

# 全身弥散加权成像(WB-DWI)在初诊多发性骨髓瘤患者中的诊断和监测作用

王攀峰 李永超 徐杨 王希明 郭亮 傅琤琤

**【摘要】** 目的 探讨磁共振全身弥散加权成像(WB-DWI)在初诊多发性骨髓瘤(MM)患者诊断和监测中的应用价值。方法 收集2012年9月至2016年1月收治的107例初诊MM患者的临床资料,分析其中治疗前行WB-DWI检查的60例患者的结果,探讨WB-DWI在MM诊断和监测中的作用。结果 60例患者中有57例均发现程度不等的骨质破坏病灶,WB-DWI阳性检出率为95.0%(57/60)。MM相关的骨破坏多累及中轴骨,以肋骨、脊柱及骨盆骨多见,肋骨为最易受累部位,检出率为96.5%(55/57)。有13例患者初诊时CT检查未发现骨质破坏,但行WB-DWI检查发现相同部位有弥散受限病灶影。8例患者治疗前后均行WB-DWI检查,结果显示8例患者治疗前最大病灶的中位表观弥散系数(ADC)值为 $0.984 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;治疗后为 $1.142 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,治疗后最大病灶的中位ADC值较治疗前高,且均高于正常值 $[(0.516 \pm 0.180) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ ;诱导治疗后WB-DWI检查结果与临床疗效相符。结论 WB-DWI在诊断和监测MM中起重要作用,其诊断敏感性优于CT;诱导治疗后的WB-DWI检查结果与患者的临床疗效有一定的相关性,可用于疾病监测。

**【关键词】** 弥散磁共振成像; 多发性骨髓瘤; 诊断; 监测

**基金项目:**国家自然科学基金(81302046);江苏省临床医学中心项目(ZX201102)

**Role of whole-body diffusion weighted imaging (WB-DWI) in the diagnosis and monitoring of newly diagnosed multiple myeloma** Wang Panfeng, Li Yongchao, Xu Yang, Wang Ximing, Guo Liang, Fu Chengcheng. First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Hematology Collaborative Innovation Center, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Fu Chengcheng, Email: fuzhengzheng@suda.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the practical value of whole-body diffusion weighted imaging (WB-DWI) in the diagnosis and monitoring of newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. **Methods** The clinical data of 107 newly diagnosed MM patients at hematology department of the first affiliated hospital of Soochow's University from September 2012 to January 2016 were retrospectively analyzed. The results of all the 60 patients who were performed WB-DWI before treatment were analyzed. And the role of WB-DWI in the diagnosis and monitoring MM was discussed. **Results** Of 60 patients, 57 were found to have more or less abnormal foci of osteoclasia by WB-DWI with the positive rate of 95.0% (57/60). Myeloma related bone lesions occurred predominantly in the axial skeleton, which were commonly seen in ribs, spines and pelvis. There were 96.5% (55/57) patients who had osteolytic rib lesions. And the ribs were the most vulnerable organs. Thirteen patients who had no osteoclasia by computerized tomography (CT) examination were detected abnormal limited diffuse lesions by WB-DWI. Eight patients underwent more than one follow-up WB-DWI. The mean apparent diffusion coefficient (ADC) values of the maximal lesions from all eight patients before and after treatment were  $0.984 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  and  $1.142 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , respectively. They were both higher than the normal range  $[(0.516 \pm 0.180) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ . Mean ADC values of the maximal lesions after treatment were higher than that before treatment. The results of WB-DWI after the induction chemotherapy were consistent with clinical therapeutic effect. **Conclusions** WB-DWI has an important value in the diagnosis and monitoring of newly diagnosed

MM. It has higher sensitivity than that of CT. The results of WB-DWI after induction therapy has a nice correlation with treatment effect and it could monitor the disease.

