

❖ 综述

Progresses of whole body diffusion weighted imaging in multiple myeloma

LI Yanan, GUO Jianxin*, NIU Gang, YANG Jian

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

[Abstract] Multiple myeloma (MM) is a malignant disease which is characterized by proliferation of bone marrow monoclonal plasma cells. Because of its excellent image contrast, high sensitivity and good reproducibility, whole body DWI (WB-DWI) is emerging as a major tool for imaging bone marrow lesions. WB-DWI not only improves the detection rate of MM lesions, but also has an important clinical significance to assess therapeutic responses. The progresses of WB-DWI in MM were reviewed in this article.

[Key words] Multiple myeloma; Diffusion magnetic resonance imaging; Apparent diffusion coefficient

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.10.032

全身弥散加权成像在多发骨髓瘤中的应用进展

李雅楠, 郭建新*, 牛刚, 杨健

(西安交通大学第一附属医院影像科, 陕西 西安 710061)

[摘要] 多发骨髓瘤(MM)是一种以骨髓浆细胞单克隆性增生为特征的恶性肿瘤,全身扩散加权成像(WB-DWI)以高对比度、高敏感度、可重复性好等优点已成为骨髓病变的主要影像学检查方法, WB-DWI 不仅提高了病灶检出率,在 MM 的诊断及疗效评估等方面也具有重要的临床意义。本文对 WB-DWI 在 MM 中的应用进展进行综述。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 扩散磁共振成像; 表观扩散系数

[中图分类号] R733.3; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)10-1601-04

多发骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种以骨髓浆细胞单克隆性增生为特征的恶性肿瘤,是第二大血液系统恶性肿瘤,约占血液系统恶性肿瘤的 10%~15%, 占有恶性肿瘤的 1%^[1-2]。MM 的治疗方案包括化疗、放疗、造血干细胞移植、药物(沙利度胺、蛋白酶体抑制剂等)以及手术治疗等。随着有效的治疗方法相继出现,MM 的中位生存期从 3 年提高至 5 年^[2]。

正常浆细胞演变至恶性浆细胞终末阶段是一个多级转换的过程,单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal

gammopathy of undetermined significance, MGUS)和冒烟型骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)具有骨髓瘤的遗传学特征,是 MM 的前期病变阶段^[3]。当 MGUS 和 SMM 出现终末器官损害时即发展为 MM。MGUS 每年进展为 MM 的发生率约为 1%,而 SMM 进展为 MM 的概率逐年降低,诊断初期的 5 年内为 10%,第 2 个 5 年内降至 3%,之后的 10 年内仅以 1%的速度进展^[4]。

虽然血清学、骨髓穿刺及骨髓活检是诊断 MM 必不可少的检查方法,但影像学依然在 MM 的早期诊断、分期、鉴别诊断、疾病监测及疗效评估方面有至关重要的作用。目前常见应用于 MM 的影像学方法有传统 X 线平片、CT(低剂量 CT)、MRI、骨扫描、PET/CT 以及近几年发展迅速的全身扩散加权成像(whole body diffusion weighted imaging, WB-DWI)。本文对 WB-DWI 在 MM 中的应用进展进行综述。

[第一作者] 李雅楠(1991—),女,陕西渭南人,本科,技师。研究方向:医学影像技术。E-mail: liyanan976@163.com

[通信作者] 郭建新,西安交通大学第一附属医院影像科,710061。
E-mail: gjx1665@126.com

[收稿日期] 2016-04-11 **[修回日期]** 2016-06-06

1 影像学方法比较

X 线平片一直被用于骨髓疾病的筛查,但其敏感度和特异度均较低,超过 30%~50% 的骨小梁消失才表现为 X 线异常^[5],CT 和 MRI 已用来早期检测骨髓瘤骨质破坏。近年来,低剂量 CT 的广泛应用可能会取代全身 X 线检查^[6]。骨髓瘤细胞分泌破骨细胞激活因子引起溶骨性骨质破坏,而骨扫描成像原理通常与成骨细胞活性及血流量相关,对溶骨性病变的敏感性并不高^[7]。常规 MRI 对于骨髓病变的检出敏感度高于 CT^[8],FDG PET/CT 灵敏度及特异度均低于常规 MRI,但对颅骨及肋骨病变检出的灵敏度均较低^[9-10]。另外,PET/CT 成像费用昂贵且有辐射,而 MM 患者需反复定期复查,因此 PET/CT 并不能广泛应用于 MM 患者。目前,WB-DWI 以其高对比度、高敏感度、可重复性好等优点已成为骨髓病变的主要影像学检查方法,在骨髓病变的诊断和疗效评估方面有一定优势。

