

弥散加权成像对比常规序列在多发性骨髓瘤分级诊断中的意义

房加高¹, 邹月芬^{1*}, 陈丽娟², 时寅¹, 徐怡¹, 徐磊¹, 汪家旺¹

¹南京医科大学第一附属医院放射科, ²血液科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨磁共振全身弥散加权成像与常规T1T2加权序列(T1WI和T2WI)在多发性骨髓瘤的检出率和对病灶的敏感性上的差异,评估WB_DWI对多发性骨髓瘤分期诊断的价值。方法:收集48例经临床资料确诊的多发性骨髓瘤患者的全身磁共振影像资料,包括常规T1WI、T2STIR序列和功能成像WB_DWI序列。在两组序列上分别统计每例患者病灶累及的区域个数。依照Durie-Salmon PLUS分级系统,使用两组序列分别对每例样本进行分期。以临床分期为金标准,比较两组方法分期的一致符合率。结果:4例在T1T2加权图像上及弥散图像上均未见明显异常,余44例在两组序列上发现大小数目不等的异常信号,两者检出率均为91.7%。在发现病灶的44例中,T1T2加权图像共发现肿瘤累及的区域1 063个,弥散图像共发现肿瘤累及区域1 442个,在对病灶的敏感性上,DWI序列要优于T1WI、T2WI序列($P < 0.001$, Wilcoxon's 非参数秩和检验)。以临床分期为金标准,T1T2加权序列和弥散序列对患者分期的一致符合率分别为54.5%和68.1%,弥散序列对患者分期准确率高于常规T1WI、T2WI序列($P < 0.05$, McNemar's χ^2 检验)。结论:磁共振全身DWI序列可以提高磁共振对多发性骨髓瘤肿瘤负荷的检出率,对多发性骨髓瘤的分期诊断具有重要意义。

[关键词] 磁共振;弥散加权成像;T1WI、T2STIR序列;多发性骨髓瘤;分期

[中图分类号] R445

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)02-242-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180221

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是单克隆浆细胞恶性增殖性疾病,最常侵犯骨骼系统。骨骼系统病变常表现为溶骨性破坏,骨质疏松症,以及由此引起的骨折^[1]。因为这一表现,国际骨髓瘤专家组(International Myeloma Working Group, IMWG)制定的诊治指南建议所有的骨髓瘤患者(包括无临床症状的冒烟型骨髓瘤)应接受MRI检查,并将影像学表现作为是否需要治疗的判断标准之一^[2]。全身MRI使用全景成像矩阵(total image matrix, TIM)技术,通过自动移床和拼接技术完成磁共振的全身扫描,可以对MM病变累及情况作出全面评估。弥散序列是近年来研究较多的功能成像序列,本文通过比较弥散加权成像(DWI)与磁共振常规序列在病灶检出率的差异,探讨全身弥散扫描(WB_DWI)对MM分期诊断的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

收集本院2015年11月—2017年4月经临床资料确诊为MM的患者48例,年龄34~71岁,平均年龄58岁,男26例,女22例。均为初诊患者,经骨髓穿刺证实,在入组本研究之前均未做过任何针对该病

的治疗,并且骨髓穿刺时间与接受磁共振检查的时间间隔不超过1周,平均为3 d。均采用新WHO分期方法(即ISS分期标准):Ⅰ期:血清 β_2 -微球蛋白 < 3.5 mg/L,血蛋白 ≥ 35 g/L;Ⅱ期:介于Ⅰ期与Ⅲ期之间;Ⅲ期:血清 β_2 -微球蛋白 ≥ 5.5 mg/L^[3]。

1.2 方法

1.2.1 扫描方法

使用西门子Vivo 3.0T磁共振系统,患者仰卧位,头先进,双臂放置于身体两侧并紧靠,采用头颈联合线圈和两组体表相控阵线圈,将患者扫描部位全部包裹。扫描范围包括头颅、全脊柱、骨盆和股骨上段,采用TIM技术分段扫描,最后拼接为全身图像。扫描序列分两组:组一为T1WI、T2STIR序列,扫描冠状位和矢状位,冠状位分5段扫描,矢状位分3段扫描(扫描全脊柱),各段之间有部分重合,扫描后使用后处理拼接功能对各段进行拼接;组二为功能成像弥散序列,扫描轴位,分为7段,相邻两段之间无间隔,扫描后使用后处理3D功能对弥散图像进行拼接。两组扫描方案参数见表1。