【Key words】 Diffusion magnetic resonance imaging; Multiple myeloma; Diagnosis; Monitoring

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,初诊时常表现为骨痛、病理性骨折等临床症候群<sup>[1-2]</sup>,因此影像学检查显得尤为重要,而且必不可少。目前国际骨髓瘤工作组(IMWG)共识中推荐使用传统的T1、T2、STIR序列以及新兴的磁共振全身弥散加权成像(WB-DWI)技术<sup>[3]</sup>。WB-DWI是2004年Takahara等<sup>[4-5]</sup>首次报道应用于临床,具有病灶信息对比突出、敏感性高、无对比剂、无辐射、从细胞水平功能成像的优点,又因其经过后处理得到的图像与PET的图像相似,因此也被形象地称作MRI“类PET”技术。目前国内有关WB-DWI在MM患者中应用的相关报道尚不多见且例数较少<sup>[6-7]</sup>。我们收集了本中心60例初诊MM患者的临床资料,旨在探讨WB-DWI在MM诊断和监测中的作用,提高对此项检查的认识,更好地指导临床应用。

## 病例与方法

1. 病例:收集2012年9月28日至2016年1月17日苏州大学附属第一医院血液科收治的107例初诊MM患者的临床资料,所有患者均根据临床表现及相关实验室、影像学检查确诊。60例患者在初诊、未治疗之前行WB-DWI检查,其中有8例患者化疗3~5个疗程后进行了WB-DWI复查。根据相关检查结果评估所有患者的疗效。

2. FISH检查:骨髓标本未进行CD138磁珠分选,采用13q14、Rb1、P53、1q21、IgH探针进行检测。定义:13q14、Rb1、P53缺失阳性率 $\geq 5\%$ 为阳性;1q21扩增 $\geq 5\%$ 为阳性;IgH重排 $\geq 6\%$ 为阳性;以上任意一项阳性定义为FISH检查异常,5项均阴性者定义为FISH检查正常。

3. WB-DWI检查:60例患者均采用3.0T磁共振行WB-MRI检查,扫描设备为MAGNETOM Skyra(德国西门子公司产品)。采用体线圈对所有患者进行平面回波成像脉冲序列全身弥散(EPI-DWI)扫描,全身轴位分段扫描参数:回波时间(TR)=5 500 ms,重复时间(TE)=75 ms,成像平面FOV=45 mm $\times$ 45 mm,矩阵96 $\times$ 128,层厚5 mm, b值=700 s/mm<sup>2</sup>。扫描过程采用多次分段法,共扫描7段,自由呼吸完

成。扫描时间30~35 min。

图像处理与分析:扫描结束后传送到工作站,利用工作软件包将各序列图像合并到一个序列中,然后再重建三维最大密度投影图像。DWI见高信号(高于背景信号)病灶记录为阳性。

WB-DWI检查结果的判读:所有图像均经1位放射科医师(WB-MRI诊断经验3年以上)在已知MM诊断但不被告知疾病状态、疾病分期及病变累及范围的前提下独立阅片2次,前后阅读时间至少间隔2周。若遇到不能确定的病灶再请经验丰富的高年资主任医师核实。MM在WB-DWI图像通常表现为骨髓腔内弥漫或局限性斑片状高信号;而CT及平片表现为溶骨性、穿凿样骨破坏区<sup>[6]</sup>。

4. 随访和疗效评估:随访截止时间为2016年3月30日。采用门诊、住院病历查阅及电话联系方式进行随访。治疗后疗效评价采用2015年中国MM诊治指南<sup>[1]</sup>及IMWG的疗效标准<sup>[8]</sup>,分为完全缓解(CR)、严格意义的CR(sCR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、CR后复发。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件进行相关统计学分析。计数资料的比较用配对四格表卡方检验,计量资料的比较使用单样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般临床特征:60例患者中男40例,女20例。中位年龄58(29~73)岁;中位HGB为92.5(45.0~157.0)g/L;中位C反应蛋白(CRP)为5.00(0.05~14.00)mg/L;中位LDH为160(100~3 740)U/L;完整Ig型47例,轻链型13例;DS分期:I A期2例,II A期1例;III A期43例,III B期14例;ISS分期:I期13例,II期22例,III期25例。染色体核型检查:正常者47例,异常者7例,缺失者6例。FISH检查:正常者13例,异常者41例,缺失者6例。

