

[文章编号] 1000-1182(2015)04-0423-05

磁共振成像对口腔癌下颌骨骨侵犯 诊断价值的系统评价

李铀 李春洁 孙军 叶立 苏毅 李龙江

口腔疾病研究国家重点实验室 华西口腔医院头颈肿瘤外科(四川大学), 成都 610041

[摘要] **目的** 通过系统评价的方法, 探讨磁共振(MR)在口腔癌下颌骨骨侵犯诊断中的价值。**方法** 通过对Medline、荷兰医学文摘(EMBASE)、欧洲灰色文献数据库(SIGLE)、中国生物医学文献数据库等进行相关文献的电子检索。同时手工检索19种中文口腔医学期刊。两位研究者分别独立完成文献纳入排除并提取数据, 运用Meta-Disc 1.4对MR在口腔癌下颌骨骨侵犯诊断的敏感度(SEN)和特异度(SPE)及95%可信区间(95%CI)等进行分析。**结果** 共纳入相关文献研究12篇, 其中前瞻性研究5篇, 回顾性研究7篇, 共涉及患者476名, 所有文献偏倚风险均为中度。Meta分析结果显示MR诊断口腔癌下颌骨骨侵犯的SEN为0.779(95%CI: 0.719~0.831), SPE为0.823(95%CI: 0.767~0.870), 合并阳性似然比(+LR)为3.442(95%CI: 2.181~5.431), 合并阴性似然比(-LR)为0.286(95%CI: 0.181~0.451), 合并诊断比值比(DOR)为25.702(95%CI: 13.406~49.273), 曲线下面积(AUC)为0.903 9, Q*值为0.835 4。因仅有2篇研究报告了MR在口腔癌下颌骨髓侵犯中的诊断效能, 报告文献较少, 故未行相关Meta分析, 2篇研究包含55例患者, 其SEN为0.838, SPE为0.722。**结论** MR诊断口腔癌的下颌骨骨侵犯有较高的诊断效能, 对口腔癌的下颌骨骨侵犯的术前评估有一定临床价值。

[关键词] 口腔癌; 下颌骨; 侵犯; 磁共振成像

[中图分类号] R 445.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2015.04.021

Systematic review of magnetic resonance imaging in diagnosing mandibular invasion caused by oral cancers Li You, Li Chunjie, Sun Jun, Ye Li, Su Yi, Li Longjiang. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Dept. of Head and Neck Oncology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the diagnostic value of magnetic resonance (MR) imaging in the diagnosis of mandibular invasion caused by oral cancers. **Methods** Medline, EMBASE, SIGLE, and Chinese biomedical literature database were searched electronically. Manual searching for 19 relevant Chinese journals was also performed. Two reviewers evaluated the literature and extracted the data. Meta-Disc 1.4 was chosen to conduct the sensitivity (SEN), specificity (SPE), and 95% confidence interval (95%CI). **Results** Twelve studies with a total of 476 patients, namely, 5 prospective studies and 7 retrospective studies, were included. All the studies had unclear risk of bias. Meta-analysis result showed that the combination of SEN of MR in diagnosing mandibular invasion was 0.779 (95%CI: 0.719-0.831), combination of SPE was 0.823 (95%CI: 0.767-0.870), positive likelihood ratio was 3.442 (95%CI: 2.181-5.431), negative likelihood ratio was 0.286 (95%CI: 0.181-0.451), and diagnostic odds ratio was 25.702 (95%CI: 13.406-49.273). The area under curve was 0.903 9 and Q* was 0.835 4. Meta-analysis was not processed when diagnosing mandibular medullary invasion because only two studies with 55 patients had been reported. The SEN was 0.838, and the SPE was 0.722. **Conclusion** MR is efficient and has clinical value in the diagnosis of mandibular invasion caused by oral cancer.

