

经直肠超声造影引导下前列腺穿刺对前列腺癌诊断价值的 Meta 分析

孙 茜 孙 嵩

摘要 **目的** 应用 Meta 分析系统评价经直肠超声造影引导下前列腺穿刺对前列腺癌的诊断价值。**方法** 检索 PubMed、CNKI、Cochrane Library 和万方数据库中有关经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的相关文献,检索时间为建库至 2018 年 9 月 3 日。由两名研究人员分别按照纳入、排除标准对文献进行筛选与提取。应用诊断性试验准确性评价工具评价纳入文献的质量,Meta-Disc 1.4 软件计算经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比,分析并进行异质性检验,绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线并计算曲线下面积。**结果** 共纳入 20 篇文献(1997 例研究对象),经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比分别为 0.77(95%CI: 0.74~0.80)、0.81(95%CI: 0.79~0.84)、4.53(95%CI: 3.30~6.22)、0.29(95%CI: 0.24~0.35)及 16.94(95%CI: 10.86~26.43),SROC 曲线下面积为 0.8620, Q^* 指数为 0.7926。**结论** 经直肠超声造影引导下前列腺穿刺对前列腺癌具有较好的诊断价值。

关键词 超声检查;经直肠;造影剂;前列腺癌;诊断;Meta 分析

[中图分类号]R445.1;R737.25

[文献标识码]A

Diagnostic value of transrectal contrast-enhanced ultrasound -guided biopsy for prostate cancer : a Meta-analysis

SUN Qian, SUN Song

Department of Geriatrics Rehabilitation, the First People's Hospital of Lianyungang, Jiangsu 222061, China

ABSTRACT **Objective** To systematically evaluate the diagnostic value of transrectal contrast-enhanced ultrasound -guided biopsy for prostate cancer by Meta-analysis. **Methods** By searching PubMed, CNKI, Cochrane library and Wanfang database from establishment to 3 September 2018, all of the eligible articles were related to diagnosis prostate cancer with transrectal contrast-enhanced ultrasound -guided biopsy. The literature search was conducted by two researchers, and the literature was screened and extracted according to the inclusion and exclusion criteria. The diagnostic test accuracy evaluation tool(QUADAS) was used to evaluate the quality of the included literature. The Meta-Disc 1.4 software was used to calculate the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and diagnostic odds ratio prostate cancer guided by transrectal contrast-enhanced ultrasound. The heterogeneity test was analyzed, the receiver operating characteristic (SROC) curve was plotted and the area under the curve was calculated. **Results** A total of 20 articles, 1997 cases were analyzed in this study. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio of transrectal contrast-enhanced ultrasound -guided biopsy for prostate cancer were 0.77(95%CI: 0.74~0.80), 0.81(95%CI: 0.79~0.84), 4.53(95%CI: 3.30~6.22), 0.29(95%CI: 0.24~0.35), 16.94(95%CI: 10.86~26.43), respectively. The area under the SROC curve and Q^* index were 0.8620 and 0.7926. **Conclusion** Transrectal contrast-enhanced ultrasound -guided biopsy has a good diagnostic value for prostate cancer.

KEY WORDS Ultrasonography, transrectal; Contrast agent; Prostate cancer; Diagnosis; Meta-analysis

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,为男性第 2 大易患癌症,也是男性因癌症死亡的第

5 大原因^[1],其发病率具有显著的地区差异^[2]。我国前列腺癌发病率虽处于世界较低水平,但近年来也呈现

较快上升趋势^[3],早期诊断和治疗对提高患者生存率、改善生活质量均有重要意义。目前,前列腺癌的早期筛查主要依靠直肠指检、前列腺特异性抗原检查、常规超声检查等。近年超声造影技术广泛应用于临床,经直肠超声造影因能清晰显示肿瘤的微血管,被应用于前列腺癌的检测^[4]。本研究应用Meta分析对国内外已发表的相关文献汇总并进行系统评价,旨在探讨经直肠超声造影引导下前列腺穿刺对前列腺癌的诊断价值,以期为临床医师提供循证医学方面的相关参考。

