻度异质性 ($P>0.1$, $I^2<50%$), 采用固定效应模型。

表3 非阈值效应异质性检验结果

不同指标	P值	P值(%)
合并敏感性	0.3462	9.9
合并特异性	0.1322	31.4
合并阳性似然比	0.1098	34.1
合并阴性似然比	0.8778	0
合并诊断比值比	0.9063	0

三、Meta分析结果

采用固定效应模型汇总合并得到超声造影诊断小肾肿瘤的合并敏感性 0.93 (95%CI: 0.91~0.94)、合并特异性 0.73 (95%CI: 0.66~0.79)、合并阳性似然比 3.30 (95%CI: 2.63~4.15)、合并阴性似然比 0.12 (95%CI: 0.09~0.15)、合并诊断比值比 31.91 (95%CI: 21.08~48.31)、SROC 曲线下面积 0.9309、 Q^* 指数 0.8661。见图 1~6。将纳入文献逐一排除, 重新进行各指标合并, 结果未见明显改变, 提示合并效应量较稳定。

四、发表偏倚评价

Deeks 图显示散点分布于回归线两侧, 不存在明显的发表偏倚 ($P=0.87$)。见图 7。

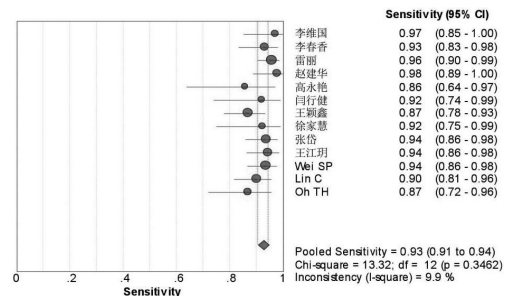


图1 超声造影诊断小肾肿瘤恶性病变的敏感性

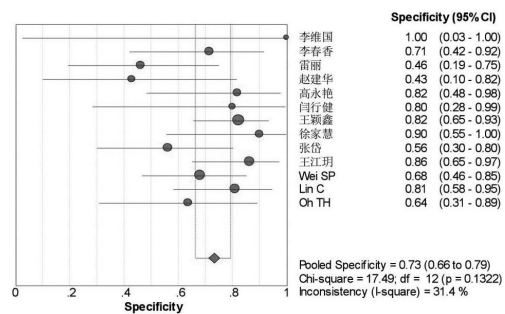


图2 超声造影诊断小肾肿瘤恶性病变的特异性

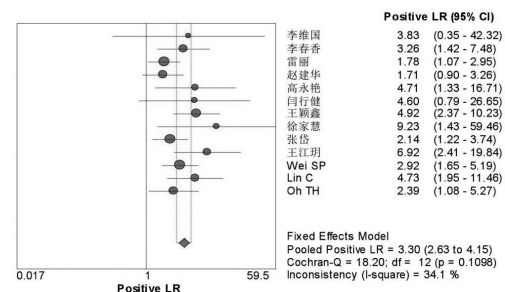


图3 超声造影诊断小肾肿瘤恶性病变的阳性似然比

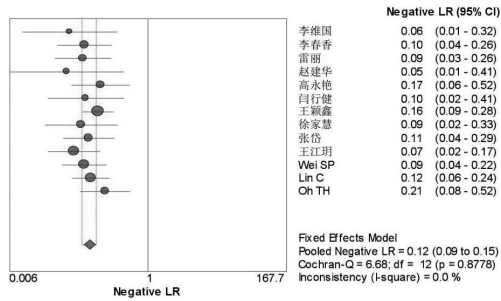


图4 超声造影诊断小肾肿瘤恶性病变的阴性似然比

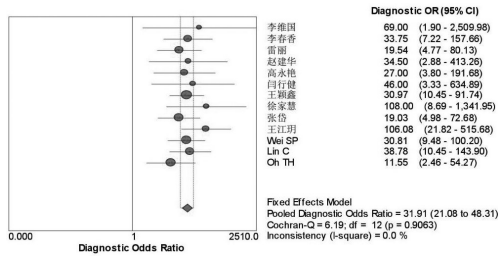


图5 超声造影诊断小肾肿瘤恶性病变的诊断比值比

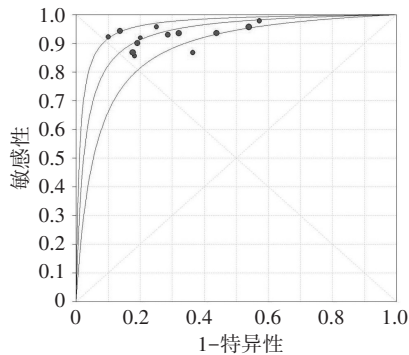


图6 超声造影诊断小肾肿瘤恶性病变的SROC曲线图

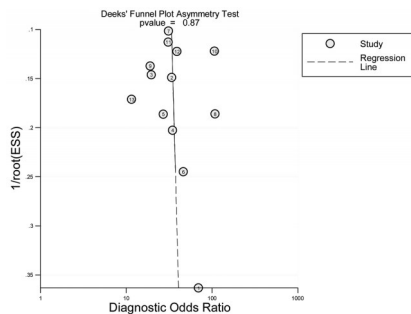


图7 Deeks漏斗图示不存在明显的发表偏倚

讨论

文献^[19]报道直径为3~4 cm的小肾肿瘤约20%为良性,较小病变中良性肿瘤发生率更高,故术前准确诊断小肾肿瘤的性质,可以减少不必要的外科手术。增强CT是鉴别小肾肿瘤良恶性最常用的影像学方法,可以清晰地显示肿块形态、血供、内部结构,与周边组织关系及远处转移等情况。但增强CT具有放射性,对碘造影剂过敏和肾功能不全患者存在禁忌。赵建华