2. WB-DWI诊断的敏感性分析:60例患者中有3例初诊时WB-DWI检查未发现明显异常,而57例均发现程度不等的骨质破坏病灶,WB-DWI阳性检出率为95.0%(57/60),常见累及部位依次为:肋骨

(96.5%)、脊柱及其附件(84.2%)、骨盆(78.9%)、胸骨(47.4%)、股骨和肱骨(均为45.6%)、肩胛骨(33.3%)、头颅骨(8.8%)、锁骨和下颌骨(均为7.0%),软组织肿块者占7.0%,另外发现12例患者淋巴结弥散受限。

3. WB-DWI与CT检查结果比较:60例患者中45例(73.3%)初诊时同时行CT检查,其中42例行胸部CT检查,2例行腹部和脊柱CT检查,1例行头颅及骨盆CT检查。45例行CT检查的患者中,29例(64.4%)发现骨质破坏,16例未发现骨质破坏,而这16例患者中,有13例患者在WB-DWI检查结果中发现相同部位上有弥散受限病灶影(图1)。采用配对四格表卡方检验对两种检查方法的阳性检出率进行比较,差异有统计学意义( $P<0.001$ )(表1),结果显示WB-DWI检查较CT检查有更高的敏感性。

表1 CT与磁共振全身弥散加权成像(WB-DWI)两种检查方法检查结果比较

CT(例)	WB-DWI(例)		合计
	阳性	阴性	
阳性	29	0	29
阴性	13	3	16
合计	42	3	45

4. 治疗前后对比:有8例患者在3~5个疗程诱导治疗后复查WB-DWI,中位复查间隔天数为138(79~172)d。其中7例患者采用硼替佐米联合地塞米松为基础的化疗方案,1例采用TDD(沙利度胺、脂质体阿霉素、地塞米松)方案化疗。治疗后CR者3例,VGPR者4例,PD者1例(表2)。治疗后疗效 $\geq$ VGPR的7例患者WB-DWI检查示病灶数量和最大病灶直径较治疗前明显减少和缩小(图2);而1例PD患者则显示病灶数量未明显减少,且最大病灶直径较治疗前有所增大,提示疗效不佳。以上病例的

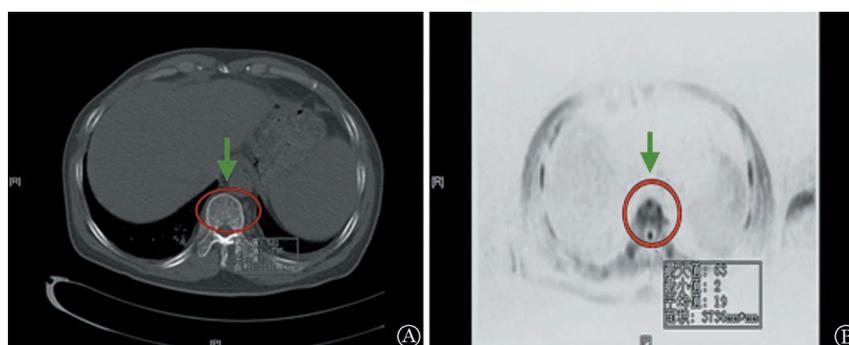
WB-DWI检查结果与其相应的临床疗效相符合。

8例MM患者治疗前最大病灶的中位表观弥散系数(ADC)值为 $0.984 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;治疗后为 $1.142 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,治疗后的中位ADC值较治疗前高,而正常ADC值为 $(0.516 \pm 0.180) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,采用单样本 $t$ 检验分别比较治疗前后与正常ADC值间的差异, $P$ 值分别为 $<0.001$ 和 $0.003$ ,故可认为所有8例患者治疗前后的ADC值均高于正常值。与治疗前比较,治疗后6例患者最大病灶的ADC值增加,2例患者减少(且该2例患者治疗后的ADC值接近正常值水平)(表2)。