[Key words] oral cancer; mandible; invasion; magnetic resonance imaging

[收稿日期] 2015-01-27; [修回日期] 2015-05-10

[基金项目] 2014年四川大学青年教师科研启动基金资助项目(2014-SCU11032)

[作者简介] 李铀, 博士, E-mail: 125287728@qq.com

[通信作者] 李龙江, 教授, 博士, E-mail: muzili63@163.com

口腔癌是一种常见的恶性肿瘤, 目前口腔癌的治疗方法多以手术治疗为主, 而术前对患者口腔癌侵犯范围评估常对临床医师手术方式、切除范围等选择造成直接影响, 如单纯局灶扩大切除、追加颈

淋巴清扫或下颌骨切除等。而其中对下颌骨是否切除或者选择的切除范围对患者预后及生活质量有着重要的影响。目前,临床医师对下颌骨切除与否或切除范围的选择多依靠影像学诊断。因此,本文通过系统评价的方法,对磁共振(magnetic resonance, MR)成像诊断口腔癌下颌骨侵犯的诊断价值进行评估。

1 材料和方法

首先根据研究计划制定详尽的计划书,并在整个系统评价过程中严格遵照计划书执行。在文献纳入排除、纳入文献质量评价及数据提取部分均由两名研究者独立完成,存在争议处则讨论解决。

1.1 纳入标准

纳入标准如下。1)研究类型:队列研究设计的诊断性试验;2)研究对象:术前病理证实为口腔癌并且怀疑有下颌骨侵犯,癌边界距下颌骨2 cm以内的患者;3)干预措施:运用MR作为诊断方法;病理活检证实存在口腔癌下颌骨骨侵犯作为金标准;4)结果指标:真阳性数(true positive, TP)、假阳性数(false positive, FP)、真阴性数(true negative, TN)、假阴性数(false negative, FN)等。

1.2 文献检索及筛选

采用MeSH主题词与自由词结合的形式进行检索,电子检索数据库包含:Medline、荷兰医学文摘(EMBASE)、欧洲灰色文献数据库(SIGLE)、中国生物医学文献数据库、中国知识基础设施工程数据库、维普数据库、万方数据库;检索时间截至2014年9月,检索无语言限制。检索主题词包括:“oral neoplasm”, “neoplasm invasiveness”, “jaw”, “magnetic resonance imaging”, “sensitive and specificity”。同时手工检索四川大学图书馆和四川大学华西口腔医学院图书馆馆藏的19种中文口腔医学期刊。通过检索到的文献题目及摘要初筛选出可能符合纳入标准的文献,再阅读其全文最终确定是否纳入,并对纳入文献的参考文献进行追踪判断。

1.3 纳入文献的方法学质量评价

对纳入研究使用诊断性试验质量评价工具(QUADAS-2)评价条目进行方法学质量评价^[1]。评价条目包括:1)患者是否为随机或连续纳入?2)是否避免了病例-对照设计?3)是否避免了不正确的排除?4)测试的影像学方法的诊断过程是否与金标准相独立?5)金标准是否能准确诊断该疾病?6)金标准的诊断是否受测试诊断方法的影响?7)金标准及测试诊断方法检测患者疾病的时间间隔是

否适当?8)是否所有的患者接受了金标准的检测?9)是否所有的患者均被纳入了最终的数据统计?将各项内容结果分为“是”、“否”、“不清楚”3种,并统计每一条目的结果分布情况。若某一部分中所有信号问题的回答均为“是”,则该部分的偏倚风险评价的结果则为“低偏倚风险”;若某一部分中只要有一个信号问题回答为“否”,则该部分的偏倚风险则被记为“高偏倚风险”;否则,偏倚风险将被记为“偏倚风险情况不清”,即“偏倚风险中度”。

1.4 数据提取

用结构式数据提取表对纳入文献进行资料提取,内容包含作者、发表时间、研究类型、患者性别、年龄、患病部位、接受MR检查人数、TP、TN、FN、FP等反应研究质量的指标并绘制成表。

1.5 数据分析

异质性分析采用 I^2 检验以检测各研究之间的统计学异质性,检验水准为 $\alpha=0.10$ 。若 $I^2>50\%$,则使用随机效应模型进行Meta分析;若 $I^2\leq 50\%$,则使用固定效应模型进行Meta分析。

Meta分析由Meta-Disc 1.4^[2]完成。Meta分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$,利用各纳入研究的TP、FP、TN、FN计算合并敏感度(sensitivity, SEN)、合并特异度(specificity, SPE)、合并阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、合并阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)、合并诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)。同时绘制合并受试者工作特征曲线(summery receiver operating characteristic curve, SROC),并计算曲线下面积(area under curve, AUC)及Q*值(SROC曲线上当SEN等于SPE时的数值),同时计算其标准误(standard error, SE)。

若单个Meta分析中纳入研究数量超过10篇,则进行Meta回归分析以了解各研究中的临床异质性对Meta分析结果的影响。将发表年限(0=小于2000年;1=晚于或发表于2000年)、研究设计类型(0=回顾性研究,1=前瞻性研究)、骨侵犯患者比例(0=比例小于50%,1=比例大于等于50%)作为自变量,将各研究DOR作为因变量分析。