1.2.2 诊断标准和图像分析

所有的图像均由2名放射科主任医师(在肌骨系统磁共振诊断上有10年以上工作经验)进行盲法

阅片。将扫描范围内的骨骼根据解剖结构分为61个区域,根据MM在磁共振图像上异常信号的表现进行评估,当2名医师意见不同时,邀请第3位肌骨组主任医师加入诊断,并以2:1的方式对结果进行判断。

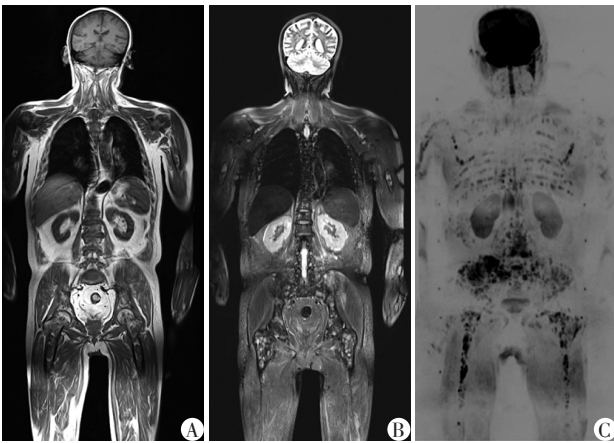
MM在磁共振图像各序列的表现为:在T1WI上

表现为低信号,在T2STIR上表现为高信号,只要在其中1个序列上有异常表现即视为组一为阳性。在DWI图像上表现为高信号,表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)值下降。每一个区域用两分法对该区域是否被累及进行评测(发现病灶为1,未发现异常则为0,图1)。

表1 T1WI、T2STIR和DWI序列扫描参数

扫描序列	TR(ms)	TE(ms)	TI(ms)	层厚(mm)	层间距(mm)	FOV(mm×mm)	矩阵	单位	扫描时间(s)
T1WI冠状位	750	9.0	无	4	0.4	330×480	384×384	无	95
T2STIR冠状位	3 600	190	180	4	0.4	330×480	258×384	无	176
T1WI矢状位	600	8.7	无	3	0.3	272×340	256×320	无	96
T2STIR矢状位	4 000	100	180	3	0.3	272×340	256×320	无	146
DWI轴位	11 900	55	210	5	0.0	380×450	194×256	b1=50 b2=900	179

胸腹部扫描T2WI使用呼吸门控,T1WI使用分次屏气扫描,以减少呼吸运动伪影。



A: T1WI序列,表现为点状或片状低密度影;B: T2STIR序列,表现为点状或片状高密度影;C: WB_DWI图像反转图,在DWI上表现为高信号,ADC值减低。

图1 MM在全身磁共振常规序列和弥散序列上的表现

记录两组序列各自所累及的区域,并统计每位患者局限性病灶的个数。对于弥散型骨髓瘤根据骨髓浸润的程度分为轻度、中度和重度。根据观察结果对该样本进行分期(分期标准参照Durie-Salm-on PLUS 分级系统,表2)。

表2 Durie-Salmon PLUS 分级系统^[4]

分期	影像学表现
I A/B期	< 5个病灶或轻度弥漫性病变;其中单个浆细胞瘤或局限性病灶为I A,弥漫性病变为I B。
II A/B期	5~20个病灶或中度弥漫性病变
III A/B期	> 20个病灶或重度弥漫性病变

II期与III期中,A期为血肌酐<0.2 mg/dL,肾功能正常;B期为血肌酐>0.2 mg/dL,肾功能异常。

1.3 统计学方法

采用SPSS18.0统计学软件,对两组检出率的比较上使用Wilcoxon’s非参数秩和检验。以临床分期为金标准,运用诊断实验方法计算两组方法分期的一致符合率,对一致符合率的检验使用McNe-mar’s χ^2 检验法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

