

Transrectal shear wave elastography in diagnosis of prostate cancers: Meta-analysis

DING Xinhua, CUI Ailin, LI Qianqian, XU Lili, MU Jingjing, TONG Minghui*

(The Third Department of Ultrasound, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

[Abstract] **Objective** To systematically analyze and assess the overall value of transrectal shear wave elastography in diagnosis of prostate cancer (PCa) using Meta-analysis. **Methods** Relevant Chinese and foreign papers diagnosing PCa with transrectal shear wave elastography published before December 2016 were searched. The references were evaluated and screened according to the criteria of diagnostic research. The selected references were analyzed by Meta-Disc 1.4 and Stata 12.0 statistical software. **Results** Eight articles were included in the present Meta-analysis. Five of these literatures were about transrectal shear wave elastography in diagnosis of PCa, the summarized sensitivity (SEN) and summarized specificity (SPE) in diagnosis of PCa were 0.80 (95%CI [0.75, 0.84]) and 0.75 (95%CI [0.71, 0.79]), respectively; the positive likelihood ratios (PLR) and negative likelihood ratios (NLR) were 3.60 (95%CI [2.57, 5.05]) and 0.17 (95%CI [0.08, 0.37]), respectively; the area under SROC curves was 0.895. Five of these literatures were about transrectal shear wave elastography supplemental prostatic biopsy in diagnosis of PCa, the summarized SEN and SPE were 0.86 (95%CI [0.83, 0.88]) and 0.84 (95%CI [0.82, 0.85]) respectively; the PLR and NLR were 5.81 (95%CI [3.07, 10.99]) and 0.14 (95%CI [0.04, 0.49]) respectively; the area under SROC curves were 0.924. **Conclusion** Transrectal shear wave elastography has better clinical value in detection of PCa and can be used to supplemental prostatic biopsy.

[Key words] Shear wave; Elastography imaging technique; Prostatic neoplasms; Biopsy; Meta-analysis

DOI:10.13929/j.1672-8475.201703007

经直肠剪切波弹性成像对前列腺癌诊断价值的 Meta 分析

丁新华, 崔艾琳, 李倩倩, 徐莉莉, 穆晶晶, 童明辉*

(兰州大学第二医院超声 3 科, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] **目的** 采用 Meta 分析评价经直肠剪切波弹性成像在前列腺癌诊断中的应用价值。 **方法** 检索 2016 年 12 月以前有关经直肠剪切波弹性成像诊断前列腺癌的中、英文文献, 按照诊断性试验的纳入标准筛选文献, 采用 Meta-Disc 1.4 及 Stata 12.0 软件对纳入的文献进行 Meta 分析。 **结果** 共纳入 8 篇文献, 其中经直肠剪切波弹性成像诊断前列腺癌的研究有 5 篇, 汇总分析后, 其诊断前列腺癌的合并敏感度 (SEN) 为 0.80 [95%CI (0.75, 0.84)], 合并特异度 (SPE) 为 0.75 [95%CI (0.71, 0.79)], 阳性似然比 (PLR) 为 3.60 [95%CI (2.57, 5.05)], 阴性似然比 (NLR) 为 0.17 [95%CI (0.08, 0.37)], SROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.895。经直肠剪切波弹性成像辅助下穿刺诊断前列腺癌的研究亦是 5 篇, 汇总分析后, 其合并 SEN 为 0.86 [95%CI (0.83, 0.88)], SPE 为 0.84 [95%CI (0.82, 0.85)], PLR 为 5.81 [95%CI (3.07, 10.99)], NLR 为 0.14 [95%CI (0.04, 0.49)], SROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.924。 **结论** 经直肠剪切波弹性成像在前列腺癌诊断中有较好临床应用价值, 且可作为经直肠超声引导下前列腺穿刺的辅助方法。

[关键词] 剪切波; 弹性成像技术; 前列腺肿瘤; 活组织检测; Meta 分析

[中图分类号] R737.25; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2017)08-0499-05