2 结果

2.1 文献检索和纳入情况

通过文献检索共检索出525篇相关文献。通过初筛,排除不符合纳入标准的文章505篇,获取全文20

篇后进一步阅读全文,排除其中8篇研究对象包含了口腔癌以外的恶性肿瘤的文献,最终共纳入12项研究^[3-14]。

2.2 纳入研究的特征

在12项纳入的研究中,共有5项前瞻性研究,7项回顾性研究。共包含476名患者,其口腔癌来源于口底、舌、下颌骨、牙龈、磨牙后垫、颊、唇等

部位,其中454名患者接受了MR检查。MR检查中,MR的层厚选择介于2.5~7 mm,使用磁场强度介于0.5~3 T。各纳入研究均使用了病理学诊断作为最终的诊断金标准,这454名患者中,216名患者术后通过病理证实有下颌骨骨侵犯。各纳入研究的具体信息见表1,其中Brown等^[3]的研究中接受MR的14名患者中有1名患者因最终结果模棱两可而排除。

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 Characteristics of included studies

研究名称	国家	研究类型	n (男/女)	平均年龄/岁	位置	接受MR的患者数	TP/ (TP+ FN)	TN/ (TN +FP)
Brown等 ^[3]	英国	前瞻性	35 (28/7)	64.9	口腔	14	9/9	1/4
Gu等 ^[4]	韩国	回顾性	46 (39/7)	59.4	口腔	46	7/12	33/34
Hendriks等 ^[5]	荷兰	回顾性	23	63	口腔	23	9/11	8/12
Huang等 ^[6]	中国	前瞻性	64	54	颊	64	16/20	35/44
Imazumi等 ^[7]	日本	回顾性	51 (39/12)	61	口腔	51	24/25	14/26
Kim等 ^[8]	日本	前瞻性	27 (11/16)	73.6	口腔	27	19/20	4/7
Rajesh等 ^[9]	英国	回顾性	23	-	口腔	23	19/19	3/4
Van Cann等 ^[10]	荷兰	前瞻性	67 (42/25)	63	口底,磨牙后垫,牙龈,颊	66	27/43	23/23
Van Cann等 ^[11]	荷兰	前瞻性	25 (15/10)	54	口底,磨牙后垫,牙龈	25	7/12	13/13
van den Brekel等 ^[12]	荷兰	回顾性	29 (19/10)	57	口腔	29	17/18	8/11
Vidiri等 ^[13]	意大利	回顾性	36 (26/10)	56	口底,,磨牙后垫,牙龈,唇	36	13/14	18/22
Zupi等 ^[14]	意大利	回顾性	50 (28/22)	-	口腔	50	9/23	26/27

2.3 纳入研究的方法学质量

在偏倚风险评价方面,12项研究偏倚风险情况均不清楚,即中度偏倚风险。在研究类型方面,各研究均使用了队列研究,因而均避免了病例-对照设计,具有良好的适应性。由于纳入研究数目较多,

为确保纳入研究的各临床及方法学异质性不影响最终结果,故进行了Meta回归分析,分析显示纳入研究的各临床及方法学异质性并不影响Meta分析的结果(表2)。

表 2 Meta回归结果

Tab 2 Results of Meta-regression

变量	回归系数	标准差	P值	相对诊断比值比	95%CI
Cte.	2.329	1.292 4	0.114 5		
S	-0.132	0.181 2	0.491 1		
骨侵犯患者比例	1.454	1.909 3	0.471 2	4.28	(0.05, 391.06)
研究设计类型	-0.634	0.711 8	0.402 7	0.53	(0.10, 2.86)
发表年份	-0.112	1.149 8	0.924 9	0.89	(0.06, 13.55)

2.4 Meta分析

Meta分析的结果显示,MR对口腔癌下颌骨骨皮质侵犯的诊断效能: SEN 0.779 (95%CI: 0.719~0.831), SPE 0.823 (95%CI: 0.767~0.870), +LR 3.442 (95%CI: 2.181~5.431), -LR 0.286 (95%CI: 0.181~0.451), DOR 25.702 (95%CI: 13.406~49.273), AUC为0.903 9, Q*值为0.835 4。