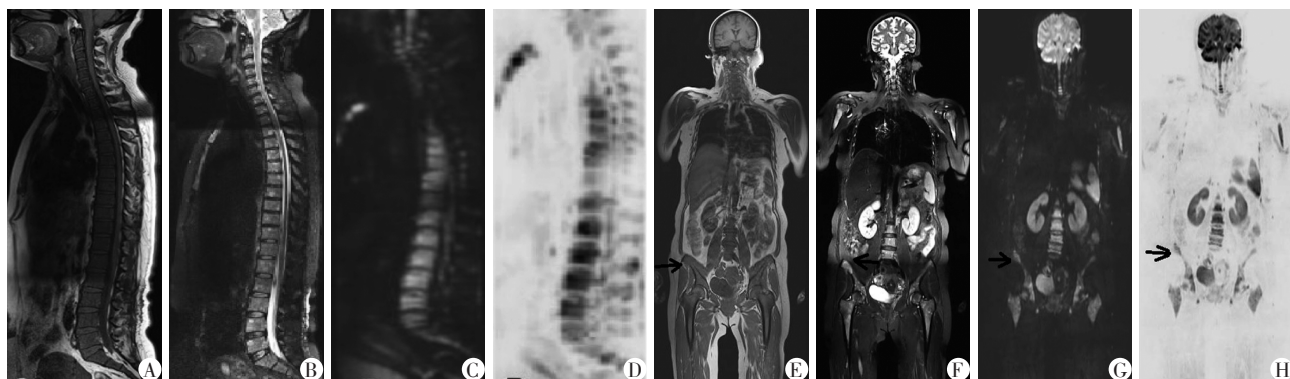
2 结 果

2.1 两组序列对病灶检出率的比较

在T1WI、T2STIR序列图像上,4例样本无表现,这4例样本在DWI序列上同样无表现,两者检出率均为91.7%。在发现病灶的44例样本中,组一T1WI、T2STIR序列共发现累及的区域1 063个,组二DWI共发现累及区域1 442个,在对病灶的敏感性上,DWI序列要优于T1WI、T2STIR序列($P < 0.001$,Wilcoxon’s非参数秩和检验)。部分样本在T1T2加权图像和DWI图像上得到一致的病灶显示(图2)。在某些样本上DWI体现其优势,可以将T1T2加权图像无法显示的病灶显示出来(图3)。