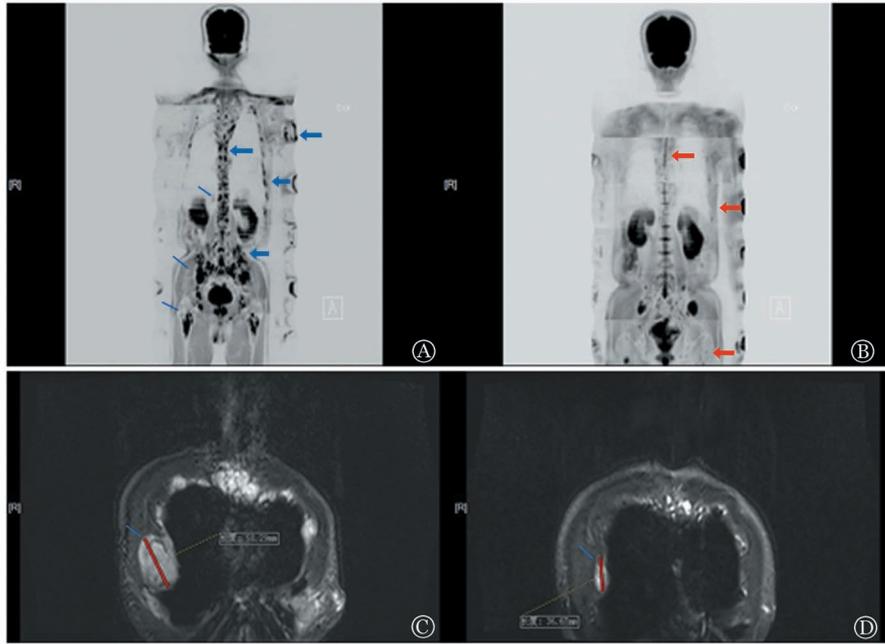
## 讨 论

影像学在MM的诊断中有着不可或缺的作用。文献报道MRI在MM的诊断、监测、肿瘤负荷评估、短期治疗反应评估以及预后评估中均有重要作用<sup>[1,3-4,9-12]</sup>。目前研究发现WB-DWI较X线及CT有更高的检测敏感性<sup>[9,13-14]</sup>,不仅对MM的诊断有重要价值,而且能评估肿瘤负荷及早期治疗反应<sup>[4,9-11,15]</sup>,目前正逐渐被临床医师接受和使用。

有研究者报道90%以上的MM患者在疾病过程中会伴随溶骨性病灶;这些溶骨性病灶常常发生在中轴骨,比如颅骨、脊柱、肋骨、骨盆以及四肢长骨近端<sup>[16-18]</sup>。MRI对于发现中轴骨的病变更有优势,但检出颅骨骨质破坏的敏感性较差。在本研究中我们发现超过78%的患者在肋骨、脊柱和骨盆处检出病灶,而仅有8.8%的患者检出颅骨破坏,颅骨可能有一定的漏检。2015年Giles等<sup>[11]</sup>以20例复发的MM患者为研究对象,对比WB-DWI与全身X线检查结果,发现除颅骨之外,WB-DWI较X线发现病灶的敏感性更高,可用于评估MM引起的骨质破坏病灶。而颅骨检出率较低的原因为:WB-DWI技术受到生理运动(呼吸、心跳、脑脊液等)的影响,图像



A: 胸部CT图像,患者胸部CT检查未发现椎体骨质破坏;B:患者WB-DWI图像,箭头所示为同一层面上胸椎椎体多发、灶性弥散受限  
图1 同一多发性骨髓瘤患者同期胸部CT及磁共振全身弥散加权成像(WB-DWI)检查结果