资料与方法

一、文献检索与筛选

检索PubMed、CNKI、Cochrane Library、万方数据库,检索时间为建库至2018年9月3日。英文检索词:Transrectal ultrasound contrast、Ultrasound contrast、CEUS、Ultrasound guided prostate biopsy、Prostate cancer、Prostate neoplasm、Prostate tumour;中文检索词:经直肠超声造影、超声造影、CEUS、前列腺癌、前列腺肿瘤。此外,纳入文章的参考文献同时进行了筛查。

二、文献纳入与排除标准

纳入标准:①公开发表的有关经直肠超声造影引导下前列腺穿刺对前列腺癌诊断价值的研究;②真阳性、假阳性、真阴性及假阴性数据可以直接或间接获得;③以病理检查结果作为诊断金标准。排除标准:①会议报告、综述、病例报道、评论等;②数据不全的研究;③各数据库检索结果中重复的研究;④未将病理检查结果作为金标准的研究;⑤样本量少于40例的研究;⑥非中国科技核心期刊的中文研究。

三、数据提取及质量评价

应用统一的数据收集表,由两名研究者分别进行文献的检索、筛查及数据提取。提取内容为:第一作者、发表年限、国家、样本量、患者平均年龄、真阳性、假阳性、假阴性、真阴性、文章质量、研究类型等信息。若两名研究者存在分歧,则通过协商以达成一致。

应用诊断性试验准确性评价工具(QUADAS)对纳入文章进行质量评估^[5]。包含14项标准,所有标准均以“是”、“不清楚”、“否”进行评价。当研究符合全部14条标准,研究质量等级评定为“A”;当研究出现一条以上标准为“不清楚”,研究质量等级评定为“B”;当研究标准出现“否”时,研究质量等级则评定为“C”。

四、统计学处理

应用Meta-Disc 1.4统计软件,各研究结果间的异质性分析行 χ^2 检验,以 I^2 值进行衡量,若 $I^2 \geq 30\%$,说明异质性较大,采用随机效应模型进行统计学分析;若 $I^2 < 30\%$,说明异质性较小,采用固定效应模型进行统计学分析。计算Spearman相关系数,判断阈值效应存在与否, $P < 0.05$ 为存在阈值效应, $P \geq 0.05$ 为不存在阈值效应。若不存在阈值效应,则对纳入的文献进行Meta回归分析,探究异质性的可能因素,并进行敏感性分析。汇总计算敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及95%CI。绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线,并计算曲线下面积和 Q^* 指数。

结 果

一、文献检索结果与质量评价

初步检索出符合条件的相关文献933篇,其中英文文献593篇,中文文献340篇。严格按照纳入和排除标准,通过阅读文章标题、摘要、全文,最终纳入20篇文献^[6-25],包括15篇中文文献^[6-20]和5篇英文文献^[21-25]。9篇^[6-9, 11-12, 22, 23, 25]文献样本量 ≥ 100 例,11篇^[10, 13-21, 24]文献样本量 < 100 例,总病例数1997例。14篇^[6, 8-9, 12-17, 19, 21-23, 25]为前瞻性研究,6篇^[7, 10-11, 18, 20, 24]为回顾性研究。根据QUADAS评价标准,本研究所纳入的20篇文献中,15篇评定为B级,5篇评定为C级。见表1。