因仅有2项研究报告了MR在口腔癌下颌骨骨髓侵犯中的诊断效能,报告文献较少,未行相关Meta

分析。2项研究共报告了55人,其SEN为0.838, SPE为0.722。

3 讨论

口腔癌是人群中较为高发的恶性肿瘤^[15]。由于口腔内相对环境较小,且各种复杂的解剖结构彼此靠近,故口腔癌往往在原发灶的基础上很快地侵犯周围邻近的结构。而下颌骨作为颌面部唯一的可运

动骨,在口腔内与各结构如舌、颊、牙龈等距离均很接近,所以口腔癌极易接近下颌骨甚至直接与下颌骨相接触,导致下颌骨的侵犯。下颌骨是口腔进行咀嚼的重要结构,牙齿附着于下颌骨,通过下颌骨的运动行使咀嚼功能,同时人体面下1/3外形主要靠下颌骨的支撑起作用。同时下颌骨上附着颌面部各种肌肉以发挥其主要功能,如所连接的口底肌群则稳固地悬吊舌体,保证呼吸道的通畅。因此下颌骨一旦受侵犯,即需要对下颌骨进行切除,下颌骨的切除,即使是小范围的部分切除,必然会影响下颌骨上某一重要结构,直接降低患者咀嚼功能、言语功能及面部外形^[16]。这些功能及美观的障碍同时可能造成患者的心理障碍,影响到患者正常的社交等,极大地降低了患者术后生存质量。所以为了避免各项不良后果,就要求临床医师尽可能的准确判断口腔癌的下颌骨侵犯情况以制定最佳手术方案。

仅靠口腔专科检查很难准确地判断口腔癌是否存在下颌骨侵犯情况,特别是口腔癌边界离下颌骨较近者。所以邻近下颌骨的口腔癌对下颌骨是否有侵犯,还需结合影像学检查来进一步判断。随着医学影像学的发展,能够作为口腔癌术前影像学检查的方式越来越多,如CT、MR等,能对口腔癌原发灶的范围、转移情况、下颌骨侵犯的情况有较好地显示。因各大医院设备条件及患者经济条件等限制,目前CT为口腔癌患者术前影像学检查中较为普及的方式。但CT检查拥有较大的辐射量,所以目前越来越多临床医师在对口腔癌术前影像学检查中选择使用MR。

MR主要通过磁共振的方法从人体中获得氢原子核质子电磁信号,进而对人体信息进行重建,以灰度的强弱代表电磁信号的强弱^[17]。MR能够更加清楚地显示人体的组织结构及病变范围,其获得的电磁信号来自于人体本身,无放射性,不需要注射放射性核素来获取影像。在诊断口腔癌下颌骨侵犯时,骨皮质侵犯的主要MR表现即是SET2和SET1图像上出现低信号的下颌骨皮质的缺损或连续性丢失,或是该部分被较低信号的癌信号所取代。而骨髓侵犯的MR表现即是SET2和SET1图像上较高的脂肪信号的骨髓被癌信号的低信号组织所取代。

本研究结果显示,在诊断口腔癌下颌骨皮质侵犯时,其SEN为0.779(95%CI: 0.719~0.831),SPE为0.823(95%CI: 0.767~0.870),可见MR能较好地诊断口腔癌的下颌骨骨皮质侵犯。MR可以很好地显示原发灶的情况、位置、大小等,而下颌骨的信号增强与原发灶存在明显差异,所以能在重建图像中清晰的判断出二者的关系,判断是否存在下颌

骨侵犯。然而,MR诊断皮质侵犯时同样出现了部分的漏诊,其主要原因是因为目前三维显像技术中层厚的问题。当口腔癌侵犯下颌骨程度范围较小时,描层厚层可能大于骨侵犯的最大直径,此时断面上无法出现对该区域的侵犯情况的显影而导致漏诊。但是此类情况中,口腔癌的下颌骨侵犯往往较小,仅能侵犯下颌骨表面皮质,MR的显影虽无法具体显示出口腔癌的下颌骨侵犯,但影像多可明确地发现原发灶与下颌骨彼此紧密连接。因此临床医师手术时可选择性对毗邻的下颌骨进行打磨,进一步避免因MR漏诊引起的不完全切除。而在特异度方面,MR因靠组织所提供氢核质子信号的高低而形成不同密度影像,人体组织中,若与口腔癌氢核质子的信号相当的组织出现于邻近于原发灶的下颌骨中时,极易导致MR的误诊。如口腔癌常出现癌周围的炎症,邻近下颌骨的炎性反应常引发水肿,使得周围组织的信号增高,使得下颌骨在口腔癌无明显侵犯的情况下出现与原发灶相当的信号而导致误诊。

