

论 著

PET及PET/CT在检测
头颈鳞状细胞癌残
余及复发病灶价值
的Meta分析石河子大学医学院第一附属医院
CT/MR室 (新疆 832000)张瑞云 乔 飞 李 勇
王 成 伟张林

【摘要】目的 系统评价PET及PET/CT对头颈鳞状细胞癌残余及复发病灶的诊断价值。方法 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP、CBM和EMbase数据库，纳入PET或PET/CT诊断HNSCC放疗后残留和复发病灶的研究，检索时限均从建库至2016年8月。由2位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量，采用MeaDisc 1.4软件进行Meta分析。结果 最终纳入15篇前瞻性研究，共计795例患者。Meta分析结果显示对于原发灶处：SEN_{合并}=0.81[95%CI(0.74, 0.86)]、SPE_{合并}=0.81[95%CI(0.78, 0.86)]、+LR=4.55[95%CI(2.65, 7.81)]、-LR=0.25[0.15, 0.43]、DOR_{合并}=23.42[95%CI(11.45, 47.93)]、SROC曲线下面积(AUC)为0.90；对于颈部淋巴结处：SEN_{合并}=0.74[95%CI(0.62, 0.83)]、SPE_{合并}=0.88[95%CI(0.84, 0.91)]、+LR=6.05[95%CI(2.75, 13.33)]、-LR=0.38[95%CI(0.23, 0.64)]、DOR_{合并}=23.40[95%CI(6.20, 88.35)]、SROC曲线下面积(AUC)为0.87。结论 PET及PET/CT对头颈鳞状细胞癌残余及复发病灶具有较高的诊断价值，可用于HNSCC患者放疗后残余及复发病灶的诊断。

【关键词】PET；PET/CT；头颈鳞状细胞癌；复发病灶；Meta分析

【中图分类号】R73；R74

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.10.004

通讯作者：张 林

Diagnostic Value of PET or PET/CT for Residual/Recurrent Head Neck Squamous Cell Carcinomas: A Meta-Analysis

ZHANG Rui-yun, QIAO Fei, LI Yong, et al., Departments of CT/MR, The First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Province, China

【Abstract】Objective To review the diagnostic value of PET or PET/CT for residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas systematically. Methods We searched PubMed, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP, CBM and EMbase from inception to August, 2016. Two reviewers screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the quality of included studies. MetaDiSc 1.4 was used to conduct the meta-analysis. Results Fifteen studies were finally included. For residual/recurrent disease at the primary site, the pooled analysis shown: SEN = 0.81[95%CI(0.74, 0.86)], SPE = 0.81[95%CI(0.78, 0.86)], +LR = 4.55[95%CI(2.65, 7.81)], -LR = 0.25[95%CI(0.15, 0.43)], DOR = 23.42[95%CI(11.45, 47.93)] and SROC AUC = 0.90. For residual/recurrent disease at the neck nodes, the pooled analysis shown: SEN = 0.74[95%CI(0.62, 0.83)], SPE = 0.88[95%CI(0.84, 0.91)], +LR = 6.05[95%CI(2.75, 13.33)], -LR = 0.38[95%CI(0.23, 0.64)], DOR = 23.40[95%CI(6.20, 88.35)] and SROC AUC = 0.87. Conclusion PET and PET/CT are highly accurate in detecting residual/recurrent HNSCC.

【Key words】PET; PET/CT; Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck; Recurrent; Meta-analysis

头颈部解剖结构复杂，血管丰富，对病灶进行准确的解剖定位，精确显示肿瘤及其对邻近组织结构的侵犯范围，对肿瘤的早期及鉴别诊断、分期及指导治疗有重要的临床价值^[1]。鳞状细胞癌(Squamous cell carcinomas, SCCs)占头颈癌的90%以上^[2-3]。早期肿瘤一般采用手术或放疗的单一疗法，而局部晚期肿瘤常需要联合手术、放疗或化疗治疗^[4-5]。有研究显示，经过治疗后仍有40%的晚期肿瘤患者会局部复发^[6-7]，25%的患者发生远处转移^[8-9]，大多数的局部复发发生在治疗后的2年内^[10]。相对于晚期复发的患者，早期复发具有更好的预后。头颈癌的残余及复发病灶可采用挽救性手术和全程放疗来进行治疗。而姑息性治疗更适合远处转移的复发患者。识别放化疗后患者是否完全缓解可以避免不必要的细胞学穿刺。因此，准确的检测出残留病灶、局部复发病灶以及排除远处转移病灶对头颈鳞状细胞癌患者放化疗后的后续管理极为重要。