二、异质性分析、Meta分析及敏感性、特异性分析结果

1. 异质性分析:经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的敏感性($I^2=42.2\%$, $P=0.0247$)、特异性($I^2=80.5\%$, $P=0.0000$)、阳性似然比($I^2=82.1\%$, $P=0.0000$)、阴性似然比($I^2=49.9\%$, $P=0.0060$)、诊断比值比($I^2=69.2\%$, $P=0.0000$)均存在异质性,因此采用随机效应模型对所纳入文献进行Meta分析。SROC曲线的散点图为非典型的“肩臂形”结构,敏感性对数与(1-特异性)对数的Spearman相关系数为 -0.395 ($P=0.085$),故所纳入研究不存在阈值效应,异质性的产生主要由非阈值效应产生。本研究对单个因素进一步行回归分析,结果显示研究类型($P=0.6360$)、样本量($P=0.2445$)、仪器及技术($P=0.5567$)均不是构成各研究间异质性的主要来源。对各研究使用的造影剂进行分析:17篇文献^[6-8, 10-22, 25]使用SonoVue,1篇文献^[24]使用Sonazoid,2篇文献^[9, 23]使用的造影剂未描述。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表时间(年)	国家	样本量(例)	年龄(岁)	真阳性(例)	假阳性(例)	假阴性(例)	真阴性(例)	研究类型	质量分级
杨敬春 ^[6]	2015	中国	115	70.1±7.6	41	9	22	43	前瞻性研究	B
赵华为 ^[7]	2017	中国	132	66.2±4.5	43	17	14	58	回顾性研究	B
朱云开 ^[8]	2014	中国	151	68.8±8.0	47	45	14	45	前瞻性研究	B
洪辉 ^[9]	2016	中国	150	68.97±7.44	41	29	16	64	前瞻性研究	C
朱连华 ^[10]	2018	中国	72	65.50±10.22	18	6	3	45	回顾性研究	B
王超 ^[11]	2014	中国	128	71.9	46	8	10	64	回顾性研究	B
张敏 ^[12]	2018	中国	104	68.0	48	11	6	39	前瞻性研究	B
赵丽霞 ^[13]	2013	中国	75	65.1	17	12	6	40	回顾性研究	B
杨磊 ^[14]	2015	中国	45	68.53±7.94	14	5	2	24	前瞻性研究	B
谢少伟 ^[15]	2011	中国	56	67.4±8.9	7	11	4	34	前瞻性研究	B
孙琰 ^[16]	2011	中国	59	63.9±8.2	19	7	3	30	前瞻性研究	C
查月琴 ^[17]	2010	中国	60	71.0	21	1	2	36	前瞻性研究	B
何毅 ^[18]	2014	中国	95	72.3±7.1	22	5	3	65	回顾性研究	C
李小鹏 ^[19]	2015	中国	98	63±9	40	4	6	48	前瞻性研究	B
王小林 ^[20]	2012	中国	48	70.3	24	5	6	13	回顾性研究	C
Dyul JD ^[21]	2015	韩国	42	62.7±10.0	8	5	5	24	前瞻性研究	B
Xie SW ^[22]	2018	中国	228	68.0	65	13	24	126	前瞻性研究	B
Yang JC ^[23]	2008	中国	115	70.0	41	9	22	43	前瞻性研究	B
Uemura H ^[24]	2013	日本	71	65.7	15	7	8	41	回顾性研究	C
Chang Y ^[25]	2018	中国	153	70.1±7.6	71	6	19	57	前瞻性研究	B

2.Meta分析:经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比分别为 0.77 (95%CI: 0.74~0.80)、0.81 (95%CI: 0.79~0.84)、4.53 (95%CI: 3.30~6.22)、0.29 (5%CI: 0.24~0.35)、16.94 (95%CI: 10.86~26.43),见图1~5。SROC曲线下面积为0.8620, Q^* 指数为0.7926,见图6。

3.敏感性、特异性分析:剔除敏感性<0.65的文献[15,21],合并后敏感性为0.77,特异性为0.82;剔除特异性<0.65的文献[8],合并后敏感性为0.77,特异性为0.84。