2 WB-DWI 概述

DWI 可直观显示并测量水分子的随机运动(布朗运动),通过检测生物组织体内细胞间隙水分子的扩散运动,可间接反映特定组织细胞水平构成的状况。病理过程通常会改变细胞内/外间隙容积比,或改变水分子在细胞内外运动的物理特性和细胞膜结构,从而影响水分子的扩散,如肿瘤组织细胞密集程度高,细胞内/外间隙容积比升高,水分子扩散受限,在 DWI 图表现为高信号,ADC 图表现为低信号。

2004 年,Takahara 等^[11]首次提出背景信号抑制全身扩散成像技术(diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression, DWIBS),该技术采用短时反转恢复(short TI inversion recovery, STIR)序列及 EPI 序列,抑制组织背景信号(如肝脏、肌肉、脂肪等),在自由呼吸状态下连续扫描,经后处理后获得三维图像。自由呼吸状态下的 WB-DWI 使全身大范围成像成为可能,STIR 序列可更充分地将背景组织的信号抑制,从而便于观察病灶并避免假阳性的出现。WB-DWI 具有快速、高对比度、高敏感度、可量化等优点,使其在病灶检出、疾病定性、疗效评估等方面均有广泛的应用。

3 正常骨髓及不同时期 MM 的 WB-DWI 表现及 ADC 值变化

由于骨髓独特的结构组成,骨髓信号强度与相应 ADC 值的变化应单独考虑。Nonomura 等^[12-13]研究提出,骨髓组织 ADC 值与细胞密集程度不呈负相关,

正常骨髓和骨髓病变的 DWI 信号及 ADC 值的改变受多种因素影响,包括骨髓内脂肪含量、细胞密集程度、间质含水量的改变等(图 1^[14])。

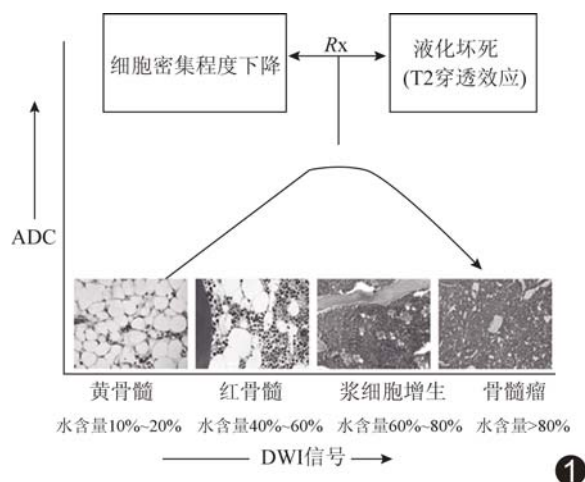


图 1 细胞密集程度、含水量与 DWI 信号强度、ADC 值之间的关系示意图^[14]

3.1 红骨髓与黄骨髓 正常骨髓分为红骨髓和黄骨髓,正常红骨髓 WB-DWI 信号强度及 ADC 值均较黄骨髓高,黄骨髓内含大量的脂肪细胞,质子密度较低,可能是导致黄骨髓 DWI 呈较低信号的原因,而黄骨髓的 ADC 值较低可能与其细胞外基质少、脂肪本身疏水的特性及其血流灌注较低(与红骨髓相比)有关^[15]。而红骨髓主要由造血组织及血窦构成,其中水占 40%~60%,其内细胞密集程度及含水量均较高,故红骨髓在高 b 值图像上信号较高,其内脂肪含量较低及高的含水量可能是红骨髓 ADC 值高于黄骨髓的原因。

3.2 MGUS、SMM 与 MM MGUS 与 SMM 患者病灶在常规 MRI 及 WB-DWI 上表现为正常骨髓信号^[16],在高 b 值图像上表现为低信号,ADC 值也较低,可能与此阶段骨髓内脂肪含量仍较高及含水量较低有关,间质水分子扩散明显受限,而当骨髓浸润加重导致骨髓内脂肪细胞减少时,常规 MRI 及 WB-DWI 上均可以检测到信号变化。