目前，功能和代谢影像技术已成为研究肿瘤放射治疗后局部复发早期诊断的热点^[11]。使用¹⁸F-FDG(¹⁸F-fluorodeoxyglucose)作为示踪剂的功能现象技术PET(positron emission tomography)和PET/CT(computed tomography)已经广泛的应用于头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)残余和复发病灶的检测。由于肿瘤细胞消耗葡萄糖的量比正常细胞高，所以肿瘤细胞¹⁸F-FDG的聚集量较高。然而，非特异性细胞FDG的摄取量也会增高，如炎症和感染的唾液腺细胞和淋巴组织，放疗也可使这些细胞的摄取量增高。为了系统的评价PET和PET/CT在HNSCC患者接受放疗和化疗后检测残余、局部复发病灶的准确性，我们进行Meta分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型: PET或PET/CT诊断HNSCC放化疗后残留和复发病灶的诊断性试验。文种限中、英文。

1.1.2 研究对象: ①经过放射治疗或化学治疗的HNSCC患者; ②能获得PET或PET/CT诊断残留或复发病灶的真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、假阴性值(FN)、真阴性值(TN)等原始数据。

1.1.3 诊断方法: 待评价诊断方法为PET或PET/CT检测, 以病理学诊断结果阳性为诊断金标准。

1.1.4 结局指标: 敏感性(SEN)、特异性(SPE)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断比值比(DOR)以及受试者工作特

征曲线(SROC)下面积(AUC)。

1.1.5 排除标准: ①文摘、个案报告、评述和综述类文献; ②重要的数据报告缺失或测量指标不明确者; ③重复发表的文献。

1.2 检索方法 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、CNKI、WangFang Data、VIP、CBM和EMbase数据库, 纳入PET或PET/CT诊断HNSCC放化疗后残留和复发病灶的研究, 检索时限均从建库至2016年8月。检索词包括positron emission tomography、local neoplasm recurrence、squamous cell carcinoma、residual neoplasm、head and neck neoplasm、squamous cell carcinoma、sensitivity、specificity、PET、PET/CT、头颈鳞状细胞癌、残留病灶、复发病灶、诊断。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由2位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量, 如遇分歧则讨论解决或交由第三方协助裁定。制定数据提取表格提取资料, 提取内容包括: 纳入研究的一般信息(文献编号、年份、作者、统计学方法), 患者信息(性别、年龄等), 以及文献的质量评价相关内容。纳入研究的方法学质量评价采用QUADAS工具进行^[12]。

1.4 统计分析方法 采用MeaDisc 1.4软件进行Meta分析。根据异质性检验结果选择随机或固定效应模型计算合并效应值, 估计得参数包括SEN_{合并}、SPE_{合并}、DOR及其95%CI。绘制SROC曲线, 并估算曲线下面积(AUC)。

