

超声造影诊断前列腺癌的 Meta 分析

梁丹艳 刘倩 吴国柱 关俊辉 红华

摘要 **目的** 应用 Meta 分析系统评价超声造影对前列腺癌的诊断价值。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、中国知网、维普、万方及 PubMed 数据库,收集超声造影诊断前列腺癌的文獻,检索时间为 1985 年 1 月 1 日至 2018 年 10 月 31 日。由两位研究者按照纳入和排除标准独立筛选文獻,对所有纳入的文獻采用 QUADAS 工具进行质量评估。绘制汇总受试者工作特征(sROC)曲线分析超声造影对前列腺癌的总體诊断效能;不同人群年龄、前列腺特异性抗原(PSA)水平、样本量及文獻质量对诊断效能的影响采用亚组分析。**结果** 共纳入 27 篇文獻(3106 个病灶),各文獻之间存在异质性,未见明显发表偏倚。超声造影诊断前列腺癌的合并敏感性 0.78(95%CI:0.74~0.82),合并特异性 0.78(95%CI:0.72~0.83),合并阳性似然比 3.5(95%CI:2.70~4.50),合并阴性似然比 0.28(95%CI:0.22~0.35),合并诊断比值比 13(95%CI:8.00~19.00)。sROC 曲线下面积 0.85(95%CI:0.81~0.87)。亚组分析显示,<70 岁人群及样本量≥50 例的文獻诊断敏感性分别为 0.79 和 0.80, PSA≥10 ng/ml 及 B 类文獻的诊断敏感性和特异性分别为 0.82、0.79 和 0.81、0.79。**结论** Meta 分析显示超声造影对前列腺癌有较高的诊断价值。

关键词 超声检查;造影剂;前列腺肿瘤,恶性;Meta 分析
[中图法分类号]R445.1;R737.25 [文獻标识码]A

Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of prostate cancer: a Meta-analysis

LIANG Danyan, LIU Qian, WU Guozhu, GUAN Junhui, HONG hua
Department of Ultrasound, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

ABSTRACT Objective To evaluate the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for prostate cancer with Meta-analysis. **Methods** Data of clinical researches on the diagnosis of PCa using CEUS, from January 1985 to October 2018, was collected from CNKI, VIP Database, Wanfang Database, PubMed and Cochrane Library. The two researchers independently screened the documents according to the inclusion and exclusion criteria, and used QUADAS tool to evaluate the quality of all the included documents. The working characteristics (sROC) curves of subjects to analyze the overall diagnostic efficiency of contrast-enhanced ultrasound for prostate cancer. The influence of age, prostate specific antigen level, sample size and literature quality of different populations on diagnostic efficiency was analyzed by subgroup analysis. **Results** A total of 27 articles (3106 lesions) were included. There was heterogeneity among the articles, but no obvious publication bias was found. The overall sensitivity of CEUS in the diagnosis of prostate cancer was 0.78 (95%CI: 0.74~0.82), the overall specificity was 0.78 (95% CI: 0.72~0.83), the overall positive likelihood ratio and the overall negative likelihood ratio were 3.5 (95%CI: 2.70~4.50) and 0.28 (95%CI: 0.22~0.35), the overall diagnostic odds ratios was 13 (95%CI: 8.00~19.00). The area under the sROC curve was 0.85 (95% CI: 0.81~0.87). Subgroup analysis showed that researches for the population of age under 70-year-old, with prostate specific antigen≥10 ng/ml and sample ≥50 cases had higher sensitivity and specificity. **Conclusion** Meta analysis shows CEUS had advantage in prostate cancer diagnosis.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Prostate tumor, malignant; Meta analysis

前列腺癌是发生在前列腺上皮的恶性肿瘤,其发病隐匿,缺乏典型临床表现,许多患者确诊时已为晚期,常伴有骨转移^[1]。因此,对前列腺癌的早期诊断及

治疗是临床工作的重点研究领域。目前前列腺癌的常用影像学检查方法包括:CT、MRI、经直肠超声、同位素全身骨扫描等。前列腺癌的浸润程度在 CT 横断面

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2015MS08141)

