

^{18}F -FDG PET/CT 诊断 cN0 头颈部肿瘤患者 颈淋巴结转移的 Meta 分析

李晓莹¹ 孙常领¹ 杜晓东¹

[摘要] 目的:探讨 ^{18}F -脱氧葡萄糖 PET/CT(^{18}F -FDG PET/CT)对 cN0 头颈部肿瘤患者颈淋巴结转移的诊断价值。方法:对电子数据库(PubMed、EMBASE、Cochrane Library、万方、CNKI 数据库)进行系统检索。诊断性试验质量评价体系用来对纳入的研究进行质量评价。应用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析。结果:Meta 分析共纳入 8 项研究。对以患者数为单位的数据, ^{18}F -FDG PET/CT 的合并敏感性(SEN)、特异性(SPE)、诊断比值比(DOR)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)分别为 0.61(95%CI 0.52~0.69)、0.74(95%CI 0.68~0.78)、9.62(95%CI 2.49~37.22)、3.22(95%CI 1.55~6.71)和 0.42(95%CI 0.24~0.37)。曲线下面积为 0.804 1。采用 Cochrane-Q 检验和 I^2 检验对 DOR 结果进行异质性分析,得到 $Q=21.26(P<0.05)$, $I^2=81.2\%$ 。结论:Meta 分析表明, ^{18}F -FDG PET/CT 没有提供比 CT/MRI 更优的诊断准确率来检测 cN0 头颈部肿瘤颈淋巴结转移。考虑到所包含研究存在的异质性较高,PET/CT 的潜在价值尚需在未来的研究中得到验证。

[关键词] ^{18}F -脱氧葡萄糖 PET/CT;头颈部肿瘤;临床颈淋巴结阴性;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.09.014

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

The role of ^{18}F -FDG PET/CT for detecting nodal metastases in cN0 head neck cancer patients: a Meta-analysis

LI Xiaoying SUN Changling DU Xiaodong

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University, the Fourth People's Hospital of Wuxi, Wuxi, 214000, China)

Corresponding author: DU Xiaodong, E-mail: entdxd@sina.com

Abstract Objective: The aim of this study is to evaluate the accuracy of ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT (^{18}F -FDG PET/CT) for the diagnosis of cervical node metastases in cN0 head neck cancer patients. **Method:** An electronic database search (PubMed, EMBASE, Cochrane Library, WanFang and CNKI databases) was performed. Updated quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2) was used to assess study quality. Data analyses were performed with Meta-Disc 1.4. **Result:** Eight studies were included in the present Meta-analysis. For patient-specific data, the pooled sensitivity, specificity, diagnostic odds ratio (DOR), positive likelihood ratio (PLR), and negative likelihood (NLR) for ^{18}F -FDG PET/CT were 0.61(95%CI 0.52-0.69), 0.74(95%CI 0.68-0.78), 9.62(95%CI 2.49-37.22), 3.22(95%CI 1.55-6.71), and 0.42(95%CI 0.24-0.37), respectively. The area under the curve (AUC) was 0.804 1. The evaluation of heterogeneity, calculated the pooled diagnostic odds ratio, gave a Q value of 21.26($P<0.05$) and an I^2 of 81.2%. **Conclusion:** The results of meta-analysis suggested that ^{18}F -FDG PET/CT did not provide better diagnostic accuracy than CT/MRI in detecting cervical node metastases in cN0 head and neck cancer. Considering the high heterogeneity of the included studies, potential value of PET/CT needs to be validated in future studies.