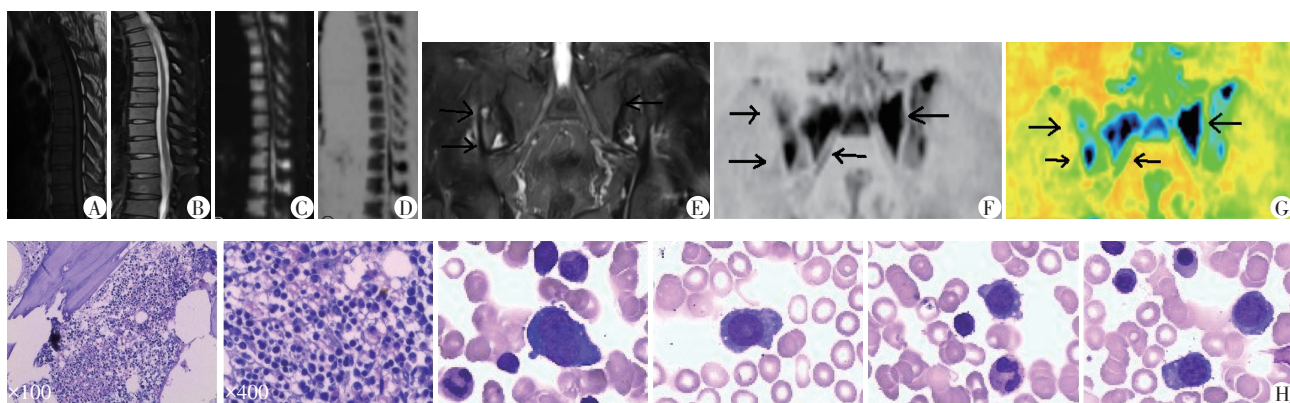
2.2 两组序列与临床分期一致性的比较

44例样本的临床分期为:I期11例,II期7例,III期26例。依据磁共振图像对患者分期,在常规T1WI、T2STIR序列上I期14例,II期11例,III期19例。根据DWI图像进行分期:I期8例,II期7例,III期29例。14例患者在T1WI、T2STIR上的分期比DWI上的分期要低($P < 0.001$)。10例在组二诊断为III期患者在组一中8例被分为II期,2例被分为I期,4例在组二中为II期,在组一中被分为了I期。



患者53岁,女,血液科资料确诊为MM且未经治疗,全身MRI扫描所取得图像。A:全脊柱T1WI矢状位;B:全脊柱T2WI矢状位;C:DWI矢状位;D:DWI矢状位灰度翻转图;在同样的位置,T8~T11,L1~L4病灶的显示一致。E:全身T1WI冠状位;F:全身T2STIR冠状位;G:WB_DWI冠状位;H:WB_DWI冠状位灰度翻转图;累及范围和病灶个数均一致。箭头所示为髂骨翼一处明显的局灶性病灶,在两组图像上表现一致。

图2 两种方法在磁共振图像表现一致的1例样本图像



患者49岁,男,有腰部疼痛症状。A:胸椎T1WI矢状位;B:胸椎T2STIR矢状位;C:胸椎DWI矢状位;D:胸椎DWI灰度翻转图;在盲法诊断中T1WI、T2STIR序列均未发现异常,DWI图像上则表现为椎体信号弥漫性增高。E:骶髂关节T2WI冠状位;F:骶髂关节DWI冠状位;G:骶髂关节DWI彩图;T2STIR序列显示骶髂两处局限性病灶,余骨质部分未见异常。弥散图像上除两处局限性病灶显示为高信号外,在T2STIR信号无异常的骶髂区呈弥漫性增高(箭头所示)。H:该患者骨髓穿刺结果,病理资料显示骨髓增生明显活跃(70%),原幼浆占比18%。

图3 T1T2加权无法显示而DWI显示异常的1例样本图像及病理

以临床分期为金标准,T1T2加权序列和弥散序列对MM分期的一致符合率分别为54.5%、68.1%,弥散序列对MM分期与临床分期一致性明显高于T1T2加权序列($\chi^2=4.5$, $P=0.034$)。

3 讨论

3.1 MM的临床现状

多发性骨髓瘤多发于中老年人,好发年龄为41~60岁,临床突出特点是进行性的骨质破坏。据统计,临床上有70%~80%的患者出现不同程度的骨质破坏,患者常因骨痛前来就诊^[5]。MM常伴有高钙血症、肾衰、贫血和骨病变。MM的确诊以病理组织学检查结合血清中异常代谢物的含量来诊断。也有部分MM患者没有临床症状骨病变,被称为冒烟型或无症状型多发性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)^[6]。其中骨髓瘤肿瘤负荷对骨髓瘤

的临床分期,治疗方案的制定,以及后期疗效的评估上有重要意义^[7]。而肿瘤负荷的评估需要借助影像学检查。

3.2 MM的影像学诊断现状

目前,用于检查骨髓瘤骨质病变的影像学技术包括X线、全身螺旋CT、正电子发射计算机断层显像、PET-CT、MRI。X线是最早被应用的检查方法,但是X线的敏感性非常低,只有当MM造成骨质流失超过30%~50%时才会表现在X线上表现出来。根据一些研究表明,相比于磁共振检查,X线的假阴性率为30%~70%^[8]。CT对肿瘤引起的骨质破坏较为敏感,可以用来评价椎体稳定性及病理骨折的危险程度,但CT对骨髓病变不敏感,当MM仅仅局限于髓腔内细胞的变化而未引起明显的成骨或溶骨反应时诊断存在困难,而且在老年患者存在骨质疏松或退变时也影响结果的诊断^[9]。PET敏感性与MRI大

