

多发性骨髓瘤的影像学评估

赵多多, 庄俊玲

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院血液内科, 北京 100730

通信作者: 庄俊玲 电话: 010-69155027, E-mail: zhuangjunling@pumch.cn

【摘要】 多发性骨髓瘤具有独特的骨病表现, 由于破骨细胞激活和成骨细胞功能抑制导致溶骨性破坏和严重骨质疏松。骨病严重程度对患者生活质量和生存均有负面影响。普通 X 线检出骨病的灵敏度很低, CT 的灵敏度虽明显提高, 但难以检出骨外病变。功能性影像方法 (主要包括磁共振弥散加权成像和正电子发射断层显像/计算机断层成像) 不仅能发现早期溶骨病灶, 且在评估全身肿瘤负荷和缓解后微小残留病变方面更有优势。本文将对这些方面的进展进行综述。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 影像; 骨病; 微小残留病变; 肿瘤负荷

【中图分类号】 R445.1; R551.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)03-0305-04

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20190213

Imaging Techniques in the Assessment of Multiple Myeloma

ZHAO Duo-duo, ZHUANG Jun-ling

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHUANG Jun-ling Tel: 86-10-69155027, E-mail: zhuangjunling@pumch.cn

【Abstract】 Multiple myeloma has unique manifestations of bone disease, mainly presenting as osteolytic lesions and diffuse osteoporosis as a result of over-activation of osteoclasts and suppression of osteoblasts. The severity of myeloma bone disease is negatively correlated with quality of life and survival. Plain X ray has low sensitivity to contour destructive bone lesions. Whole body low dose CT does not differentiate active foci from tranquil ones. Functional imaging including diffuse weighted imaging-magnetic resonance imaging (DWI-MRI) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) are more sensitive in evaluation of comprehensive tumor load and detection of early disease. Moreover, minimal residue disease detected by DWI-MRI or PET/CT is a complement of flow cytometry and predicts progressive disease in patients achieving complete response. In this article, we summarized the role of imaging methods in evaluating myeloma bone disease and tumor load.

【Key words】 multiple myeloma; imaging; bone disease; minimal residual disease; tumor load

Med J PUMCH, 2020,11(3):305-308

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种克隆性浆细胞疾病, 也是最常累及骨骼的肿瘤^[1]。MM 以破坏性多发溶骨病变为特点, 约 80% 的 MM 患

者在病程中出现严重骨痛、病理性骨折、骨质疏松、高钙血症或脊柱压缩性骨折^[2]。即使肿瘤得到满意控制, 骨病依然很难改善, 甚至不断进展, 成为影

响患者生活质量和生存率的重要因素之一。尽管近 20 年来 MM 的治疗取得了显著进展,但 MM 骨病的评价体系进展有限。新型功能性影像检查提高了 MM 骨病的诊断灵敏度,并成为检出微小残留病变(minimal residual disease, MRD)的有效方法。本文将对 MM 骨病常用的影像学评估方法和相关进展进行综述。

1 X 线

长期以来,X 线检查因其成本低廉、放射量低、简单易行而被广泛应用于 MM 的骨骼评估,并被应用于 1975 年 Durie-Salmon 分期系统。2009 年国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)指南仍将全身 X 线检查作为评估 MM 骨病累及范围的金标准^[3],但其对溶骨性病变的灵敏度较差,小梁骨至少减少 30%~50% 方可呈现阳性结果^[4],且难以发现骨外病变,无法用于疗效评估。出现新发骨折可能与疾病进展有关,但无法鉴别其是否为陈旧病灶合并骨折。