2 结果

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	病例数 (岁)	年龄 (%)	男性 (%)	病例特征	扫描方式	治疗与扫描 时间间隔	TP		FP		TN		FN		QUADAS
							P	N	P	N	P	N	P	N	
Ceulemans 2001 ^[13]	40	34-80	83	HNSCC; RT ± chemo	PET	4个月	22	/	3	/	9	/	6	/	12
Chaiken 1993 ^[14]	14	23-84	64	HNSCC; RT	PET	2-120周	5	/	2	/	7	/	0	/	10.5
Conessa 2004 ^[15]	42	43-78	88	HNSCC; stage II, III, IV; RT postchemo/sx	PET	3-6个月	6	/	7	/	29	/	10	/	11
Gupta 2010 ^[16]	57	33-65	89	OPX/HPX/LX HNSCC; RT ± chemo	PET/CT	5-39周	4	5	4	1	45	48	4	3	12.5
Kim 2007 ^[17]	97	17-84	88	HNSCC; M0; CRT	PET	1个月	10	5	7	1	78	91	2	0	12
Kishino 2012 ^[18]	28	40-83	89	HNSCC; CCRT	PET	3-11周	4	5	15	8	7	14	0	0	11
kigagawa 2003 ^[19]	23	47-85	78	Oral HNSCC; intra-arterial CRT	PET	平均38天	4	/	2	/	17	/	0	/	13
Li 2001 ^[20]	43	/	/	HNSCC; RT ± chemo ± sx	PET	4-36个月	20	/	3	/	18	/	2	/	11
McCollum 2004 ^[21]	40	29-78	78	HNSCC; stage III/IV; induction chemo+CRT	PET	4-12周	3	6	8	7	15	8	0	3	11
Moeller 2009 ^[22]	98	36-79	85	OPX/HPX/LX HNSCCstage III/IV; RT ± chemo	PET	5-12周	7	6	5	16	74	51	3	2	11.5
Mori 2011 ^[23]	65	36-85	88	HNSCC; CCRT	PET	4-6周	10	7	32	8	23	27	0	7	12.5
Ng 2011 ^[24]	79	33-74	89	OPX/HPX/LX HNSCCstage II / III / IV; CCRT	PET/CT	2.8-35.6个月	12	9	1	3	62	63	4	4	11.5
Sjovall 2014 ^[25]	82	34-89	76	OPX/HPX/LX HNSCCstage III/IV; M0; RT ± chemo	PET/CT	平均44天	1	/	18	/	64	/	0	/	11.5
Wang 2009 ^[26]	44	34-78	95	HNSCC; induction chemo+CCRT	PET	12-17周	11	10	3	1	30	33	0	0	12.5
李培勇 2001 ^[27]	43	65	56	HNSCC; RT	PET	4个月	20	/	3	/	18	/	2	/	9

注: CCRT: 同期放化疗; CRT: 放化疗; RT: 放疗; HPX: 喉咽部; LX: 喉部; OPX: 口咽部; M0: 未转移癌; Sx: 手术治疗

2.1 文献检索结果 初检出文献2928篇, 经过逐层筛选后, 最终纳入15个研究^[11-25]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价 纳入研究的基本特征及方法学质量评价结果见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PET及PET/CT对位于原发病灶残余及复发病灶的诊断价值: 在本研究中, MetaDiSc 1.4软件输出的ROC平面散点图不呈“肩臂状”, Spearman相关系数=0.373, $P=0.171$, 提示SEN与1-SPE呈阴性相关, 不存在阈值效应。采用随机相应模型进行Meta分析, 结果显示: $SEN_{合并}=0.81[95\%CI(0.74, 0.86)]$ 、 $SPE_{合并}=0.81[95\%CI(0.78, 0.86)]$ 、 $+LR=4.55[95\%CI(2.65, 7.81)]$ 、 $-LR=0.25[95\%CI(0.15, 0.43)]$ 、 $DOR_{合并}=23.42[95\%CI(11.45, 47.93)]$ 、SROC曲线下面积(AUC)为0.90, 其合并灵敏度及特异度的森林图见图2-3, SROC曲线见图4。

2.3.2 PET及PET/CT对位于颈部淋巴结处残余及复发病灶的诊

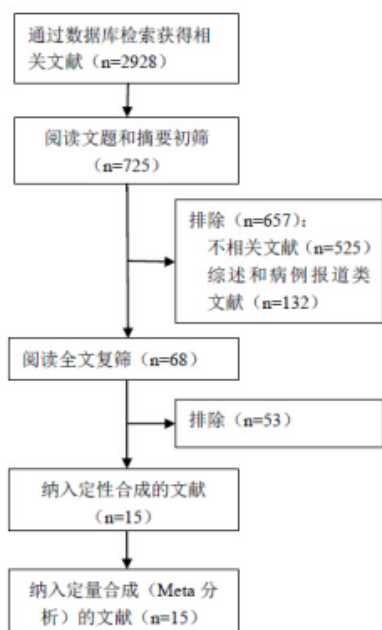


图1 文献筛选流程图及结果

断价值: 在本研究中, MetaDiSc 1.4软件输出的ROC平面散点图不呈“肩臂状”, Spearman相关系数=-0.168, $P=0.691$, 提示SEN与1-SPE呈阴性相关, 不存在阈值效应。采用随机相应模型进行Meta分析, 结果显示: $SEN_{合并}=0.74[95\%CI(0.62, 0.83)]$ 、 $SPE_{合并}=0.88[95\%CI(0.84, 0.91)]$ 、 $+LR=6.05[95\%CI(2.75, 13.33)]$ 、 $-LR=0.38[95\%CI(0.23, 0.64)]$ 、 $DOR_{合并}=23.40[95\%CI(6.20, 88.35)]$ 、SROC曲线下面积(AUC)为0.87, 其合并灵敏度及特异度的森林图见图5-6, SROC曲线见图7。