[第一作者] 丁新华 (1981—), 女, 甘肃永昌人, 在读硕士, 主治医师。研究方向: 腹部超声诊断。E-mail: 331796641@qq.com

[通信作者] 童明辉, 兰州大学第二医院超声 3 科, 730030。E-mail: Tongmh1962@126.com

[收稿日期] 2017-03-04 **[修回日期]** 2017-05-23

前列腺癌(prostate cancers, PCa)是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,位于全球癌症发病率第 5 位^[1]。近年来,我国 PCa 的发病率呈明显增加的趋势,严重威胁老年男性健康^[2]。早期诊断和治疗对 PCa 的预后有重要的意义。剪切波弹性成像通过检测组织中剪切波的传播速度评估组织的硬度,为 PCa 的诊断开拓了新的领域。国内外采用经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 有较多研究,但准确率差异较大。本研究采用 Meta 分析评价经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 PubMed、Web of Science、Embase、the Cochare Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库,时限为从建库至 2016 年 12 月,文献语种为中文和英文。中文检索词包括“剪切波弹性成像”、“前列腺肿瘤”、“前列腺癌”、“前列腺活检”、“经直肠超声”,英文检索词为“shear-wave elastography”、“prostatic neoplasms”、“prostatic biopsy”、“transrectal ultrasonography”。

1.2 文献纳入标准 ①研究目的为经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa;②所有纳入研究对象均接受经直肠剪切波弹性成像检查;③以病理诊断为金标准;④可直接或间接获得真阳性值(true positive, TP)、假阳性值(false positive, FP)、真阴性值(true negative, TN)、假阴性值(false negative, FN)。

1.3 文献排除标准 ①重复发表的文献;②摘要、综述、个案报道等;③研究资料不全,不能直接或间接获取四格表数据。

1.4 资料提取 由 2 名研究者根据纳入、排除标准独立进行文献筛选、提取资料并交叉核对,如有分歧,通过讨论解决或由第 3 名研究者决定。文献筛选时首先阅读题目和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,确定最终纳入的文献。资料提取内容主要包括:①纳入研究的一般特征,包括第一作者、发表时间、地区、研究设计类型;②研究对象的基本特征,包括患者数、PCa 患者数、穿刺点数、参考标准、TP、FP、TN、FN。

1.5 文献质量的评价 文献质量评价依据新修订后的诊断试验质量评价(quality assessment of diagnostic accuracy studies-2, QUADAS-2)工具^[3-4],QUADAS-2 工具由 4 个部分对偏倚风险进行评价,每部分标志性问题的回答为“是”、“否”、“不清楚”,对应判定偏倚风险等级为“低”、“高”或“不确定”。所有标志

问题均为“是”,判定为低风险偏倚;均为“否”或“不清楚”,判定为高风险偏倚;有 1 个“否”或“不清楚”,偏倚风险判定为“不确定”。质量评价结果采用 Cochrane 协作网专用软件 RevMan 5.2。

1.6 统计学分析 采用 Stata 12.0 统计分析软件,绘制 Deek's 漏斗图评估纳入文献的发表偏倚。采用 Meta-disc 1.4 统计分析软件,计算纳入文献的合并敏感度(sensitivity, SEN)、合并特异度(sensitivity, SPE)、阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)、诊断比值比(diagnostic odd ratio, DOR)、合并受试者工作特征(summary receiver operator characteristic, SROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)。通过 Q 检验和 I^2 进行异质性分析, $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$,为研究结果间不存在异质性,采用固定效应模型进行数据合并分析,反之采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献检索的结果 按照检索策略和资料的收集方法,共检索到相关文献 168 篇,采用 EndNote 软件去除重复文献 44 篇,手工筛除重复文件 21 篇,通过阅读题名和摘要后排除与本研究纳入标准不符的文献 75 篇,初筛后符合标准的文献 19 篇,再按纳入标准及数据完整性进行筛选,最终 8 篇文献^[5-12]纳入分析,共 1 006 例可疑 PCa 患者和 3 364 个穿刺点。