2 CT

CT 对 MM 骨病检查的灵敏度优于 X 线,对于颅骨及肋骨病变,CT 相较传统检查可提高近 4%~33% 的检出率^[5]。Horger 等^[6]首次提出全身低剂量 CT (whole body low-dose CT, WBLDCT) 可用于骨髓瘤骨病的评估。WBLDCT 是在保留对骨质高分辨率和对比度的基础上降低辐射剂量(4~5 mSv,与 X 线相当^[6])的一种检测方法,其辐射剂量低、检测时间短(75 s)、无需对比剂,提高了骨病检查的灵敏度,且可一次性完成全身检查,可用于 CT 引导下穿刺或介入操作。2014 年 MM 诊断指南更新后已将 CT 或功能性影像检查替代普通 X 线作为评估 MM 骨病的首要推荐^[7]。但其缺点在于对弥漫性骨髓浸润、浆细胞瘤等灵敏度差,亦无法用于连续疾病活动监测。

3 MRI

全身 MRI (whole body MRI, WB-MRI) 目前对于骨髓瘤的诊断、分期及预后具有重要指导价值。WB-MRI 相比 WBLDCT 对骨病的灵敏度更高^[8],且对软组织分辨率较高,可及时发现早期溶骨性病变和髓外病变^[9]。根据 IMWG 2014 年标准^[7],MRI 检查发现

局灶性病变部位>1 处(每处检查的病灶直径 ≥ 5 mm)则为冒烟型多发性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)的超高危标志,其 2 年内进展为活动性骨髓瘤的可能性超过 80%,故最新诊断标准已将此类 SMM 患者纳入到活动性 MM 中,需要接受系统治疗。MRI 显示多处病变(≥ 7 处)的活动性骨髓瘤患者总生存期(overall survival, OS)明显缩短^[10]。

此外,弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是一种测量组织中水分子运动的 MRI 技术,可通过表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)等半定量参数体现细胞代谢活性高低。肿瘤组织细胞密集程度高,水分子扩散受限,常呈 DWI 高信号、ADC 图低信号。DWI 所提供的参数与骨髓浆细胞浸润的组织学检查结果具有较好的一致性^[11],ADC 值对判断骨骼病变处于活动期还是静止期具有较高的灵敏度和特异度。

Rasche 等^[12]研究了一组达到完全反应(complete response, CR)后 MM 患者的 MRD, DWI-MRI 显示高达 49% 的患者可检出 DWI 高信号的残留病灶,但其中大部分患者病灶的 ADC 值无降低,说明 DWI 信号升高的病灶并非都是活动性病灶。此部分患者的 OS 与无残留病灶患者相当。DWI 高信号同时 ADC 值降低患者的局灶性病变发生率仅为 21%,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 3.38 年,显著低于 DWI 高信号而 ADC 值不降低的患者,说明 ADC 降低对判断肿瘤活动与否、预示疾病复发等方面具有较高的准确度。与流式 MRD 相比, DWI-MRI 在髓外病变和局限性骨浆细胞瘤检出率方面更有优势。

总体而言, MRI 具有对肿瘤病灶灵敏度高、髓外病变检出率高、无辐射、无需对比剂的优点,缺点为时间较长、不适用于患有幽闭恐惧症或有金属植入物的患者。

4 传统正电子发射断层显像/计算机体层成像

正电子发射断层显像/计算机体层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)通过细胞对示踪剂的摄取体现病灶代谢水平,并与 CT 结合判断病变的解剖定位。目前最常用的示踪剂为放射性核素标记的¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG),其随细胞摄取葡萄糖时进入胞内。¹⁸F-FDG PET/CT 对 MM 骨病评估具有较高的特异度和灵敏度,可同时检测髓外浆细胞瘤的代谢活性^[13]。多项研究均已证实 PET/CT 对于疾病预后的

指导意义, Usmani 等^[14]对 302 例新诊断 MM 患者在诱导治疗后第 7 天行早期 PET/CT, 发现局灶病变大于 3 处的患者 PFS 及 OS 均较短, 基因表达谱高危患者的生存劣势尤为突出。另一项研究显示, 沙利度胺联合地塞米松诱导化疗后 PET/CT 仍有持续高代谢病灶为预后不良的标志, 而序贯 2 次自体干细胞移植后 PET/CT 转阴的患者 PFS 及 OS 均更长^[15]。一项纳入 189 例患者的回顾性研究显示, 53% 的 MM 患者治疗后达到 CR, 但其中 29% 的 PET/CT 检查仍然发现阳性病灶, 此类患者的 PFS 及 OS 均缩短^[16]。