3 讨论

近年来, 解剖和功能联合显像的技术得到了提高和发展, 其中PET以及PET联合CT的技术在不同的疾病诊断中发挥着重要的作用。此篇Meta分析旨在评估PET及PET/CT诊断HNSCC患者放化疗后残留及复发病灶的准确性。我们只纳入使用PET及PET/CT诊断残留及复发病灶的头颈部SCCs患者的前瞻性研究。在15篇前瞻性研究中, 对比了从1993年至2012年间的795名患者。其中15个研究报道了原发病灶处相关的残留及复发病灶, 8个研究报道了颈部淋巴结相关残留及复发病灶。Meta分析结果显示, PET及PET/CT在诊断HNSCC患者复发及转移病灶方面具有一定的诊断价值, 其特异度及灵敏度均较高。

本Meta分析对纳入的研究使用QUADAS质量评价工具进行评分, 所有纳入的文献评分均大于10分, 提示纳入文献的质量较高。在PET及PET/CT诊断多个位置(局部复发病灶、淋巴结和远处转移病灶)方面, 由于未纳入相关文

献, 故未做讨论。在纳入的文献中只有3篇^[16, 24, 25]研究使用PET/CT进行诊断, 因此我们未对比PET和PET/CT之间的诊断效能。由于PET/CT可以联合解剖和功能显像, 因此PET/CT在实际的临床工作中已经取代了单独使用PET进行临床诊断。虽然此篇研究未对比PET/CT和PET之间的诊断效能, 但多篇研究已经证实PET/CT有着更高的诊断效能^[22, 28]。虽然采用了全面的文献检索, 但仍无法完全排除存在发表偏倚的可能。部分研究设计与主题相符, 但未能提供完整的数据, 这类研究也未能纳入Meta分析, 这也可能对Meta分析的结果造成影响。

综上所述, 本Meta分析认为PET及PET/CT诊断HNSCC患者残余及复发病灶具有较高的诊断效能, 可作为HNSCC残余及复发诊断的一项诊断指标。但受纳入研究数量的限制, 该结论尚需更多相关主题的研究加以强化。

参考文献

- [1] 王珍, 王琪, 邵文静, 等. PET/CT联合高b值水分子弥散成像在头颈部肿瘤诊断应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(11): 26-29+2.
- [2] Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2009, 21(3): 194-200.
- [3] Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clinic Proc, 2008, 83(4): 489-501.
- [4] Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(suppl 5): v184-v186.
- [5] 简洁君, 李国义, 余滋中, 等. 紫杉类-顺铂-氟尿嘧啶联合诱导化疗对