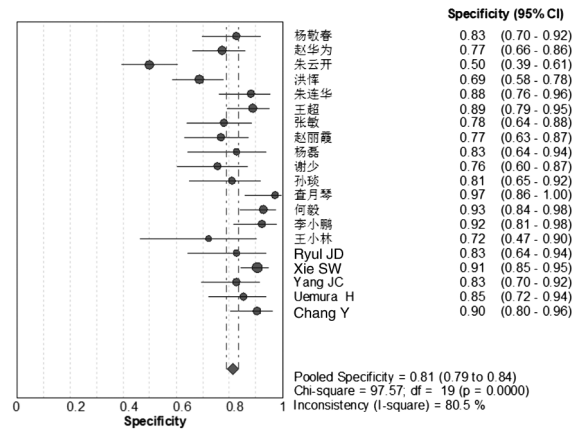


图2 经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的特异性分析图

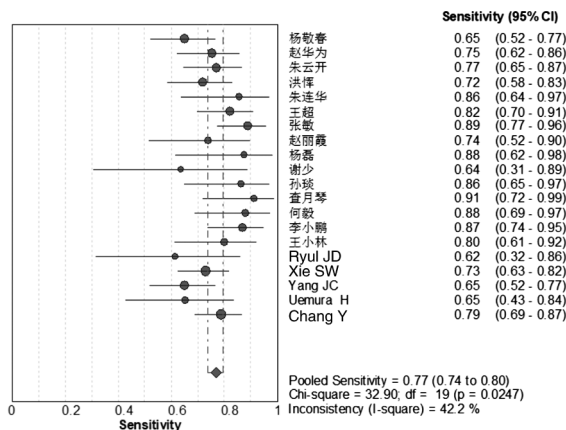


图1 经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的敏感性分析图

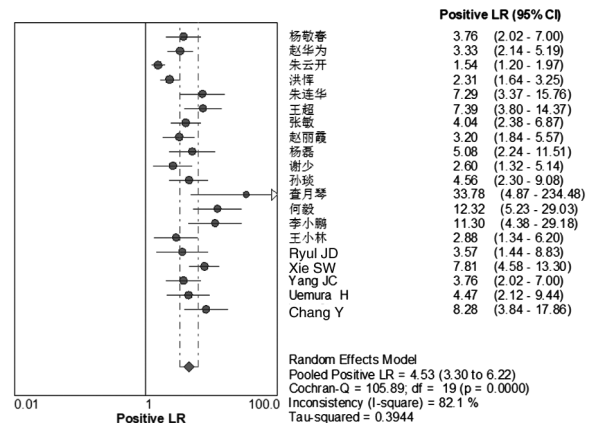


图3 经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的阳性似然比分析图

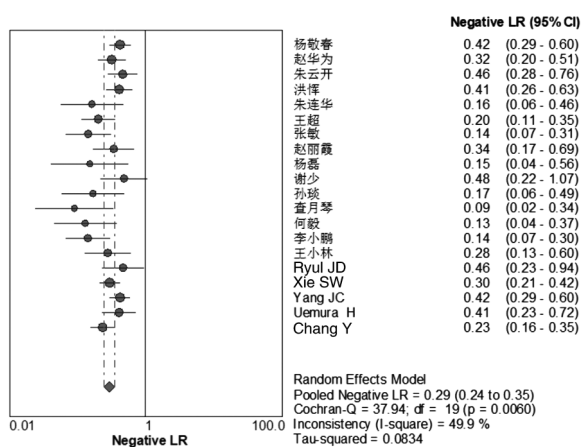


图4 经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的阴性似然比分析图

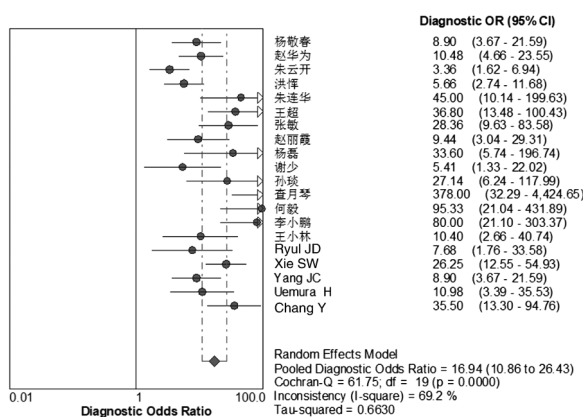


图5 经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的诊断比值比分析图

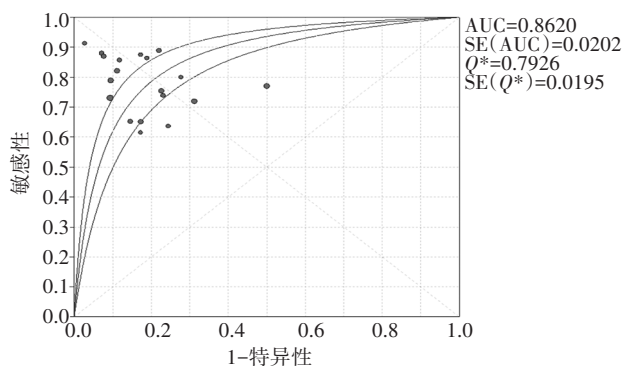


图6 经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌的SROC曲线图

讨论

早期筛查诊断可降低前列腺癌约 1/3 病死率^[26]。自 Hodge 等^[27]提出经直肠超声引导下前列腺 6 点系统穿刺法以来,该方法一度成为前列腺穿刺活检常用方法。然而研究^[28-29]表明过多穿刺针数(>12 针)并不能提高前列腺癌穿刺阳性率,反而增加了并发症发生的可能。超声造影技术应用造影剂使用后散射回声增

强的特点,加强超声诊断的分辨力、敏感性和特异性,逐渐被应用于前列腺癌靶向穿刺。目前已有较多研究采用经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌,但其结果存在一定差异性,本研究采用 Meta 分析对前期已发表的文献进行了评价,旨在探讨其诊断价值,以期对临床提供更加可靠的循证医学证据。