PET/CT 对于 MM 疗效评估及 MRD 检测具有重要价值。随着新药时代 MM 疗效的大幅提高和生物学技术的进步, 深度缓解标准亟需新的定义。大量研究^[12,17-18]已证实流式/二代测序/影像学 MRD 阴性较传统定义的 CR, 提示更深缓解、更长生存。临床试验已将 MRD 阴性率作为新的研究终点进行评价, 在诱导方案硼替佐米+沙利度胺+地塞米松中加入 CD38 单克隆抗体 (第 4 种药物), 移植后 MRD 转阴率显著高于未加入 CD38 单克隆抗体组患者^[19]; 自体造血干细胞移植亦能进一步提高移植后的 MRD 阴性率^[20]。目前 IMWG 共识^[21]优先推荐流式 MRD 检测, 但由于浆细胞在骨髓中呈现灶性分布特点且易发生髓外病变, 流式 MRD 可能出现假阴性, 因此影像学检测是评估 MRD 的一种重要补充方法。治疗后 PET/CT 影像学恢复正常速度快于 MRI, 故可更早期评估疗效。Rasche 等^[12]研究显示, 针对化疗后首次达到 CR 的初治患者, DWI-MRI 的 MRD 阳性率为 21%, PET/CT 残留病灶阳性率仅为 6% (11 例), 其中 5 例是与 DWI 重叠的。83 例流式 MRD 阴性患者中仅有 4 例影像学 (PET/CT 或 MRI) 显示 MRD 阳性, 其 2 例出现早期复发, 说明传统 PET/CT 对 MRD 的灵敏度可能低于 MRI, 且二者的灵敏度均未显示优于流式细胞术的检出率, 但在发现髓外病灶方面更优。这项研究还纳入了 16 例挽救治疗流式细胞术显示达到 MRD 阴性的复发难治性 MM (relapse refractory multiple myeloma, RRMM) 患者, 其中 8 例影像学仍有残留病灶^[12], 高于一线治疗后 CR 的患者, 说明影像学 MRD 评估在 RRMM 中价值更高, 可能与复发时出现了更多的髓外病变有关。目前 MRD 检测尚未广泛应用于我国骨髓瘤诊治的临床实践, 影像学 MRD 检测的意义仍需进一步真实世界研究的数据支持。

骨髓瘤细胞代谢率不高, PET/CT 的标准摄取值范围目前尚无统一规范, 对于 <10 mm 的病灶存在假阴

性可能, 且亦可能有炎症或感染引起的假阳性干扰。

5 新型示踪剂正电子发射断层显像/计算机体层成像

MM 是一种惰性肿瘤, 无氧代谢并非肿瘤细胞的主要供能途径, 且 10%~15% MM 患者的浆细胞因缺少己糖激酶而不摄取¹⁸F-FDG, 因此造成¹⁸F-FDG PET/CT 假阴性结果^[22]。对于此类患者, 不同代谢途径的新型示踪迹可能对评估肿瘤负荷和溶骨病变更敏感。

¹¹C-蛋氨酸 (¹¹C-methionine, MET) 与氨基酸转运及蛋白质合成有关, 可被新合成的免疫球蛋白摄取并吸收代谢, 从而提示肿瘤负荷及疾病活动度。Lapa 等^[23]对 78 例骨髓瘤患者同时进行¹¹C-MET PET/CT 和¹⁸F-FDG PET/CT, 发现¹¹C-MET 组检出局灶性病变的比例显著高于¹⁸F-FDG 组 (75.6% 比 60.3%)。¹¹C-MET 组阴性患者均为完全缓解、非常好的部分缓解或 SMM。且相较¹⁸F-FDG 组, ¹¹C-MET 组在阳性患者中检出更多的病变数目。因此, ¹¹C-MET PET/CT 具有更高的灵敏度和特异度, 但¹¹C-MET 的缺点在于半衰期仅为 20 min, 失效快, 难以临床大范围应用。