Key words ^{18}F -FDG PET/CT; head and neck cancer; clinically negative neck lymph node; Meta-analysis

在世界范围内,头颈部肿瘤是位列人类肿瘤第 5 位^[1]。颈淋巴结转移在头颈部肿瘤患者中普遍存在,早期发现和妥善处理颈部淋巴结转移对预后至关重要。然而,如何管理在临床检查中确诊的临床颈淋巴结阴性 (clinically negative neck lymph

node, cN0) 头颈部肿瘤患者仍存在争议。目前存在的管理方式包括密切观察、选择性颈淋巴清扫术和放疗的常规治疗。要确定使用哪种治疗方法,准确评估颈淋巴结转移至关重要。目前,CT 和 MRI 经常被用于术前评估原发肿瘤和颈部淋巴结的状态。虽然 2 种成像方式在检测颈淋巴结转移方面不相上下,并且可以检测到一些临床触诊检查未发现的隐匿性淋巴结转移,但对于小转移结节的显像是有局限的^[2]。

¹ 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)耳鼻咽喉头颈外科(江苏无锡,214000)
通信作者:杜晓东, E-mail: entdxd@sina.com

¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射断层扫描(PET)是一种功能性成像方式,已经被越来越多地用于头颈部肿瘤的分期^[3]。然而,Liao等^[4]的Meta分析表明在单侧颈为单位的水平上分析时,¹⁸F-FDG PET/CT检测隐匿性淋巴结转移的敏感性只有66%(95%CI 0.47~0.80),特异性为87%(95%CI 0.77~0.93),并不优于其他成像方式。

现代PET/CT显像设备结合了解剖学和功能成像,尽可能的提供更准确的诊断来改善患者的管理。关于¹⁸F-FDG PET/CT对cN0头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)患者的诊断已经有若干研究发表^[5-12]。然而,这些研究的结果和临床意义是不同的。一些作者认为¹⁸F-FDG PET/CT对临床颈部阴性可能成为一个有前景的诊断援助^[7,9]。其他作者则声称,它的诊断可能并没有帮助^[5-6,8,10-12]。本研究的目的是要完成一个¹⁸F-FDG PET/CT诊断cN0头颈部肿瘤患者颈淋巴结转移的Meta分析。

1 资料与方法

1.1 检索策略

我们通过检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、万方、CNKI数据库,系统、全面地收集了2017年9月之前公开发表的评价¹⁸F-FDG PET/CT对cN0头颈部肿瘤患者颈淋巴结转移诊断价值的研究。英文关键词为:“PET/CT”,“¹⁸F-FDG PET/CT”,“Positron Emission Tomography Computed Tomography”,“head and neck cancer”,“head and neck neoplasms”,“lymph nodal metastasis”,“clinically negative neck lymph node”,“clinically negative neck”,“palpably negative neck”。中文关键词:“PET/CT”,“¹⁸F-FDG PET/CT”,“头颈部肿瘤”,“淋巴结转移”,“临床颈淋巴结阴性”。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:研究评价¹⁸F-FDG PET/CT作为诊断工具在手术治疗前检查cN0头颈部肿瘤患者的颈部淋巴结转移;患者仅通过临床触诊而未同时以影像学诊断结果确诊为颈部阴性;以手术切除淋巴结组织的病理学评价作为参考标准;参与研究的患者至少有10例;足够数量的真阳性(TP)、真阴性(TN)、假阳性(FP)和假阴性(FN)可以直接提取或计算得到一个2×2表;作为全文发表的研究。

排除标准:利用¹⁸F-FDG PET/CT评价治疗后复发的研究;包含颈淋巴结清扫术前接受过化疗或放疗的患者;数据无法提取形成2×2表的研究;审查、案例报告、评论、论文和会议摘要也被排除在外。

1.3 数据的提取

2名作者从纳入的研究中,独立地提取以下信息的数据:作者以及出版年份、国家、设计类型、患者特征(平均年龄、性别),诊断淋巴结转移的临界值(SUV值)、原发肿瘤的部位、其他影像学检查。对TP、TN、FP和FN性进行了独立提取和交互检查。任何差异都由第3位作者阐明。

1.4 质量的评价

采用诊断性试验质量评价体系QUADAS-2对纳入研究的方法学质量和潜在的偏倚进行评价^[13],2名作者独立进行质量评价。任何分歧通过与第3名作者协商一致后决定。