A: 治疗前可见脊柱多个椎体、双侧多根肋骨、双侧髂骨、耻骨、坐骨、两侧肱骨及双侧股骨上段见多发斑片状弥散受限灶(蓝色箭头); B: 间隔165 d, 治疗后WB-DWI复查, 全身弥散病灶已明显减少, 程度减轻(红色箭头), 疗效评估为完全缓解; C: 治疗前可见右侧第5肋骨局部骨质破坏伴周围的软组织肿块, 病灶最大径为58.2 mm(箭头所示); D: 治疗后, 同一部位肿块明显缩小, 病灶最大径为36.6 mm(箭头所示)。C、D为MRI T2WI序列成像

图2 同一多发性骨髓瘤患者治疗前后磁共振全身弥散加权成像(WB-DWI)检查结果

表2 治疗前后有完整磁共振全身弥散加权成像资料的8例多发性骨髓瘤患者的临床资料

例号	性别	年龄(岁)	类型	DS分期	ISS分期	化疗方案	疗效评估	间隔时间(d)	最大病灶(mm)			ADC值( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	
									治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后
1	男	59	$\lambda$ 轻链型	III B	III	4×PDD	CR	165	58.2	36.6	21.6	0.984	1.127
2	男	29	$\lambda$ 轻链型	III B	III	5×PTD	CR	133	56.1	29.2	26.9	0.999	1.157
3	女	54	IgG- $\kappa$ 型	III A	I	4×PDD	VGPR	144	26.6	24.6	2.0	0.896	1.327
4	女	66	IgA- $\kappa$ 型	III B	III	3×PD	进展	172	40.4	45.7	-5.3	0.734	0.999
5	男	60	IgG- $\kappa$ 型	III A	I	1×PD+2×PAD	VGPR	79	13.6	7.0	6.6	0.848	1.219
6	男	55	IgG- $\kappa$ 型	III A	III	1×PD+3×PAD	VGPR	138	29.3	19.6	9.7	1.238	0.516
7	男	58	IgG- $\kappa$ 型	III A	III	1×PD+3×PAD	VGPR	127	35.5	33.5	2.0	0.984	1.267
8	男	60	IgG- $\lambda$ 型	III A	II	4×TDD+CTX	CR	146	18.9	10.0	8.9	1.110	0.527

注:DS:Durie-Salmon;ISS:国际分期系统;PDD方案:硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松;PTD方案:硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;PD方案:硼替佐米+地塞米松;PAD方案:硼替佐米+阿霉素+地塞米松;TDD方案:沙利度胺+脂质体阿霉素+地塞米松;CTX:环磷酰胺;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解;间隔时间:初次DWI检查至复查时间;ADC:表观弥散系数,其正常值为 $(0.516 \pm 0.180) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$

不可避免地会产生伪影;而脑脊液高信号的干扰导致WB-DWI对颅骨病变显示不理想<sup>[6]</sup>。总体来看,WB-MRI在MM骨破坏灶的检出中具有很大的优势。

在本研究中,有13例患者CT检查未发现骨质破坏,而WB-DWI检查却有较明确的异常发现,该结果与文献<sup>[6-7,19]</sup>报道相符合。2011年Horger等<sup>[10]</sup>比较了12例MM患者治疗前和治疗3周后的WB-DWI检查结果,发现11例有治疗反应的患者

治疗后的ADC值平均增加了63.9%,而1例对治疗没有反应的患者其ADC值下降了7.8%,故认为WB-DWI检查结果与疾病过程有关,可用于短期内评估MM患者的治疗反应。2014年Giles等<sup>[15]</sup>比较了26例MM患者治疗前后的ADC值,发现有治疗反应的20例患者中19例(95%)中位ADC值升高。在本研究中我们比较了8例患者治疗前后WB-DWI检查结果中的病灶数量、最大病灶直径减少程度以及最大病灶ADC值的变化,发现治疗后WB-DWI