本研究共纳入文献 20 篇,包括 15 篇中文文献和 5 篇英文文献,共 1997 例研究对象。结果显示经直肠超声造影引导下前列腺穿刺对前列腺癌的诊断敏感性和特异性分别为 77% 和 81%,存在一定的漏诊率(23%)和误诊率(19%);阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比分别为 4.53、0.29、16.94, SROC 曲线下面积为 0.8602, Q^* 指数为 0.7926,提示经直肠超声造影引导下前列腺穿刺对前列腺癌的诊断效能较好。由敏感性、特异性分析可知,剔除敏感性和特异性相差过大的文献后,合并所得敏感性、特异性与剔除文献前变化不大,提示所选文献具有较好的稳定性,由此证实经直肠超声造影引导下前列腺穿刺是准确诊断前列腺癌的有效手段。

本研究的结果具有一定的异质性,但异质性检验提示不存在阈值效应,异质性可能主要由非阈值效应产生。笔者对文献类型(前瞻性或回顾性)、样本量(<100 例或 ≥100 例)、仪器及技术(Philips iU 22、CPS 或 GE Logiq E 9)分别进行了单因素回归分析,结果发现以上因素均不是本研究的主要异质性来源。通过分析发现,本研究所纳入文献使用的造影剂并不完全一致,推测造影剂可能是产生异质性的来源之一。此外,各文献间出现异质性还可能有以下原因:①经直肠超声造影诊断的结果与操作者水平紧密相关,对结果判读存在一定差异;②不同研究对象的前列腺癌病变种类存在差异;③各文献研究对象的纳入和排除标准不完全一致;④各文献的研究方案和设计方法不统一;⑤各文献年限跨度较大,在此期间超声造影技术不断发展,可能导致一定差异性。

本研究存在一定局限性:①各文献间存在异质性;②纳入文献仅包含中文和英文公开发表的文章,对于其他尚未发表见刊的文献及其他语种文献未能录入,存在语种的选择性偏倚;③纳入文献仅包含中国、韩国、日本的研究,未纳入其他人种研究的文献,存在人种偏倚;④纳入文献数量较少,且部分文献的样本量较少;⑤回顾性文献偏多,部分文献质量评价等级偏低,降低了文献质量。在今后的研究里,需要通过大样本高质量的试验以获得更加可靠的证据。