2.2 纳入文献的基本特征 纳入文献的基本特征见表 1。其中 5 篇文献^[6,8-9,11-12]提供了经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 的 TN、FN、TP 及 FP;5 篇文献^[5-8,10]提供了经直肠剪切波弹性成像辅助穿刺诊断 PCa 的 TN、FN、TP 及 FP。

2.3 纳入文献的质量评价 纳入文献的质量评价结果见图 1,文献的质量相对较高。

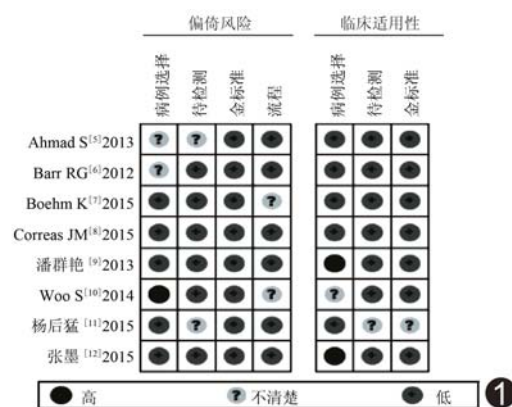


图 1 纳入文献的质量评价结果

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表年	国别	年龄 (岁)	弹性模量的 诊断界值(kPa)	患者总数 (例)	PCa 患者数 (例)	前列腺穿刺点 (处)	PCa 穿刺点 (处)
Ahmad S ^[5]	2013	英国	69.0±6.2	—	50	33	626	424
Barr RG ^[6]	2012	美国	64.2	37	53	11	318	26
Boehm K ^[7]	2015	德国	—	50	28	—	322	141
Correas JM ^[8]	2015	法国	—	35	184	68	1 040	129
潘群艳 ^[9]	2013	中国	74.5±8.5	48.07	55	16	—	—
Woo S ^[10]	2014	韩国	66.0±9.0	43.9	87	26	1 058	79
杨后猛 ^[11]	2015	中国	65.3	—	60	19	—	—
张墨 ^[12]	2015	中国	70.2±12.7	28.5	489	221	—	—