等^[9]和王江玥^[15]对比超声造影与增强CT在诊断直径<3 cm肾肿瘤的研究中发现,增强CT与超声造影对直径<3 cm的肾肿瘤均有较好的诊断能力,能较准确地判断肿瘤良恶性,超声造影诊断准确率相对较高;Wei等^[16]研究则认为超声造影与增强CT在诊断直径<4 cm肾肿瘤的敏感性、特异性及准确率等方面差异均无统计学意义。MRI可明确分辨肾癌的组织成分^[20],对诊断小肾肿瘤有较高的准确率,有研究^[10]表明增强MRI与超声造影诊断小肾癌一致性佳,增强MRI诊断小肾癌的准确率较超声造影高,对于MRI检查受限的患者,超声造影可作为有效的替代影像学检查方法。

本研究Meta分析结果显示,超声造影诊断恶性小肾肿瘤的合并敏感性0.93、合并特异性0.73、合并阳性似然比3.30、合并阴性似然比0.12、合并诊断比值比31.91,表明超声造影对鉴别诊断小肾肿瘤良恶性有较高的准确率;SROC曲线下面积0.9309, Q^* 指数0.8661,表明超声造影具有较高的诊断效能。超声造影诊断小肾肿瘤敏感性较高,这是由于超声造影为血池显像,可以敏感地显示肿瘤病灶内微循环变化,而肾恶性肿瘤在生长过程中会破坏原有血管结构,同时伴有新生血管形成。超声造影的诊断特异性相对较低,可能是由于部分小肾良恶性肿瘤在超声造影图像上有重合,缺乏特异性,如部分脂肪缺乏型错构瘤在增强方式上表现为“高增强”、“快进”,容易误诊为小肾癌^[14]。

本研究入选患者的肿瘤直径均≤4 cm,文献之间异质性小,同质性较好,可信度高。与研究^[21]比较,本研究的合并敏感性、特异性、诊断比值比、SROC曲线下面积均有所降低。分析原因:超声造影在诊断小肾肿瘤时更易受患者肠气、肥胖、病灶位置等因素影响而降低其诊断价值;另外,小肾肿瘤超声造影表现与直径≥4 cm肾肿瘤有较大区别,研究^[22]发现72%直径≤3 cm的肾癌增强方式为完全均质增强,而直径>3 cm的肾癌仅9%表现如此,表明随肿瘤体积增大,其内部更易发生坏死、出血及囊性变;当肿瘤直径为2.1~5.0 cm时,肿块周边环状增强出现率最高,可达66%。

本研究运用QUADAS质量评价法对纳入研究进行偏倚及异质性评价:首先,有2篇纳入文献^[10,13]采用了不同的金标准,除了组织病理学诊断外还包括综合影像学评价和长期随访,可能有多重参照偏倚;其次,本研究所有纳入文献均未提及待评价试验与金标准之间的间隔时间,因此可能存在疾病的进展偏倚;最后,除了Wei等^[16]的研究外,其余研究均未提及金标