综上所述,经直肠超声造影引导下前列腺穿刺诊断前列腺癌具有较高的敏感性和特异性,值得临床广泛开展和应用。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Parkin DM. Global cancer statistics [J]. Lancet Oncol, 2001, 2(9): 533-543.
- [3] Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group [J]. Int J Cancer, 2016, 138(6): 1388-1400.
- [4] Postema AW, Frinking PJA, Smeenge M, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound parametric imaging for the detection of prostate cancer[J]. BJU Int, 2016, 117(4): 598-603.
- [5] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, 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, 10(3): 25.
- [6] 杨敬春,常莹,王萍.多模态经直肠超声检查在前列腺穿刺活检中的临床应用[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(1):50-55.
- [7] 赵华为,张立东,王玉杰,等.超声造影和磁共振增强在前列腺癌诊断中的价值分析[J].新疆医科大学学报,2017,40(4):447-451.
- [8] 朱云开,陈亚青,蒋珺,等.经直肠超声造影靶向穿刺在前列腺癌检测中的作用:与系统穿刺方案的对比研究[J].中华超声影像学杂志,2014,23(11):970-974.
- [9] 洪辉,陈军.经直肠超声造影辅助前列腺穿刺活检与前列腺系统穿刺活检在前列腺癌诊断中的比较研究[J].中国性科学,2016,25(4):24-26.
- [10] 朱连华,郭燕丽,陈萍,等.经直肠超声造影在鉴别诊断前列腺良恶性病灶中的应用价值[J].中华医学超声杂志(电子版),2018,15(3):78-83.
- [11] 王超,余泉峰,徐勇,等.经直肠超声造影诊断前列腺癌的临床分析[J].天津医科大学学报,2014,20(5):375-378.
- [12] 张敏,刘明辉.经直肠超声造影诊断前列腺癌的临床价值[J].中南大学学报(医学版),2018,43(8):882-885.
- [13] 赵丽霞,吴蓉,徐光,等.超声造影与磁共振动态增强成像对前列腺癌的诊断价值比较[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,6(21): 9453-9457.
- [14] 杨磊,宋涛,曾红春,等.经直肠超声造影联合能量多普勒成像对前列腺癌的诊断价值[J].临床超声医学杂志,2015,17(3):177-180.
- [15] 谢少伟,李凤华,李红丽,等.超声造影导向活检在常规超声检查阴性前列腺癌的应用价值[J].中国医学影像技术,2011,27(11): 2299-2302.
- [16] 孙琰,唐波,孔艳鹏,等.超声微泡造影对前列腺癌的诊断价值研究[J].昆明医科大学学报,2011,32(4):48-52.
- [17] 查月琴,沈卫东,林和平,等.超声造影诊断前列腺良恶性病变的价值[J].中华超声影像学杂志,2010,19(1):32-35.
- [18] 何毅,张齐梅.超声造影辅助穿刺活检对前列腺癌的诊断价值[J].实用医院临床杂志,2014,11(4):152-154.
- [19] 李小鹏,何鑫,姜珏,等.经直肠超声造影在前列腺癌诊断中的应用[J].现代泌尿外科杂志,2015,20(3):156-158.
- [20] 王小林,丁炎,周锋盛,等.经直肠超声造影和磁共振成像诊断前列腺癌的临床价值比较[J].临床泌尿外科杂志,2012,27(1):72-74.
- [21] Ryul JD, Chul JD, Taik OY, et al. Repeat targeted prostate biopsy under guidance of multiparametric MRI-correlated real-time contrast-enhanced ultrasound for patients with previous negative biopsy and elevated prostate-specific antigen: a prospective study [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130671.
- [22] Xie SW, Dong BJ, Xia JG, et al. The utility and limitations of contrast-enhanced transrectal ultrasound scanning for the detection of prostate cancer in different area of prostate [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2018, 70(3): 281-290.
- [23] Yang JC, Tang J, Li J, et al. Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels [J]. Acad Radiol, 2008, 15(10): 1291-1297.
- [24] Uemura H, Sano F, Nomiya A, et al. Usefulness of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in imaging and detection of prostate cancer: phase II multicenter clinical trial [J]. World J Urol, 2013, 31(5): 1123-1128.
- [25] Chang Y, Yang J, Hong H, et al. The value of contrast-enhanced ultrasonography combined with real-time strain elastography in the early diagnosis of prostate cancer [J]. Aging Dis, 2018, 9(3): 480-488.
- [26] Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria [J]. Urology, 2001, 58(3): 417-424.
- [27] Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate [J]. J Urol, 1989, 142(1): 66-70.
- [28] Irani J, Blanchet P, Salomon L, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial [J]. J Urol, 2013, 190(1): 77-83.
- [29] Jiang J, Chen Y, Zhu Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for the detection and characterization of prostate cancer: correlation with microvessel density and gleason score [J]. Clin Radiol, 2011, 66(8): 732-737.

(收稿日期:2018-10-29)