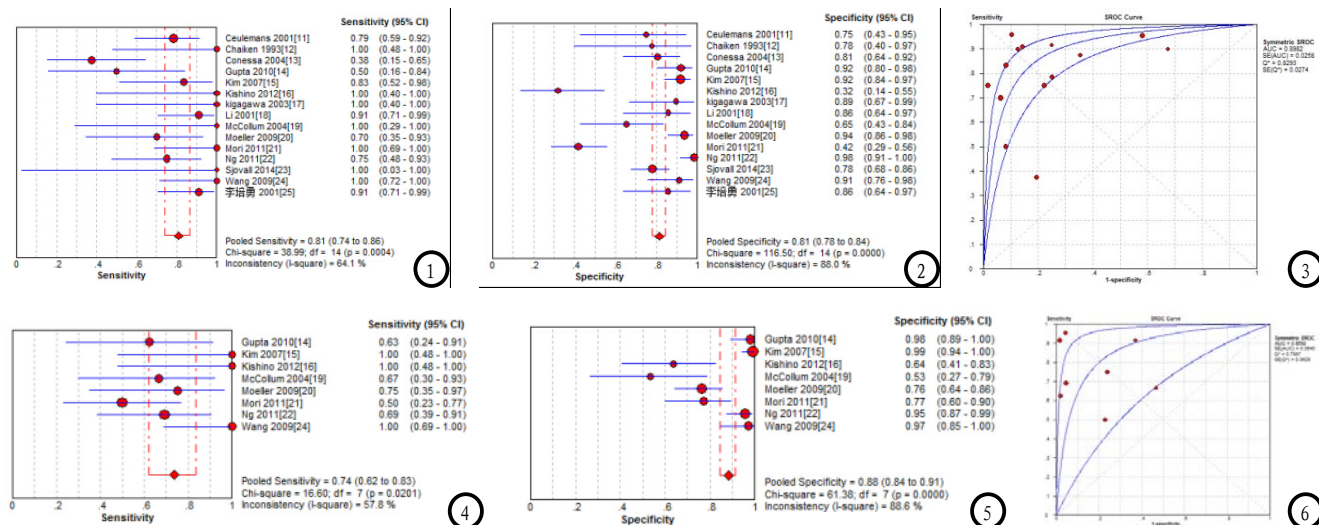


图2 PET及PET/CT诊断原发灶处残余及复发灶灵敏度 (SEN) 的Meta分析。图3 PET及PET/CT诊断原发灶处残余及复发灶特异度 (SPE) 的Meta分析。图4 PET及PET/CT诊断原发灶处残余及复发灶的SROC曲线。图5 PET及PET/CT诊断颈部淋巴结处残余及复发灶灵敏度 (SEN) 的Meta分析。图6 PET及PET/CT诊断颈部淋巴结处残余及复发灶特异度 (SPE) 的Meta分析。图7 PET及PET/CT诊断颈部淋巴结处残余及复发灶的SROC曲线。

晚期头颈癌疗效和安全性的Meta分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30 (4): 282-286.

- [6] Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51: 571-578.
- [7] Koness RJ, Glicksman A, Liu L, et al. Recurrence patterns with concurrent platinum-based chemotherapy and accelerated hyperfractionated radiotherapy in stage III and IV head and neck cancer patients[J]. *Am J Surg*, 1997, 174 (5): 532-535.
- [8] Gourin CG, Watts TL, Williams HT, et al. Identification of distant metastases with positron-emission tomography-computed tomography in patients with previously untreated head and neck cancer[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118: 671-675.
- [9] Perlow A, Bui C, Shreve P, et al. High incidence of chest malignancy detected by FDG PET in patients suspected of recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2004, 28 (5): 704-709.
- [10] Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, et al. Recurrence at the primary site in head and neck

cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor[J]. *Cancer*, 1994, 73 (1): 187-190.

- [11] 曹慧芳, 张敏, 胡姣, 等. MRI与¹⁸F-FDG PET/CT在鉴别鼻咽癌放射治疗后局部复发与纤维化的应用研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2011, 9 (1): 34-36.
- [12] Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, et al. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies[J]. *Health Technol Assess*, 2004, 8 (25): iii, 1-234.
- [13] Ceulemans G, Voordeckers M, Farrag A, et al. Can ¹⁸-FDG-PET during radiotherapy replace post-therapy scanning for detection/demonstration of tumor response in head-and-neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81 (4): 938-942.
- [14] Chaiken L, Rege S, Hoh C, et al. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27 (2): 455-464.
- [15] Conessa C, Foehrenbach H, Herve S, et al. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113 (1): 628-635.
- [16] Gupta T, Jain S, Agarwal JP, et al. Diagnostic performance of

response assessment FDG-PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with high-precision definitive (chemo) radiation[J]. *Radiation Oncol*, 2010, 97 (2): 194-199.

- [17] Kim SY, Lee S-W, Nam SY, et al. The feasibility of ¹⁸F-FDG PET scans 1 month after completing radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48 (3): 373-378.
- [18] Kishino T, Hoshikawa H, Nishiyama Y, et al. Usefulness of 3-deoxy-3-¹⁸F-fluorothymidine PET for predicting early response to chemoradiotherapy in head and neck cancer[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53 (10): 1521-1527.
- [19] Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, et al. Prospective comparison of ¹⁸F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and ⁶⁷Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44 (2): 198-206.
- [20] Li P, Zhuang H, Mozley PD, et al. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography[J]. *Clin Nucl Med*, 2001, 26: 131-135.

(下转第 16 页)