作者单位:010017 呼和浩特市,内蒙古自治区人民医院超声科

通讯作者:红华, Email:6622306hong@163.com

图像中可以得到较好显示, MRI 检查可以很好地显示前列腺解剖结构和相邻组织关系, 同位素全身骨扫描最常用于检查前列腺癌骨转移病灶。肿瘤微血管是肿瘤快速生长的物质和形态学基础^[2-3], 超声造影可显示细微组织的血流灌注状态, 增加图像的对比分辨力。目前, 许多研究评估了超声造影诊断前列腺癌的价值, 但其结果并不相同。本研究收集国内外相关文献, 应用 Meta 分析进行系统评价, 为前列腺癌的临床诊断提供参考。

资料与方法

一、文献检索

计算机检索 Cochrane 图书馆、中国知网、维普、万方及 PubMed 数据库, 收集超声造影诊断前列腺癌的文献。检索时间为 1985 年 1 月 1 日至 2018 年 10 月 31 日, 检索语种为中文和英文, 采用主题词(“超声造影”、“微泡”等)结合自由词(“前列腺癌”、“前列腺肿瘤”、“前列腺良恶性病变”、“前列腺恶性疾病”等)进行检索, 英文检索词为“prostate cancer”、“prostate nodules”、“prostate tumor”、“prostate malignancy”、contrast-enhanced ultrasonography”、“CEUS”。

二、文献纳入标准和排除标准

纳入标准: ①1985 年 1 月至 2018 年 10 月间公开发表的关于超声造影对前列腺癌诊断准确性的相关临床研究; ②所有入组患者均行超声造影检查; ③“金标准”为穿刺活检或术后病理组织学检查; ④纳入文献的临床资料完整, 包括真阳性、假阳性、假阴性、真阴性。排除标准: ①会议论文、综述、讲座和述评; ②数据资料有误或数据不完整的文献; ③无明确“金标准”或病例组患者未经“金标准”证实的文献。

三、文献质量评价

由两位研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献。首先阅读文献题目和摘要, 对可能符合标准的文献全文阅读, 进一步明确该文献是否符合纳入标准。在交叉核对检查后, 提取文献信息, 包括: 题目、作者、发表时间、文献来源、样本量、真阳性、假阳性、真阴性、假阴性。对所纳入的文献采用 QUADAS 工具进行质量评估^[4], 按“是”、“否”及“不清楚”进行质量评价, “是”为满足此条标准, “否”为不满足或未提及, 部分满足或从文献中无法得到足够信息为“不清楚。当 QUADAS 评价条目均为“是”时判定为 A 级; 当≥1 条的 QUADAS 评价条目为“不清楚”时, 判定为 B 级; 当≥1 条的 QUADAS 评价条目为“否”时, 判定为 C 级。

四、统计学处理

应用 Stata 13.0 统计软件, 绘制森林图判断纳入研究是否存在异质性, 绘制汇总受试者工作特征 (sROC) 曲线, 分析超声造影对前列腺癌的总诊断价值, 通过 Q 检验及 I² 值分析纳入文献的异质性, 当 I²>25% 时, 采用随机效应模型分析纳入文献的合并敏感性和合并特异性, 否则采用固定效应模型。通过亚组分析研究对象的年龄、前列腺特异性抗原 (PSA) 水平、文献样本量及文献质量对诊断性能异质性的影响。应用 Stata 12.0 软件绘制漏斗图分析文献是否存在发表偏倚。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、纳入文献的基本特征