注:—:未提及

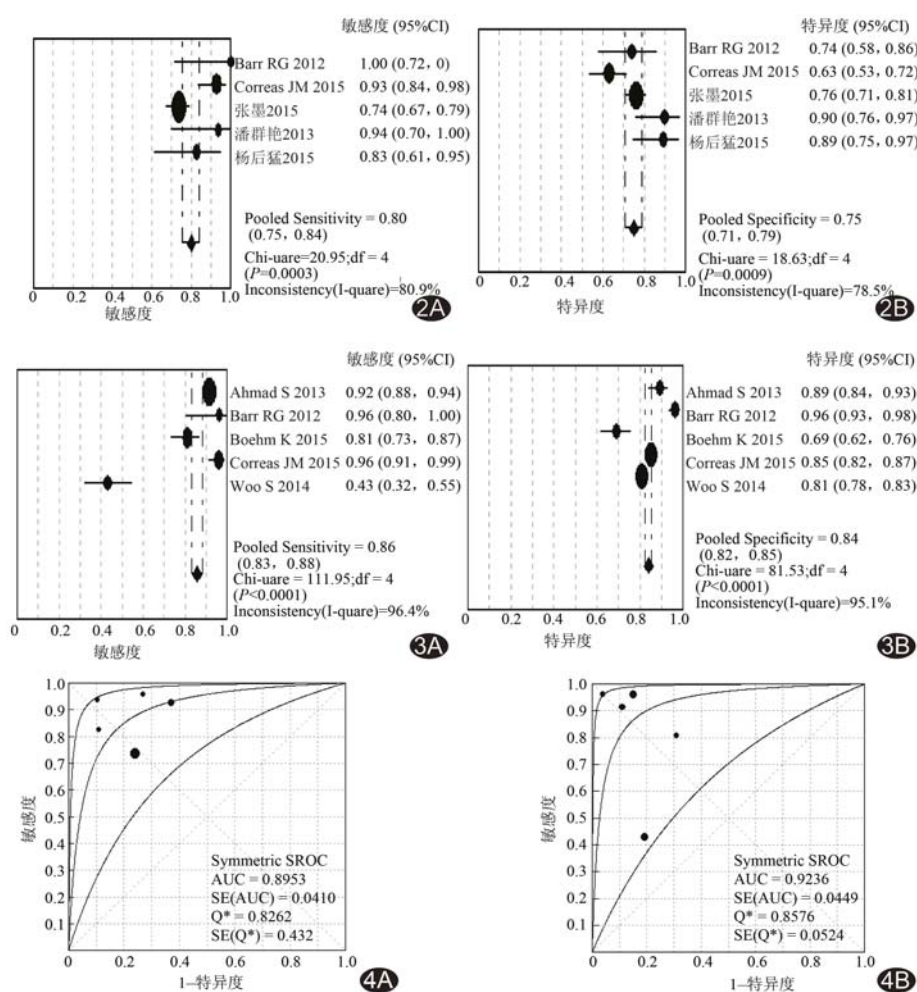


图 2 经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 的合并 SEN(A)和 SPE(B)的森林图

图 3 经直肠剪

切波弹性成像辅助下穿刺诊断 PCa 的合并 SEN(A)和 SPE(B)的森林图

图 4 经直肠剪切波

弹性诊断 PCa 的 SROC 曲线(A)和经直肠剪切波弹性成像辅助下穿刺诊断 PCa 的 SROC 曲线(B)

2.4 异质性检验 对经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 数据的异质性检验, SEN ($P = 0.000\ 1$, $I^2 = 81.2\%$)、SPE ($P = 0.001\ 2$, $I^2 = 75.2\%$) 均存在明显的异质性; 对经直肠剪切波弹性成像辅助下穿刺诊断

PCa 的异质性检验, SEN ($P < 0.000\ 1$, $I^2 = 96.4\%$)、SPE ($P = 0.000\ 1$, $I^2 = 95.1\%$) 均存在明显的异质性。由于异质性较高, 采用随机效应模型进行汇总分析。

2.5 诊断效能 采用随机效应模型汇总结果显示: 经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 的合并 SEN 为 0.80 [95% CI (0.75, 0.84)], 合并 SPE 为 0.75 [95% CI (0.71, 0.79)], PLR 为 3.60 [95% CI (2.57, 5.05)], NLR 为 0.17 [95% CI (0.08, 0.37)], DOR 为 24.13 [95% CI (9.34, 62.33)], SROC 曲线下的 AUC 为 0.895。经直肠剪切波弹性成像辅助下穿刺诊断 PCa 的合并 SEN 为 0.86 [95% CI (0.83, 0.88)], 合并 SPE 为 0.84 [95% CI (0.82, 0.85)], PLR 为 5.81 [95% CI (3.07, 10.99)], NLR 为 0.14 [95% CI (0.04, 0.49)], DOR 为 40.96 [95% CI (7.78, 215.54)], SROC 曲线下的 AUC 为 0.924。见图 2~4。

2.6 纳入文献的发表偏倚评估及敏感度分析 以诊断比值比的对数 (lnDOR) 为纵坐标, 有效样

本量的平方根的倒数 ($1/\text{ESS}^{1/2}$) 为横坐标进行线性回归绘制漏斗图, 各诊断试验参数的斜率系数 P 均 > 0.05 , 提示不存在发表偏倚。对经直肠剪切波弹性成