准试验实施时病理医师是否已知晓待评价试验结果,若存在知晓情况,可能会高估待评价试验的准确性。

本研究的局限性:①纳入的文献大部分在国内完成,可能存在地区偏倚;②检索策略中虽然使用关键词和手工相结合的检索方式,但仍有可能漏掉部分有价值的文献;③诊断结果易受超声医师操作技巧及经验的影响,且不同仪器可能会对测量结果有一定影响;④纳入文献之间超声造影时相界定及肿瘤诊断标准不一致,可能影响诊断结果;⑤不同病理类型及分化程度的小肾恶性肿瘤超声造影表现有所不同,因纳入文献所提供资料有限,本研究未行进一步讨论。

综上所述,超声造影对小肾肿瘤良恶性鉴别诊断有较高价值,具有无创、无辐射等特点,可在临床推广应用。另基于本研究的局限性,今后的研究需要设计更严谨、更大样本量的试验进一步验证。

参考文献

- [1] Gill IS, Aron M, Gervais DA, et al. Clinical practice. Small renal mass [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(7): 624-634.
- [2] Reddan DN, Raj GV, Polascik TJ. Management of small renal tumors: an overview [J]. *Am J Med*, 2001, 110(7): 558-562.
- [3] Umbreit EC, Shimko MS, Childs MA, et al. Metastatic potential of a renal mass according to original tumour size at presentation [J]. *BJU Int*, 2012, 109(2): 190-194.
- [4] Mazziotti S, Zimbaro F, Pandolfo A, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of renal pseudotumors [J]. *Abdom Imaging*, 2010, 35(2): 241-245.
- [5] 刁骧, Whiting P, Rutjes AW, 等. QUADAS 的制定: 用于系统评价中评价诊断性研究质量的工具 [J]. *中国循证医学杂志*, 2007, 7(4): 296-306.
- [6] 李维国, 朱轶勇, 阮渊, 等. 超声造影在小肾癌诊断中的价值探讨 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2009, 24(1): 32-34, 43.
- [7] 李春香, 姚欣, 李秀英, 等. 超声造影对 ≤4 cm 肾脏良恶性病变的诊断价值 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(9): 520-523.
- [8] 雷丽, 傅宁华, 杨斌, 等. 对比分析超声造影及增强 CT 诊断小肾癌 [J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(4): 760-764.
- [9] 赵建华, 阿力木·吐拉洪, 王晨宇, 等. 超声造影与增强 CT 在诊断小于 3 cm 肾肿瘤中的对比研究 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2014, 6(34): 852-856.
- [10] 高永艳, 姚秀萍, 王黎明, 等. 超声造影和 MRI 诊断小肾癌的对比如 [J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(5): 758-761.
- [11] 闫行健. 超声造影对小肾癌的诊断价值 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [12] 王颖鑫, 高军喜, 曾红春, 等. 超声造影在肾脏小肿瘤良恶性鉴别诊断中的价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2017, 19(3): 170-173.
- [13] 徐家慧, 方开峰, 俞秋雨, 等. 超声造影在小体积肾肿瘤中的诊断价值 [J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(5): 592-594.
- [14] 张岱, 忻晓洁, 张晟, 等. 多模态成像对小肾肿瘤的诊断与不同类型鉴别诊断 [J]. *天津医药*, 2017, 45(8): 872-876.
- [15] 王江玥. 多层螺旋 CT 增强扫描与超声造影对小于 3 cm 的肾肿瘤的诊断价值的对照研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(4): 675-678.
- [16] Wei SP, Xu CL, Zhang Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound for differentiating benign from malignant solid small renal masses: comparison with contrast-enhanced CT [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(8): 2135-2145.
- [17] Oh TH, Lee YH, Seo IY. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound for small renal masses [J]. *Korean J Urol*, 2014, 55(9): 587-592.
- [18] Chen L, Wang L, Diao X, et al. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating small renal carcinoma and angiomyolipoma [J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(4): 252-258.
- [19] Frank I, Blute ML, Chevillat JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size [J]. *J Urol*, 2003, 170(6 Pt 1): 2217-2220.
- [20] Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? [J]. *Radiology*, 2012, 265(2): 468-477.
- [21] 石晓辰, 唐少珊. 超声造影对肾脏肿瘤诊断价值的 Meta 分析 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(1): 41-44.
- [22] Jiang J, Chen Y, Zhou Y, et al. Clear cell renal cell carcinoma: contrast-enhanced ultrasound features relation to tumor size [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(1): 162-167.

(收稿日期: 2018-09-23)

欢迎基金资助课题的论文投稿

为了进一步提高本刊的学术水平,鼓励基金资助课题(国家自然科学基金,国家各部委及省、市、自治区各级基金)的论文投到本刊。本刊决定,将对上述基金课题论文以绿色通道快速发表。请作者投稿时,在文中注明基金名称及编号,并附上基金证书复印件。

欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部