按检索策略检出相关中英文文献共 841 篇, 最终纳入 27 篇文献 (共 3106 个病灶)^[5-31], 其中中文文献 19 篇, 英文文献 8 篇, 16 篇文献质量评价为 B 级, 11 篇评价为 C 级。纳入文献的基本特征见表 1。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表时间(年)	平均年龄(岁)	PSA(ng/ml)	真阳性(例)	假阳性(例)	假阴性(例)	真阴性(例)	总例数	文献质量
朱连华 ^[5]	2018	65.5	>10.0	18	6	3	61	88	B
陆殿元 ^[6]	2018	72.4	32.6	96	32	22	36	186	B
赵华为 ^[7]	2017	66.2	18.5	43	17	14	58	132	C
王维策 ^[8]	2017	62.2	2.8~97.0	27	4	3	32	66	B
谭伟 ^[9]	2017	70.3	4.0~10.0	38	17	17	48	120	C
范小晶 ^[10]	2017	65.8	4.0~10.0	19	4	9	2	34	C
Gao ^[11]	2016	64.0	88.4	28	5	4	9	46	B
杨敬春 ^[12]	2015	70.1	4.0~10.0	41	9	22	43	115	C
吴猛 ^[13]	2015	65.7	≥4.0	40	16	15	26	97	B
迪力亚尔·吐尔洪 ^[14]	2015	69.9	21.0	13	11	7	32	63	B
李小鹏 ^[15]	2015	63.0	7.8	40	6	4	48	98	B
Jang ^[16]	2015	62.7	9.8	15	17	3	7	42	C
周华玲 ^[17]	2014	67.4	≥4.0	50	10	12	45	117	C
张帆 ^[18]	2014	71.0	22.5	78	21	21	93	213	C
王超 ^[19]	2014	71.9	<10.0	46	8	10	64	128	B

PSA: 前列腺特异性抗原

续表1

第一作者	发表时间(年)	平均年龄(岁)	PSA(ng/ml)	真阳性(例)	假阳性(例)	假阴性(例)	真阴性(例)	总例数	文献质量
常小峰 ^[20]	2014	71.0	37.2	42	11	6	36	95	B
赵丽霞 ^[21]	2013	65.1	18.4	17	12	6	40	75	B
李慎义 ^[22]	2013	68.1	-	27	5	3	35	70	B
Zhao ^[23]	2013	72.7	<10.0	23	5	6	31	65	B
王小林 ^[24]	2012	70.3	>10.0	24	5	6	13	48	C
Xie ^[25]	2012	68.5	22.1	63	34	10	43	150	B
孙琰 ^[26]	2011	63.9	>4.0	15	7	3	34	59	C
查月琴 ^[27]	2010	71.0	26.9	21	1	2	36	60	B
Yang ^[28]	2008	70.0	4.0~378.0	41	9	43	22	115	B
Yi ^[29]	2006	62.0	7.5	30	58	14	282	384	C
Pelzer ^[30]	2005	60.7	6.2	66	38	39	237	380	C
Halpern ^[31]	2001	64.0	4.0~23.0	15	20	5	20	60	B

PSA:前列腺特异性抗原

二、Meta分析结果

超声造影诊断前列腺癌的敏感性、特异性的 Q 值分别为 93.40、164.81 ($P < 0.05$), 表明研究之间存在异质性, 采用随机效应模型合并效应值。见图 1。超声造影诊断前列腺癌的合并敏感性 0.78 (95% CI : 0.74~0.82), 合并特异性 0.78 (95% CI : 0.72~0.83), 合并阳性似然比 3.5 (95% CI : 2.70~4.50), 合并阴性似然比 0.28 (95% CI : 0.22~0.35), 合并诊断比值比 13 (95% CI : 8.00~19.00), sROC 曲线下面积 0.85 (95% CI : 0.81~0.87)。见图 2。