像辅助穿刺诊断 PCa 的 5 篇^[5-8,10]文献中,剔除 SEN 最低的文献(Woo 等^[10])后,合并 SEN 为 0.90, SPE 为 0.86,对 4 篇^[5-8]研究逐一排除汇总分析后,SEN 及 SPE 无明显变化。对经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 的 5 篇文献逐一排除后,汇总分析也未见明显变化。

3 讨论

目前对 PCa 初筛方法是直肠指诊(digital examination of rectum, DRE)联合血清前列腺特异性抗原(prostatic specific antigen, PSA)水平检查。DRE 简单方便,但 SEN 低,患者经 DRE 发现异常结节时往往病灶已经转移,失去了手术的机会。PSA 水平检测 SEN 高,但 SPE 低,易产生假阳性^[6,13]。临床对 PCa 的诊断主要依靠经直肠超声(transrectal ultrasonography, TRUS)引导下靶向穿刺活检,但其 SEN 和 SPE 均较低,有学者^[14]提出在低回声的病灶中发现 PCa 的概率仅 15%~57%。目前诊断 PCa 的金标准为 TRUS 引导下的系统穿刺活检,但有研究^[15]提出 12 针系统穿刺活检的 SEN 仅为 53%,增加穿刺点的数量,并不能提高 PCa 的检出率。因此对 PCa 早期筛查的方法还存在争议。近年来,经直肠剪切波弹性成像被应用于诊断 PCa,弹性成像是基于组织硬度信息的成像技术,由于前列腺恶性组织的硬度高于良性组织^[5],且 PCa 多位于外周区,因此弹性成像对 PCa 的诊断有较好应用价值。剪切波弹性成像利用探头晶片对感兴趣组织发射低频声波脉冲,并产生“马赫锥”现象,促使剪切波速度的产生,系统自动生成杨氏模量值,操作简单,可重复性好,不需向组织施加压力,可对组织的硬度特征进行定性定量分析。该成像技术克服了传统弹性成像受人为因素的影响,与其他弹性成像模式相比更客观,在鉴别前列腺良恶性病变方面有很好的应用前景。目前有研究^[5-12]表明经直肠剪切波弹性成像引导的靶向穿刺能较大程度提高 PCa 的检出率,减少活检穿刺数,但均是基于小样本的研究。Meta 分析是将同质的研究进行定量合并得出整体效应的一种统计学方法,通过增加样本量增加统计效能,以此解决原始研究结果间的不一致。本研究共纳入 8 篇文献^[5-12],包括 1 006 例患者和 3 364 处穿刺点,经 Meta 分析,结果表明经直肠剪切波弹性成像诊断 PCa 的合并 SEN 为 0.80,合并 SPE 为 0.75,PLR 为 3.60, NLR 为 0.17, DOR 为 24.13;经直肠剪切波弹性成像辅助下穿刺诊断 PCa 的合并 SEN 为 0.86,合并 SPE 为 0.84,PLR 为 5.81, NLR 为 0.14, DOR 为 40.96;两者的 SROC 曲线下的 AUC 分别为 0.895、0.924;提

示经直肠剪切波弹性成像对诊断 PCa 具有较高的 SEN、SPE 和准确率,该技术与传统的 TRUS 相比,明显提高了 PCa 诊断的 SEN、SPE 和辅助穿刺的阳性率^[15-19]。

本研究纳入的文献存在较大的异质性,主要因不同文献纳入可疑 PCa 患者的 PSA 水平不等,Ahmad 等^[5]研究发现 PSA 越高(尤其当 PSA>20 $\mu\text{g/L}$), PCa 检出的 SEN 和 SPE 越高;Giurgiu 等^[20]报道当 PSA>10 $\mu\text{g/L}$ 时,有更高的 SEN 和 PPV,可作为活检的指征。本研究纳入的文献中只提出患者的 PSA>4 $\mu\text{g/L}$,但具体数值各文献并未提及,因此未按 PSA 的水平进一步进行亚组分析。