1.5 统计学分析

采用Meta-Disc 1.4软件进行统计学分析。采用Spearman相关分析检验有无阈值效应引起的异质性,若 $P>0.05$,提示无阈值效应引起的异质性;若 $P<0.05$,提示存在阈值效应引起的异质性。选择Cochrane-Q检验及 I^2 检验对各诊断比值比(DOR)结果进行异质性分析,若 $P<0.05$ 则认为研究间有统计学异质性,采用随机效应模型分析;若 $P>0.05$ 则不认为研究间有统计学异质性,采用固定效应模型分析。 $I^2\geq 50\%$ 为高度异质性, $I^2<50\%$ 为低度异质性。按照相应的模型,合并敏感性(SEN)、特异性(SPE)、DOR、阳性似然比(+LR)和阴性似然比(-LR)来评价¹⁸F-FDG PET/CT的诊断性能。此外,我们绘制了综合受试者工作特征曲线(SROC),并得到了曲线下面积(AUC)和Q指数。

2 结果

2.1 纳入的研究

检索到95篇可能相关的文章,通过审查标题和摘要排除了56篇明显无关的文章。进一步阅读全文后,按照纳入标准和排除标准筛选出8篇符合标准的文章,并纳入数据分析。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 质量评价

基于QUADAS-2的质量评价如图1所示。从偏倚及临床适用性2个方面对纳入的8项研究进行了质量评价。由于作者没有报告是否连续或随机抽样,4项研究在病例选择区域标记为未知风险^[5-8]。1项研究的测试阈值不明确^[5],而另1项研究使用了判断前确定的阈值^[6],分别在待评价试验区域标记为未知风险和高风险。1项研究因没有报道在¹⁸F-FDG PET/CT检查和手术之间是否有足够短的时间间隔以避免病情发展产生的偏倚,在流程和进展区域标记为未知风险^[5]。

2.3 PET/CT诊断的准确性

分别以患者、单侧颈和颈淋巴结分区为单位进行计算。

表 1 纳入文献的基本特征

第 1 作者(发表时间)	国家	设计类型	年龄/岁	男:女	诊断的临界值(SUV值)	数据分析的单位	原发肿瘤的 部位	其他影像学检查
Nahmias 等 (2007)	美国	回顾性	62 (29 ~ 89)	25:26	不清楚	单侧颈	口腔, 口腔黑色素瘤, 面部皮肤等	—
Richard 等 (2010)	法国	不清楚	不清楚	NR	2.5~36.0	患者	不清楚	—
Liao 等(2011)	台湾	不清楚	不清楚	NR	无	患者	舌, 口底, 唇等	—
Chauhan 等 (2012)	印度	前瞻性	59.45 (42 ~ 82)	37:12	无	单侧颈	喉, 唇, 舌等	超声, CECT
Roh 等(2014)	韩国	前瞻性	59 (28 ~ 84)	57:34	无	患者单侧颈淋巴结分区	口腔, 下咽, 喉等	CT/MRI
Lee 等(2015)	韩国	回顾性	65.4 (39 ~ 82)	36:3	≥ 2.5	患者颈淋巴结分区	梨状窝, 环状软骨后区等	CT/MRI
Sohn 等(2015)	韩国	回顾性	59.1 (31 ~ 85)	42:7	≥ 2.5	患者颈淋巴结分区	扁桃体, 舌根, 咽后壁等	CT/MRI
Chaukar 等 (2016)	印度	前瞻性	51 (29 ~ 71)	58:12	> 2.5	单侧颈	唇, 舌等	超声, CECT