与其他软组织肿瘤相对于周围正常组织通常表现为弥散受限不同,骨髓瘤与正常黄骨髓对比,表现为弥散增加。骨髓瘤浸润在高 b 值图像上表现为高信号,而 ADC 值与正常黄骨髓相比也较高,可能与此阶段骨髓瘤细胞逐渐密集、骨髓内脂肪细胞逐渐减少和骨小梁破坏后组织含水量增加有关^[15]。当所有脂肪细胞被骨髓瘤细胞取代而消失时,骨髓瘤细胞密集度的

增加将造成 ADC 值下降(与骨髓外软组织肿瘤表现相同)。

3.3 MM 治疗后 MM 治疗(化疗或放疗)后的早期,由于骨髓细胞死亡及血管充血导致骨髓内出现水肿、出血、坏死,导致高 b 值图像呈高信号(T2 穿透效应的影响)和 ADC 值升高^[17];治疗几周后,由于发生黄骨髓转换,信号强度及 ADC 值均降低^[18]。MM 复发指治疗后已恢复正常的骨髓中又出现一个或多个病灶,或治疗后已缩小的病灶或已经稳定的病灶出现进展;MM 复发与新发病变相似,在高 b 值图像上信号强度及 ADC 值均增高^[16]。

4 WB-DWI 在 MM 的临床应用

4.1 病灶检出 正常与病变骨髓在 WB-DWI 图像上有良好的对比度,与常规脂肪抑制 STIR 序列和 MRI 增强图像相比病变显示率更高^[19]。有研究^[20]报道 MM 患者骨髓浸润的 ADC 值与正常对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),敏感度及特异度分别为 90% 和 93%。而 Bredella 等^[21]研究发现 FDG PET 检出骨髓瘤浸润的敏感度和特异度仅 85% 和 92%。虽然 WB-DWI 是最敏感的骨髓成像技术之一^[22-23],但其特异度还存在争议,Lecouvet 等^[22]研究发现 WB-DWI 在骨转移疾病中有较高的特异度(98% ~ 100%),但由于在临床对所有病灶进行活检不可行,无统一参考标准,故针对诊断骨髓瘤特异度的前瞻性研究较少。常规 MRI 检出颅骨与肋骨的病灶较为困难,Giles 等^[24-25]研究发现 WB-DWI 与 X 线平片相比,肋骨病灶检出的敏感度高,但颅骨病灶检出敏感度低,可能由于颅骨骨髓较少,且受到邻近脑组织 DWI 高信号的遮蔽所致。

4.2 疾病监测和疗效评估 WB-DWI 可直观显示全身骨骼局灶性和弥漫性骨髓浸润,使其在监测疾病进展及疗效评估方面具有优势。对于局灶性病变,易评估病灶大小及数目的改变,对于弥漫性骨髓浸润病变,治疗有效时,DWI 信号可有明显变化。此外,ADC 值可定量评估全身骨髓病变程度。近年来,半自动骨骼分割技术已应用于 WB-DWI,可应用直方图对患者骨髓病变进行定量评估。Giles 等^[26]应用这项技术对患者骨髓病变的治疗反应进行量化评估,结果显示其重复性好,变异系数为 2.8%;95% 治疗有效患者的平均 ADC 值增加,在所有治疗无效的患者中 ADC 值降低(P 均 < 0.02);以 ADC 值增加 3.3% 判断治疗疗效的敏感度为 90%,特异度为 100%;视觉评估的敏感度为 86%,特异度为 95%;2 名观察者评估治疗后改变有较

好的一致性。相反,Hillengass 等^[13]研究治疗后随访患者发现病灶的 ADC 值降低,分析原因可能为不同研究在治疗后测量 ADC 值的时间不同所致。Messiou 等^[27]研究提示早期治疗随访病灶 ADC 值增加,可能由于浆细胞溶解破裂,导致的细胞外间隙增宽所致,但后期随访测量中 ADC 值会降低,则可能由于黄骨髓的再生。骨髓 DWI 信号受生长因子如粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)的影响,目前是评估疗效时的难题。G-CSF 用于治疗化疗后并发症(如中性粒细胞减少),可导致 WB-DWI 图像信号强度增加,出现疾病恶化的假象^[28],可能与 G-CSF 引起良性红骨髓转换使骨髓细胞结构改变及水分增加有关。骨髓信号强度的改变会在第一次使用 G-CSF 后的 2 周内出现^[29],但给予额外剂量是否会进一步改变信号强度,或停止治疗该改变是否会消失,还有待进一步研究。因此,目前难以鉴别新发骨髓浸润和由 G-CSF 引起的良性红骨髓转换。因此 WB-DWI 在分析疗效时应注意避免 G-CSF 的影响。