本研究的不足:①未能获取未发表文献和正在研究的文献;②原始文献的地域和研究设计类型不同;③各研究间存在的异质性较大;④纳入文献数量较少。

总之,剪切波弹性成像是一种新技术,在筛查 PCa 的诊断中有较高的 SEN、SPE 和准确率,尤其经直肠剪切波弹性成像辅助下前列腺穿刺可明显提高 PCa 的检出率,在临床有较好应用价值。

[参考文献]

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [2] 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4):330-334.
- [3] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 2011, 55(8):529-532.
- [4] 郭兰,张永,曾宪涛,等. QUADAS-2 在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用. *湖北医药学院学报*, 2013, 32(3):201-208.
- [5] Ahmad S, Cao R, Varghese T, et al. Transrectal quantitative shear wave elastography in the detection and characterisation of prostate cancer. *Surg Endosc*, 2013, 27(9):3280-3287.
- [6] Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: Initial results. *Ultrasound Q*, 2012, 28(1):13-20.
- [7] Boehm K, Salomon G, Beyer B, et al. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: Implications for targeted biopsies and active surveillance protocols. *J Urol*, 2015, 193(3):794-800.
- [8] Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, et al. Prostate cancer: Diagnostic performance of real-time shear-wave elastography. *Radiology*, 2015, 275(1):280-289.
- [9] 潘群艳,马苏亚,薛尧,等.剪切波弹性成像诊断前列腺癌的初步探讨. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(10):885-887.

- [10] Woo S, Kim S, Cho J, et al. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: A preliminary study. *Korean J Radiol*, 2014, 15(3):346-355.
- [11] 杨后猛, 朱学平, 毛玉山, 等. 经直肠超声剪切波弹性成像技术在前列腺癌诊断中的应用. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(10): 917-919.
- [12] 张墨, 王鹏, 殷波, 等. 经直肠剪切波弹性成像技术联合移行区穿刺在前列腺癌诊断中的应用价值. *中华男科学杂志*, 2015, 21(7):610-614.
- [13] Gómez Veiga F, Ponce Reixa J, Barbagelata López A, et al. Current role of PSA and other markers in the diagnosis of prostate cancer. *Arch Esp Urol*, 2006, 59(10):1069-1082.
- [14] Frauscher F, Klauser A, Berger AP, et al. The value of ultrasound (US) in the diagnosis of prostate cancer. *Radiologe*, 2003, 43(6):455-463.
- [15] 乔晓慧, 邢晋放. 剪切波超声弹性成像的原理及临床应用现状. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(8):512-515.
- [16] Boehm K, Budäus L, Tennstedt P, et al. Prediction of significant prostate cancer at prostate biopsy and per core detection rate of targeted and systematic biopsies using real-time shear wave elastography. *Urol Int*, 2015, 95(2):189-196.
- [17] Ozel D, Duran Ozel B, Ozkan F. Viscosity as a biomarker coincident with shear wave elastography. Re: Prediction of significant prostate cancer at prostate biopsy and per core detection rate of targeted and systematic biopsies using real-time shear wave elastography. *Urol Int*, 2016, 96(1):122.
- [18] Ozkan F, Ozel D, Bayraktarlı RY, et al. Re: Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: Implications for targeted biopsies and active surveillance protocols. *J Urol*, 2015, 194(4):1167.
- [19] Rouvière O, Melodelima C, Hoang Dinh A, et al. Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: A preliminary study. *Eur Radiol*, 2017, 27(5): 1858-1866.
- [20] Giurgiu CR, Manea C, Crişan N, et al. Real-time sonoelastography in the diagnosis of prostate cancer. *Med Ultrason*, 2011, 13(1):5-9.

《中国介入影像与治疗学》被数据库收录情况

《中国介入影像与治疗学》杂志是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办,中国工程院医药卫生工程学部协办的国家级学术期刊,被以下数据库收录:

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