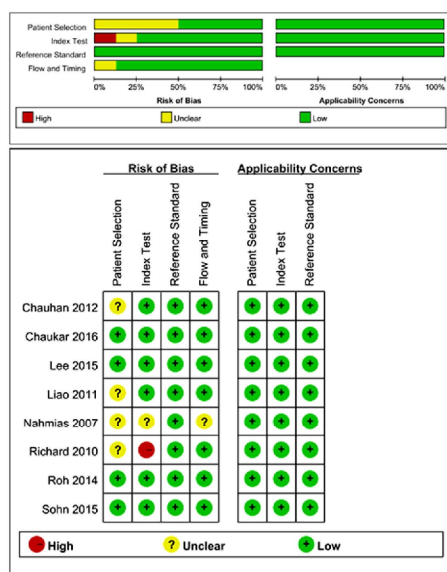


图 1 基于 QUADAS-2 的质量评价结果

2.3.1 以患者为单位的数据

图 2 分别显示了 5 项以患者为单位研究的合并敏感性和特异性的森林图。合并的 SEN 和 SPE 95%CI 为 0.61(95%CI 0.52~0.69)和 0.74(95%CI 0.68~0.78)。合并的 DOR、+LR 和 -LR 在 95%的 CI 为分别为 9.62(95%CI 2.49~37.22)、3.22(95%CI 1.55~6.71)、0.42(95%CI 0.24~0.37)。AUC = 0.804 1 (SE = 0.095 4), Q = 0.760 0(SE=0.071 1)。

2.3.2 以单侧颈为单位的数据

图 3 分别显示了 4 项以单侧颈为单位研究的合并敏感性和特异性的森林图。合并的 SEN 和 SPE 95%的 CI 为 0.76(95%CI 0.68~0.84)和 0.78(95%CI 0.71~0.84)。合并的 DOR、+LR 和 -LR 的 95%CI 分别为 11.59(95%CI 6.71~20.05)、3.30(95%CI 2.52~4.34)、0.31(95%CI 0.22~0.43)。AUC 为 0.838 0(SE=0.027 9), Q=0.770 0(SE=0.025 9)。

2.3.3 以颈淋巴结分区为单位的数据

包含 3 项研究的以颈淋巴结分区为单位的数据中, Spearman 相关系数为 1.000($P=0.000$), 表明阈值效应的存在。因此, 没有进行合并 SEN、SPE、DOR、+LR 和 -LR。AUC 为 0.827 1(SE=0.078 2), 是描述诊断准确性的单一指标。Q = 0.760 0(SE=0.071 1), 是敏感性和特异性相等的点, 是反映诊断价值的最佳指标。见图 4。

2.4 异质性检验

Spearman 相关系数在以患者、单侧颈为单位的数据中分别为 0.800($P=0.200$)和 0.100($P=0.873$), 表明异质性的来源并非阈值效应而是其他因素。以颈淋巴结分区为单位的数据中, Spearman 相关系数为 1.000($P=0.000$), 说明阈值效应为异质性的来源。对非阈值效应产生的异质性, 我们选择计算各 DOR 中的 Cochrane-Q 和 I^2 来进行评估, 以患者、单侧颈和颈淋巴结分区为单位的数据分别

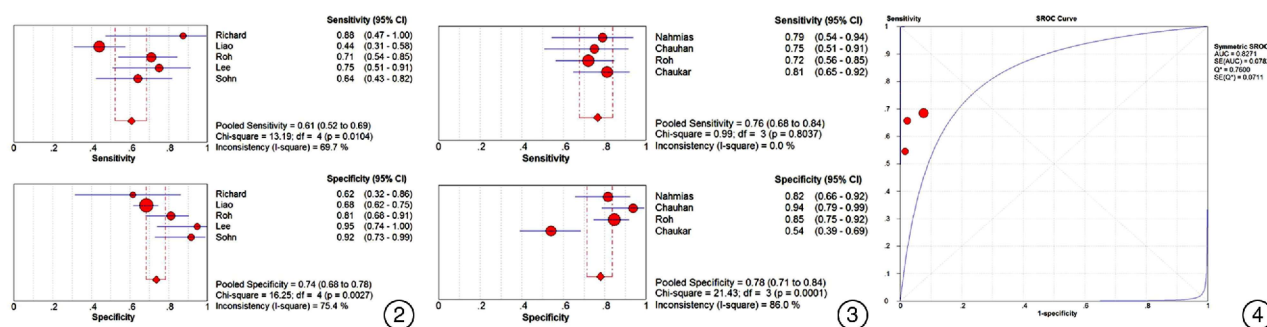


图2 以患者为单位研究的PET/CT诊断cN0的合并敏感性和特异性森林图；图3 以单侧颈为单位研究的PET/CT诊断cN0合并敏感性和特异性森林图；图4 以颈淋巴结分区为单位研究的PET/CT诊断cN0的SROC曲线