综上所述,WB-DWI 具有高敏感度、可重复性好、可定性和定量分析等优点,已成为骨髓病变的主要影像学检查方法,在 MM 病灶检出、疾病监测、疗效评估等方面具有广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] Derlin T, Bannas P. Imaging of multiple myeloma: Current concepts. World J Orthop, 2014, 5(3):272-282.
- [2] Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. Lancet, 2015, 385(9983):1033-1036.
- [3] 周慧星, 陈文明. 多发性骨髓瘤遗传学演化及克隆异质性研究进展:2013 年欧洲血液学会年会报道. 白血病·淋巴瘤, 2013, 22(8): 449-450.
- [4] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med, 2007, 356(25):2582-2590.
- [5] Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. Leukemia, 2009, 23(9):1545-1556.
- [6] 张海波, 薛华丹, 李烁. 多发性骨髓瘤的影像学进展及临床意义. 中国医学科学院学报, 2014, 36(6):671-674.
- [7] 侯健, 刘盼. 影像学检查在多发性骨髓瘤诊疗中的作用. 中华血液学杂志, 2013, 34(4):359-362.
- [8] Baur-Melnyk A, Buhmann SC, Schoenberg S, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma.

- AJR Am J Roentgenol, 2008, 190(4):1097-1104.
- [9] 康厚艺, 张伟国, 金榕兵, 等. 肿瘤 MR 全身弥散加权成像与 PET 成像初步对比. 中国医学影像技术, 2010, 26(4):748-751.
- [10] Mesguich C, Zanotti-Fregonara P, Hindié E. New perspectives offered by nuclear medicine for the imaging and therapy of multiple myeloma. *Theranostics*, 2016, 6(2):287-290.
- [11] 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. *Radiat Med*, 2004, 22(4):275-282.
- [12] Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, et al. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(5):757-760.
- [13] 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. *Br J Haematol*, 2011, 153(6):721-728.
- [14] Padhani AR, Dow-Mu K, Collins DJ. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: Current status and research directions. *Radiology*, 2011, 261(3):700-718.
- [15] Padhani AR, Van RK, Collins DJ, et al. Assessing the relation between bone marrow signal intensity and apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(1):163-170.
- [16] Dutoit JC, Vanderkerken MA, Anthonissen J, et al. The diagnostic value of SE MRI and DWI of the spine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, smouldering myeloma and multiple myeloma. *Eur J Radiol*, 2014, 24(11):2754-2765.
- [17] Dutoit JC, Vanderkerken MA, Verstraete KL. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. *Eur J Radiol*, 2013, 82(9):1444-1452.
- [18] Dutoit JC, Claus E, Offner F, et al. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. *Eur J Radiol*, 2015, 85(2):373-382.
- [19] Pearce T, Philip S, Brown J, et al. Bone metastases from prostate, breast and multiple myeloma: Differences in lesion conspicuity at short-tau inversion recovery and diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol*, 2012, 85(1016):1102-1106.
- [20] Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, et al. Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility. *Eur Radiol*, 2011, 21(21):1713-1718.
- [21] Bredella MA, Lynne S, Gary C, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(4):1199-1204.
- [22] Lecouvet FE, Jawad EM, Laurence C, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99 m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol*, 2012, 62(1):68-75.
- [23] Wu L, Gu H, Zheng J, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(1):128-135.
- [24] 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. *Clin Radiol*, 2015, 70(6):614-621.
- [25] Narquin S, Ingrand P, Azais I, et al. Comparison of whole-body diffusion MRI and conventional radiological assessment in the staging of myeloma. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(6):629-636.
- [26] Giles SL, Christina M, Collins DJ, et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology*, 2014, 271(3):785-794.
- [27] Messiou C, Giles S, Collins DJ, et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol*, 2012, 85(1020):1198-1203.
- [28] Ballon D, Watts R, Dyke JP, et al. Imaging therapeutic response in human bone marrow using rapid whole-body MRI. *Magn Reson Med*, 2004, 52(6):1234-1238.
- [29] Fletcher BD, Wall JE, Hanna SL. Effect of hematopoietic growth factors on MR images of bone marrow in children undergoing chemotherapy. *Radiology*, 1993, 89(3):745-751.