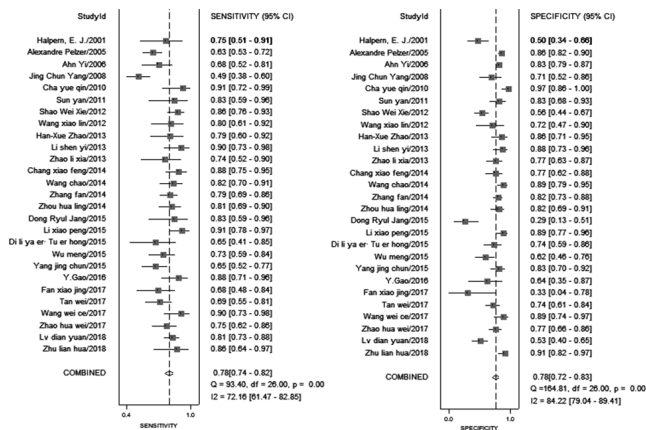


图1 超声造影诊断前列腺癌的森林图

三、发表偏倚分析

漏斗图分析显示, 散点均匀分布于回归线两侧, 纳入文献未见发表偏倚 ($P = 0.71$)。见图 3。

四、亚组分析

纳入文献样本的年龄、PSA水平、例数及文献质量均是影响文献异质性的原因。年龄 < 70 岁的人群诊断敏感性较高; 排除 7 篇文献^[8, 13, 17, 22, 26, 28, 31] 未报告明确的 PSA 水平, 余 PSA ≥ 10 ng/ml 的文献较 PSA < 10 ng/ml 的文献有较高的诊断敏感性和特异性; 样本量 ≥ 50 例的文献诊断敏感性高于样本量 < 50 例的文献; 文献质量为 B 级的文献合并敏感性和合并特异性均高于质量为 C 级的文献。见表 2。

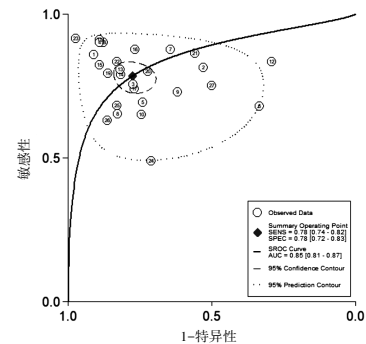


图2 超声造影诊断前列腺癌的sROC曲线图

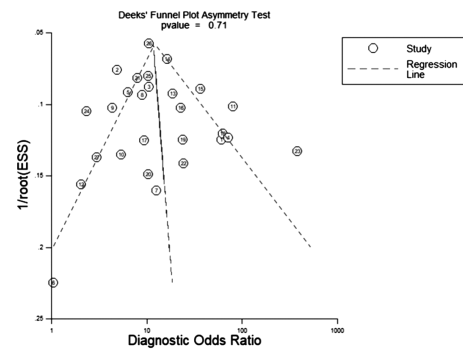


图3 超声造影诊断前列腺癌的漏斗图

表2 不同亚组分析结果

亚组	文献数量(篇)	敏感性(95%CI)	P 值	特异性(95%CI)	P 值
年龄					
≥ 70 岁	10	0.77(0.74~0.83)	<0.01	0.80(0.72~0.89)	0.05
<70岁	17	0.79(0.74~0.84)		0.76(0.68~0.83)	
PSA水平					
≥ 10 ng/ml	11	0.82(0.78~0.86)	<0.01	0.79(0.69~0.88)	0.04
<10 ng/ml	9	0.73(0.67~0.79)		0.77(0.68~0.86)	
样本量					
<50例	24	0.78(0.74~0.83)	<0.01	0.80(0.75~0.85)	0.17
≥ 50 例	3	0.80(0.69~0.91)		0.50(0.29~0.71)	
文献质量					
B级	16	0.81(0.77~0.86)	<0.01	0.79(0.72~0.86)	0.03
C级	11	0.74(0.67~0.80)		0.76(0.67~0.85)	

讨 论

超声造影是通过微泡造影剂增加组织与血管的声阻抗差以提高界面反射率,使前列腺内微小血管显像,并可显示病灶内部和周边组织的血流分布。前列腺癌的超声造影表现与其生长特征及癌组织内的微血管变化有密切关系。前列腺癌的好发部位为前列腺周围区带,并具有向前列腺包膜生长的特性,前列腺组织癌变时正常腺体结构消失、细胞密度及微血管密度增加^[32],而超声造影能检出直径 $<100\ \mu\text{m}$ 血管内的血流信号,提高了检测前列腺癌病灶内细小血流的敏感性,能实时显示微血管的灌注情况,从而更清晰地显示病灶内部和周边组织的血流分布程度、范围及形态,有效显示细小和低速血流信号且不受伪像影响,提高了前列腺癌的检出率。