体相当,但PET价格昂贵,检查过程复杂,并且,PET和全身CT扫描在检查过程中都要接受大量的辐射剂量。磁共振检查敏感性高,诊断准确,操作简单,无辐射。因此,IMWG建议MRI做为骨髓瘤患者接受治疗前的常规检查方法,确定MM患者肿瘤负荷情况^[10]。

3.3 全身磁共振检查的技术特点

全身MRI使用TIM技术,使用头颈联合线圈和相控阵表面线圈,由76个无缝连接的线圈和32个射频接收通道结合而成,采用并行采集技术,通过自动移床完成全身冠状位和全脊柱的矢状位扫描,一次性完成从颅到股骨的大范围全景成像。WB_DWI技术又被称为类PET技术,是基于反转恢复(inversion recovery, IR)技术进行背景脂肪抑制所做的全身DWI序列,对图像进行三维重组和图像灰度翻转所形成的图像。类PET技术常应用于多发性的全身病灶的筛检。

3.4 功能成像WB_DWI序列对多发性骨髓瘤诊断与分期诊断的意义

多发性骨髓瘤在全身DWI上主要表现为骨髓弥漫性水分子活动受限。功能成像DWI相对于常规序列对多发性骨髓瘤病灶更敏感,这使得DWI对MM的分期更准确,主要由于以下两点:①由于黄骨髓富含脂肪组织,还有硬化信号的叠加,以及磁场不均匀导致压脂信号不均,使得部分病灶特别是弥散型MM在常规T1T2加权序列上难以显示^[11]。弥散成像是依据细胞内外水分子的不规则扩散运动进行成像的,在克服脂肪信号叠加及硬化信号的影响上具有明显的优势,显著提高了病变的敏感性和阳性预测值^[12]。本研究中DWI序列检测出了379个在T1T2加权图像上无法发现的肿瘤累及区,体现了弥散成像在对MM病灶检出上的优势。②DWI对多发性骨髓瘤骨病变的敏感性比常规序列要高。Pans等^[13]的研究表明,MM肿瘤病灶平均弥散系数比正常骨髓明显降低,相对于常规磁共振序列,MM在弥散上表现出来要比T1T2加权序列要早。根据Weininger等^[14]的研究,MM在DWI上表现出异常比T1WI、T2STIR序列大约要早1~2个月,比患者全身生化出现异常提前8个月。分析其原因为DWI反映的是细胞内外水分子的扩散运动,瘤细胞的浸润首先表现为细胞跨膜水运动的改变,使得细胞水分子的扩散运动受到限制,而这种改变出现在细胞分子形态学的改变之前^[15]。基于以上原因,仅依靠T1T2加权序列对MM进行分期存在低估的可能。本研究中,14例患者通过分析

DWI序列分期比T1T2加权图像的分期高。在与临床分期的一致性比较上,DWI序列对MM的分期更加准确。

3.5 全身弥散扫描的局限性

首先,DWI参数弥散系数值并不是由弥散运动而唯一确定,它还受到细胞灌注特性的影响,这可能在一定程度上影响检查结果,最新的技术发展正在为区分这两种流动性而努力。另外弥散序列全身扫描时间较长,部分患者难以耐受,因此,在不影响图像质量的前提下,尽量提高成像速度是目前全身磁共振扫描发展方向。

总之,WB_DWI序列相对于常规T1T2加权序列在评估MM肿瘤负荷上具有明显的优势。使MM磁共振分期与临床分期一致性得到明显提高,使得Durie-Salmon Plus分期系统得到更好的应用。特别是在评估弥漫型MM上,使得磁共振对多发性骨髓瘤的分期更准确,值得广泛推广。