得到 $Q = 21.26 (P < 0.05)$, $I^2 = 81.2\%$; $Q = 5.27 (P > 0.05)$, $I^2 = 43.1\%$; $Q = 21.26 (P < 0.05)$, $I^2 = 81.2\%$ 。这表明以患者和颈淋巴结分区为单位的研究间存在高度的统计学异质性,故采用随机效应模型进行统计学分析;以单侧颈为单位的研究间的异质性较低且差异无统计学意义,故采用固定效应模型进行统计学分析。

3 讨论

随着对cN0治疗模式的发展,大多数cN0患者的颈淋巴结未见癌细胞,因此,对cN0患者过度治疗的情况应得到重视,进而以避免。目前可用于诊断cN0的方法包括超声、CT、MRI和PET/CT。然而,US、CT和MRI的解剖学成像已被证明对cN0头颈部肿瘤颈淋巴结转移的诊断价值是有限的^[14]。虽然¹⁸F-FDG PET/CT对头颈部肿瘤颈淋巴结转移诊断的准确性已经得到了广泛的研究,然而这些研究中合并了cN0和CN+患者。¹⁸F-FDG PET/CT对cN0患者的确切作用仍有争议,且¹⁸F-FDG PET/CT相比传统成像技术(CT、MRI)的优势还没有得到很好地确认。据我们所知,本研究是首个评价¹⁸F-FDG PET/CT对cN0头颈部肿瘤患者颈淋巴结转移诊断性能的Meta分析。

在临床实践中,采取选择性颈淋巴结清扫术或等待观察,取决于以患者为水平的颈淋巴结转移可能性,而非单侧颈部水平的淋巴结转移可能性。因此,以患者为单位的影像学研究的敏感性分析应该更适用于临床情况^[15]。在我们以患者为单位的5项研究的Meta分析中,¹⁸F-FDG PET/CT诊断cN0患者的合并敏感性和特异性分别为0.61(95%CI 0.52~0.69)和0.74(95%CI 0.68~0.78)。相比之下,其中有3项以患者为单位的研究报道了CT/MRI对cN0患者的诊断,合并敏感性和特异性分别为0.70(95%CI 0.59~0.79)和0.86(95%CI 0.78~0.93)。此结果表明,¹⁸F-FDG PET/CT相比较CT、MRI并没有提供更好的敏感性和特异性。

似然比是结合了敏感性和特异性的指标。一

个很好的诊断性研究应该有 >10.0 的+LR值和 <0.1 的-LR值,这样才被认为有确切的证据来确诊和排除疾病^[16]。以患者和单侧颈为单位的+LR值分别为3.22和3.30,-LR值分别为0.42和0.31。结果表明,¹⁸F-FDG PET/CT不能提供足够的证据来确诊和排除cN0头颈部肿瘤颈淋巴结转移的患者。

我们应该承认此Meta分析中存在的一些局限性。首先,在此分析中cN0患者的数量是有限的。遗憾的是,4个相关的评价¹⁸F-FDG PET/CT诊断性能的研究中,入选的患者是经过临床触诊检查结合影像学检查确诊的颈部淋巴结阴性^[17-20]。以上局限导致的结果是,一些有用的信息可能被遗漏了。其次,不同机构在术前对判断¹⁸F-FDG PET/CT影像学诊断的阳性结果没有统一的标准。以上局限导致了明显的异质性。第三,因各单位水平纳入文献数量较少而未评价发表偏倚。最后,研究之间存在明显的异质性。然而,因每个变量的样本数有限未进行亚组分析。因此,今后需要进一步地进行纳入更多研究和更多信息的Meta分析。