本研究对超声造影诊断前列腺癌的相关文献进行了 Meta 分析,共纳入 27 篇文献,其中中文文献 19 篇,英文文献 8 篇,共 3106 个病灶。本研究结果发现超声造影对前列腺癌有较高的诊断价值,sROC 曲线面积为 0.85,合并敏感性与合并特异性均为 0.78,合并阳性似然比 3.5,合并阴性似然比 0.28,说明超声造影诊断价值较高。本研究超声造影诊断前列腺癌的合并诊断比值比达 13,提示超声造影诊断前列腺癌有较高的稳定性。超声造影可以动态观察前列腺组织的血流灌注特征,并可观测到前列腺肿瘤的病变区域与正常组织有一定分界,前列腺肿瘤血管被增强后,前列腺癌的检出率随之提高。由于前列腺良恶性病灶的血管生成不同,致超声造影剂微泡灌注不同,其增强模式也存在差异,结节性前列腺增生超声造影表现为多数结节内部呈均匀性等增强而周边呈环状高增强;非结节性前列腺增生外腺造影剂开始增强较晚,而内腺增强较早,完全廓清时间外腺早,内腺廓清时间晚;快速高增强以结节性前列腺癌多见,弥漫性快速非均匀增强以弥漫性前列腺癌多见。

本研究 Meta 分析发现,异质性与研究人群的年龄、样本量及文献质量均有关。超声造影诊断年龄 <70 岁人群前列腺癌的敏感性较高(0.79)。PSA 是一种由前列腺腺泡和导管上皮细胞合成的丝氨酸蛋白酶,正常人体血液中的 PSA 水平较低,但随着前列腺组织的破坏,前列腺屏障破坏,PSA 释放入血。研究^[33]表明 PSA 水平随着前列腺癌恶变程度增加,同时肿瘤新生血管的增加使超声造影显像更加明显,故较高的 PSA 水平

诊断敏感性和特异性较好(0.82 和 0.79)。高质量的文献有较高的诊断敏感性和特异性(0.81 和 0.79),大样本的文献敏感性较高(0.80),证实了超声造影在诊断前列腺癌方面有较高价值。此外,由于前列腺癌的好发部位、前列腺动脉、静脉分布及前列腺癌组织内微血管密度、微血管结构、微血管几何形态及分布的特征可能造成前列腺癌超声造影表现差异,且前列腺癌大多存在结构异常,其新生血管也存在不同程度的结构及分布异常,如形成动静脉瘘、动静脉畸形等,部分病灶表现为非典型增强模式。另外,当前列腺癌病灶微小时,尚未形成新血管网,超声造影可能漏诊。

本研究的局限性:由于 Meta 分析属于观察性研究,虽然本研究在文献收集和筛选过程中尽可能控制误差,减小偏倚,未发现纳入的文献存在发表偏倚,但由于纳入文献各自的局限性,也必然存在偏倚。各研究者使用的超声仪器性能,如厂家、仪器型号及探头频率等均存在一定的差异。另外,由于研究者来自不同水平的医疗机构,技术水平之间也存在差异。本研究纳入的文献均以超声造影模式判断是否为前列腺癌,对医师的主观评价依赖性较大。随着技术的发展,今后可绘制时间-强度曲线,采用客观峰值强度、达峰时间、上升时间、平均渡越时间、曲线下面积、上升支斜率等指标进行评价。

综上所述,超声造影在诊断前列腺癌中有较好的应用价值,但仍需通过扩大样本量、前瞻性研究、制定操作规范与指南、减少研究者间的差异来提高超声造影对前列腺癌的诊断准确性。

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] Saroufim A, Messai Y, Hasmim M, et al. Tumoral CD105 is a novel independent prognostic marker for prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2014, 110(7): 1778-1784.
- [3] Muhammadnejad S, Muhammadnejad A, Haddadi M, et al. Correlation of microvessel density with nuclear pleomorphism, mitotic count and vascular invasion in breast and prostate cancers at preclinical and clinical levels[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 63-68.
- [4] Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, 等. QUADAS 评价:一种用于诊断性研究的质量评价工具(修订版)[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 6(7): 531-536.