增强后的MR相比于未增强的MR来说,其原发灶的信号明显提高,与下颌骨不同信号差异更加明显,影像学的表现差异更易被临床医师发现。另一方面,如上述所说下颌骨的炎性反应造成了下颌骨部分与原发灶相似的信号,这些信号也随着增强MR而增强,与原发灶未能出现明显的反差,因此对于误诊来说,增强与否所带来的影响并不大。

在诊断口腔癌下颌骨骨髓侵犯时,因为报道较少,2篇文献共报告了55人,其SEN为0.838,SPE为0.722。其综合诊断效能有了一定提升。这是因为当口腔癌侵犯至下颌骨骨髓时,往往病变已出现较大面积的骨质侵犯,这使得因MR的层厚因素引起的漏诊率大幅降低。同时由于MR根据氢核质子信号强度进行诊断,下颌骨骨髓内的氢核质子信号强度显影较骨皮质明显上升。但在诊断骨髓侵犯时特异度值较诊断骨皮质时特异度有所下降,同样是因为骨髓内氢核质子信号强度较骨皮质易显影而出现了错误的判断。MR在诊断口腔癌骨髓侵犯方面,总的来说,还需要更多的临床资料来分析评价。

结合目前所得数据。MR在诊断口腔癌下颌骨侵犯中具有一定价值,可被临床医师采用作为口腔癌下颌骨侵犯的术前检查证据之一。

[参考文献]

- [1] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8):529-536.

- [2] Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al. Meta-Disc: a software for meta-analysis of test accuracy data[J]. BMC Med Res Methodol, 2006, 6:31.
- [3] Brown JS, Griffith JF, Phelps PD, et al. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 1994, 32(6):347-359.
- [4] Gu DH, Yoon DY, Park CH, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity[J]. Acta Radiol, 2010, 51(10):1111-1119.
- [5] Hendriks AW, Maal T, Dieleman F, et al. Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010, 39(5):436-439.
- [6] Huang SH, Chien CY, Lin WC, et al. A comparative study of fused FDG PET/MRI, PET/CT, MRI, and CT imaging for assessing surrounding tissue invasion of advanced buccal squamous cell carcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(7):518-525.
- [7] Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, et al. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(1):114-122.
- [8] Kim M, Higuchi T, Arisaka Y, et al. Clinical significance of ^{18}F - α -methyl tyrosine PET/CT for the detection of bone marrow invasion in patients with oral squamous cell carcinoma: comparison with ^{18}F -FDG PET/CT and MRI[J]. Ann Nucl Med, 2013, 27(5):423-430.
- [9] Rajesh A, Khan A, Kendall C, et al. Can magnetic resonance imaging replace single photon computed tomography and computed tomography in detecting bony invasion in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008, 46(1):11-14.
- [10] Van Cann EM, Koole R, Oyen WJ, et al. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008, 37(6):535-541.
- [11] Van Cann EM, Rijpkema M, Heerschap A, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MRI for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2008, 44(12):1147-1154.
- [12] van den Brekel MW, Runne RW, Smeets LE, et al. Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques[J]. Eur Radiol, 1998, 8(9):1552-1557.
- [13] Vidiri A, Guerrisi A, Pellini R, et al. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29:73.
- [14] Zupi A, Califano L, Maremonti P, et al. Accuracy in the diagnosis of mandibular involvement by oral cancer[J]. J Craniomaxillofac Surg, 1996, 24(5):281-284.
- [15] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [16] Morimata J, Otomaru T, Murase M, et al. Investigation of factor affecting health-related quality of life in head and neck cancer patients[J]. Gerodontology, 2013, 30(3):194-200.
- [17] 秦维昌. 医学影像技术学总论卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:31-34.

(本文编辑 杜冰)

中华口腔医学会第10次全国口腔材料学术会议通知

中华口腔医学会第10次全国口腔材料学术会议拟定于2015年10月8—10日在山东省青岛市召开。本次会议由中华口腔医学会口腔材料专业委员会主办, 青岛大学口腔医学院承办, 会议地点设在青岛大学国际学术交流中心。会议邀请了国内外知名专家演讲以及国内口腔材料研究专家做报告。会议热烈欢迎相关研究人员和机构投稿并积极参会。联系人: 蒋丽(学术) 13548089334, 钟凤(会务) 18661833099。联系和投稿邮箱: kqclzwh@sina.cn。

中华口腔医学会口腔材料专业委员会