另外, ¹¹C-乙酸盐、胆碱能等新型示踪剂, 可针对其他代谢途径, 已在小鼠模型或少量患者中展开应用并具备更优越的灵敏度和特异度。如¹¹C-乙酸盐可在乙酰辅酶 A 作用下转化为脂肪酸, 而 MM 在细胞增殖和免疫球蛋白分泌过程中脂肪酸代谢活性增高。

另外放射性抗体 (如 CD138、CXCR4 等) 可特异性地与浆细胞表面抗原结合, 更早期发现肿瘤并深度评估疗效。趋化因子受体 CXCR4 普遍表达于造血细胞表面, 前期研究表明约 50% 的骨髓瘤细胞表面高表达 CXCR4^[24]。⁶⁸Ga-pentixafor 是一种对 CXCR4 具有高亲和力的靶向标记肽, 对复发 MM 患者进行⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 扫描可更敏感地发现病灶^[24]。

6 小结与展望

随着对 MM 骨病更为深入的了解以及新药物的不断涌现, MM 患者的整体生存状况在不断改善。其中影像学在评估 MM 骨病范围、严重程度及活动与否对判断疾病进展、提示预后、指导治疗及改善生活质量等均具有重要意义。早期发现肿瘤病灶、全面评估肿瘤负荷、更深程度评估疗效标准 (例如 MRD), 均依赖于功能性影像检查技术的不断进步, 这些进步已经影响了 MM 诊疗指南, 例如活动性 MM 定义范围扩

大、治疗时间点前移、MRD 纳入新的疗效评估标准等。今后新型示踪剂标记的 PET/CT 可能成为 MM 骨病影像学发展的新方向。

参 考 文 献

- [1] 张之南, 单渊东, 李蓉生, 等. 协和血液病学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 497.
- [2] Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2004, 32: 290-292.
- [3] Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2009, 23: 1545-1556.
- [4] Derlin T, Bannas P. Imaging of multiple myeloma: current concepts [J]. *World J Orthop*, 2014, 5: 272-282.
- [5] Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162: 50-61.
- [6] Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography [J]. *Eur J Radiol*, 2005, 54: 289-297.
- [7] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 538-548.
- [8] Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190: 1097-1104.
- [9] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 657-664.
- [10] Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1121-1128.
- [11] Hillengass J, Bäuerle T, Bartl R, et al. Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology [J]. *Br J Haematol*, 2011, 153: 721-728.
- [12] Rasche L, Alapat D, Kumar M, et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma [J]. *Leukemia*, 2019, 33: 1713-1722.
- [13] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18: 206-217.
- [14] Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3 [J]. *Blood*, 2013, 121: 1819-1823.
- [15] Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation [J]. *Blood*, 2011, 118: 5989-5995.
- [16] Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT Improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 4384-4390.
- [17] Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry [J]. *Leukemia*, 2014, 28: 391.
- [18] Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2014, 123: 3073-3079.
- [19] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 394: 29-38.
- [20] 金媛媛, 庄俊玲. 新药时代自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤一线治疗中的地位 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9: 219-223.
- [21] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: e328-e346.
- [22] Rasche L, Angtuaco E, MC Donald JE, et al. Low expression of Hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130: 30-34.
- [23] Lapa C, Garcia-Velloso MJ, Lückerrath K, et al. ¹¹C-Methionine-PET in multiple myeloma: a combined study from two different institutions [J]. *Theranostics*, 2017, 7: 2956-2964.
- [24] Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, et al. *In vivo* molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7: 477-487.

(收稿日期: 2019-10-06)