- [5] 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):233-238.
- [6] 陆殿元,沈理,蔡建荣,等.超声造影对于不同PSA含量前列腺癌诊断的临床价值[J].中华男科学杂志,2018,24(1):50-54.
- [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] 王维策,简国登,敖颖,等.经直肠超声造影在前列腺癌诊断价值[J].现代医用影像学,2017,26(4):910-912.
- [9] 谭伟,丁艳,李霞,等.超声造影剂微血管灌注和MRI联合应用在前列腺癌(PSA灰区)诊断中的价值[J].现代肿瘤医学,2017,25(20):3316-3319.
- [10] 范小晶,吴明晓,刘媛,等.联合经直肠实时超声弹性成像与超声造影在前列腺癌诊断中的应用价值[J].当代医学,2017,23(18):45-47.
- [11] Gao Y, Liao XH, Lu L, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of diffuse prostate cancer [J]. Clin Radiol, 2016, 71(3):258-264.
- [12] 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.
- [13] 吴猛,吴蓉,吴剑,等.超声造影和经直肠实时组织超声弹性成像及磁共振成像对前列腺癌诊断价值研究[J].中国全科医学,2015,18(18):2228-2232,2236.
- [14] 迪力亚尔·吐尔洪,哈木拉提·吐送,阿斯木江·阿不拉,等.经直肠超声、超声造影与磁共振动态增强成像在前列腺癌诊断中临床价值比较[J].肿瘤防治研究,2015,42(9):915-919.
- [15] 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,2015,6(3):156-158.
- [16] Jang DR, Jung DC, Oh YT, 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.
- [17] 周华玲,王倩,唐潮浪,等.经直肠超声弹性成像和超声造影在前列腺癌诊断中的应用价值[J].临床超声医学杂志,2014,16(7):447-550.
- [18] 张帆,汪维,黄海锋,等.经直肠超声造影与经直肠常规超声诊断前列腺癌的比较研究[J].临床泌尿外科杂志,2014,29(9):757-760.
- [19] 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.
- [20] 常小峰,汪维,张帆,等.经直肠实时组织弹性成像联合超声造影在诊断前列腺良恶性疾病中的应用价值[J].临床泌尿外科杂志,2014,29(8):661-665.
- [21] 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),2013,7(21):9453-9457.
- [22] 李慎义,陈莉,杨智利,等.探讨CEUS联合应用MRS在前列腺癌诊断中的应用价值[J].实用医学杂志,2013,29(8):1271-1273.
- [23] Zhao HX, Xia CX, Yin HX, et al. The value and limitations of contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of prostate cancer [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(11):641-647.
- [24] 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.
- [25] Xie SW, Li HL, Du J, et al. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography [J]. BJU Int, 2012, 109(11):1620-1626.
- [26] 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].昆明医学院学报,2011,32(4):48-52.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Yi A, Kim JK, Park SH, et al. Contrast-enhanced sonography for prostate cancer detection in patients with indeterminate clinical findings [J]. Am J Roentgenol, 2006, 186(5):1431.
- [30] Pelzer A, Bektic J, Berger AP, et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy [J]. J Urol, 2005, 173(6):1926-1929.
- [31] Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection [J]. Radiology, 2001, 219(1):219-225.
- [32] Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma [J]. Am J Pathol, 1993, 143(2):401-409.
- [33] Tabayoyong W, Abouassaly R. Prostate cancer screening and the associated controversy [J]. Surg Clin North Am, 2015, 95(5):1023-1039.

(收稿日期:2018-12-21)