检查结果与临床疗效相符,且疗效不佳的1例患者WB-DWI检查中病灶直径有增大的证据,并且治疗后的中位ADC值较治疗前增高,与文献[4,10,15]的报道结果相符。以上结果提示WB-DWI检查可评估MM患者的治疗反应,并可用于MM的监测。

综上,WB-DWI具有MRI本身的技术优势(如无辐射、不需对比剂注入等),且较PET-CT经济实惠。对于除颅骨之外的MM累及的骨破坏灶,其检出率和敏感性均较X线及CT高。WB-DWI还可用于评估MM诱导治疗后的反应。更重要的是,治疗前后WB-DWI的表现与患者经3~5个疗程诱导治疗后的临床疗效相符。因此,鉴于WB-MRI在MM患者的初诊、疗效评价以及监测中的重要作用,将其引入MM的常规检查将大有裨益。

#### 参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1070. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.020.
- [2] Ravaud P, Thepot C, Auleley GR, et al. [Imaging of multiple myeloma] [J]. Ann Med Interne (Paris), 1996, 147(8): 370-375.
- [3] 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(6): 657-664. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9961.
- [4] Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI--a new view of myeloma [J]. Br J Haematol, 2015, 171(1): 29-37. DOI: 10.1111/bjh.13509.
- [5] Takahara T, Imai Y, Yamashita T, et al. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display [J]. Radiat Med, 2004, 22(4): 275-282.
- [6] 任进军,韩书明,赵宝宏,等.磁共振全身弥散加权成像诊断多发性骨髓瘤临床价值[J].临床荟萃,2012,27(17):1535-1537.
- [7] 魏来,管永靖,陈克敏.全身弥散成像对多发性骨髓瘤的诊断价值初探[J].中国医学计算机成像杂志,2009,15(6):551-554. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5741.2009.06.012.
- [8] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1467-1473. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284.
- [9] Pawlyn C, Fowkes L, Otero S, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? [J]. Leukemia, 2016, 30(6): 1446-1448. DOI: 10.1038/leu.2015.338.
- [10] Horger M, Weisel K, Horger W, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: preliminary results [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(6): W790-795. DOI: 10.2214/AJR.10.5979.
- [11] Giles SL, Desouza NM, Collins DJ, et al. Assessing myeloma bone disease with whole-body diffusion-weighted imaging: comparison with x-ray skeletal survey by region and relationship with laboratory estimates of disease burden [J]. Clin Radiol, 2015, 70(6): 614-621. DOI: 10.1016/j.crad.2015.02.013.
- [12] Mai EK, Hielscher T, Kloth JK, et al. A magnetic resonance imaging-based prognostic scoring system to predict outcome in transplant-eligible patients with multiple myeloma [J]. Haematologica, 2015, 100(6): 818-825. DOI: 10.3324/haematol.2015.124115.
- [13] Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 192(4): 980-986. DOI: 10.2214/AJR.08.1633.
- [14] Narquin S, Ingrand P, Azais I, et al. Comparison of whole-body diffusion MRI and conventional radiological assessment in the staging of myeloma [J]. Diagn Interv Imaging, 2013, 94(6): 629-636. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.005.
- [15] Giles SL, Messiou C, Collins DJ, et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma [J]. Radiology, 2014, 271(3): 785-794. DOI: 10.1148/radiol.13131529.
- [16] Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management [J]. Ann Oncol, 2005, 16(8): 1223-1231. DOI: 10.1093/annonc/mdi235.
- [17] 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(9): 1545-1556. DOI: 10.1038/leu.2009.89.
- [18] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(1): 21-33. DOI: 10.4065/78.1.21.
- [19] Rubini G, Niccoli-Asabella A, Ferrari C, et al. Myeloma bone and extra-medullary disease: Role of PET/CT and other whole-body imaging techniques [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 101: 169-183. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.006.

(收稿日期:2016-06-29)

(本文编辑:刘志红)