【参考文献】

- [1] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2013, 88(3): 226-235
- [2] 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(12): e538-e548
- [3] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420
- [4] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival[J]. Cancer, 1975, 36(3): 842-854
- [5] Lu J, Lu J, Chen W, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. Blood Cancer J, 2014, 4: e239-243
- [6] Weber DM, Dimpoulos MA, Mouloupoulos LA, et al. Prognostic features of asphomatic multiple multiple myeloma[J]. BJ of Haematology, 1997, 97(4): 810-818
- [7] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2014, 28(2): 269-277
- [8] 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, 23(6):614-621
- [9] Minarik J, Krhovska P, Hrbek J, et al. Prospective comparison of conventional radiography, low-dose computed tomography and magnetic resonance imaging in monoclonal gammopathies [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(2):305-309
- [10] Dimopoulos M A, 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
- [11] 王攀峰, 李永超, 徐 杨, 等. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(2):129-133
- [12] Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI-a new view of myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(1):29-37
- [13] Pans S, Goosens V. Assessing progressive disease in myeloma patients with whole-body diffusion-weighted imaging at 3.0 T: a prospective imaging study comparing whole body T1-WI, T2-STIR-WI and laboratory findings [J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2015, 15:e108-e116
- [14] Weininger M, Lauterbach B, Knop S, et al. Whole-body MRI of multiple myeloma: comparison of different MRI sequences in assessment of different growth patterns [J]. *Eur J Radiol*, 2009, 69(2):339-345
- [15] Attariwala R, Picker W. Whole body MRI: improved lesion detection and characterization with diffusion weighted techniques [J]. *Magn Reson imaging*, 2013, 38:253-268
- [收稿日期] 2017-06-03

(上接第241页)

与IGF1R mRNA、IRS-1 mRNA的表达负相关,但它们的预后价值不一致,这提示miR-145的预后价值不依赖它的靶点IGF1R mRNA、IRS-1 mRNA。可能的解释是miR-145有许多靶mRNA组成一个复杂的调节网,它们相互协调从而促成了miR-145在乳腺癌中的预后作用。本研究首次显示,miR-145是乳腺癌独立的正性预后因子。本研究尚存在缺陷和局限性,在于回顾性研究以及样本量较小。

本研究结果提示miR-145在乳腺癌组织中下调。另外,首次显示miR-145是乳腺癌独立的正性预后因子,但它与乳腺癌患者的临床病理特征没有显著相关性。

[参考文献]

- [1] Motallebnezhad M, Aghebati-Maleki L, Jadidi-Niaragh F, et al. The insulin-like growth factor-I receptor(IGF-IR) in breast cancer: biology and treatment strategies [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):11711-11721
- [2] Voudouri K, Berdiaki A, Tzardi M, et al. Insulin-like growth factor and epidermal growth factor signaling in breast cancer cell growth: focus on endocrine resistant disease [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2015, 2015:975495
- [3] Luque-Cabal M, García-Tejido P, Fernández-Pérez Y, et al. Mechanisms behind the resistance to trastuzumab in HER2-amplified breast cancer and strategies to overcome it [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2016, 10(S1):21-30
- [4] Kwan JY, Psarianos P, Bruce JP, et al. The complexity of microRNAs in human cancer [J]. *J Radiat Res*, 2016, 57 (Suppl 1):i106-i111
- [5] Min W, Wang B, Li J, et al. The expression and significance of five types of miRNAs in breast cancer [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2014, 20(1):97-104
- [6] Zhu Z, Xu T, Wang L, et al. MicroRNA-145 directly targets the insulin-like growth factor receptor I in human bladder cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588 (17):3180-3185
- [7] Li Y, Huang Q, Shi X, et al. MicroRNA 145 may play an important role in uveal melanoma cell growth by potentially targeting insulin receptor substrate-1 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(8):1410-1416
- [8] Zou C, Xu Q, Mao F, et al. MiR-145 inhibits tumor angiogenesis and growth by N-RAS and VEGF [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(11):2137-2145
- [9] Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia [J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1 (12):882-891
- [10] Li S, Meng H, Zhou F, et al. MicroRNA-132 is frequently down-regulated in ductal carcinoma in situ (DCIS) of breast and acts as a tumor suppressor by inhibiting cell proliferation [J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209 (3):179-183
- [收稿日期] 2017-03-23