总之,我们没有发现任何证据支持¹⁸F-FDG PET/CT作为治疗前评估cN0头颈部肿瘤患者颈淋巴结转移的常规检查。在这些患者中,CT/MRI显示出了更好的诊断性能。此外,考虑到¹⁸F-FDG PET/CT是一种较昂贵的影像学检查,它不应常规地用于颈部淋巴结状态的检查。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64: 9-29.
- [2] DE BOND T R B, NELEMANS P J. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging [J]. Eur J Radiol, 2007, 64: 266-272.
- [3] YAMAZAKI Y, SAITOH M, NOTANI K, et al. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer [J]. Ann Nucl Med, 2008, 22: 177-184.
- [4] LIAO L J, LO W C, HSU W L, et al. Detection of cer-

- vical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck—a meta-analysis comparing different imaging modalities[J]. BMC Cancer, 2012,12:236—244.
- [5] NAHMIAS C,CARLSON E R,DUNCAN L D,et al. Positron emission tomography/computerized tomography(PET/CT)scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer[J]. J Oral Maxil Surg,2007,65:2524—2535.
- [6] RICHARD C,PREVOT N,TIMOSHENKO A P,et al. Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer;does it really improve initial nstaging[J]? Acta Otolaryngol,2010,130:1421—1424.
- [7] LIAO C T,WANG H M,HUANG S F,et al. PET and PET/CT of the neck lymph nodes improves risk prediction in patients withsquamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. J Nucl Med,2011,52:180—187.
- [8] CHAUHAN A,KULSHRESTHA P,KAPOOR S,et al. Comparison of PET/CT with conventional imaging modalities(USG,CECT)in evaluation of N0 neck in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Med J India,2012,68:322—327.
- [9] ROH J L,PARK J P,KIM J S,et al. ¹⁸F fluorodeoxyglucose PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma with negative neck palpation findings: a prospective study[J]. Radiology,2014,271:153—161.
- [10] LEE H J,KIM J,WOO H Y,et al. 18F-FDG PET-CT as a supplement to CT/MRI for detection of nodal metastasis inhypopharyngeal SCC with palpably negative neck[J]. Laryngoscope,2015,125:1607—1612.
- [11] SOHN B,KOH Y W,KANG W J,et al. Is there an additive value of 18F-FDG PET-CT to CT/MRI for detecting nodal metastasis inoropharyngeal squamous cell carcinoma patients with palpably negative neck [J]? Acta Radiol,2015,20:1—8.
- [12] CHAUKAR D,DANDEKAR M,KANE S,et al. Relative value of ultrasound, computed tomography and positron emission tomography imaging in the clinically node-negative neck in oralcancer[J]. Asia Pac J Clin Onco,2016,12:e332.
- [13] WHITING P F,RUTJES A W,WESTWOOD M E,et al. QUADAS-2:a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Int Med, 2011,155:529—536.
- [14] LIAO L J,LO W C,HSU W L,et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck—a meta-analysis comparing different imaging modalities[J]. BMC Cancer, 2012,12:236—244.
- [15] RODRIGO J P,SHAH J P,SILVER C E,et al. Management of the clinically negative neck in early-stage head and neck cancers after transoral resection[J]. Head Neck,2011,33:1210—1219.
- [16] XI K,XIE X,XI S. Meta-analysis of(18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT for diagnosis of lung malignancies in patients with head and neck squamous cell carcinomas[J]. Head Neck,2015, 37:1680—1684.
- [17] CETIN B,ATASEVER T,AKDEMIR U O,et al. The role of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in nodal staging of clinical and radiological N0 head and neck cancers[J]. Eur Arch Otorhinol, 2013,270:2307—2313.
- [18] IYER N G,CLARK J R,SINGHAM S,et al. Role of pretreatment 18FDG-PET/CT in surgical decision-making for head and neck cancers[J]. Head Neck, 2010,32:1202—1208.
- [19] OZER E,NAIBOGLU B,MEACHAM R,et al. The value of PET/CT to assess clinically negative necks [J]. Eur Arch Otorhinol,2012,269:2411—2414.
- [20] SCHÖDER H,CARLSON D L,KRAUS D H,et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI[J]. J Nucl Med,2006,47:755—762.

(收稿日期:2018-02-27)