

论 著

多发性骨髓瘤诱导化疗前后磁共振成像参数变化特点*

刘平安¹ 陈文¹ 胡瑞¹
谭凡^{2,*}

1.十堰市太和医院医学影像中心
(湖北十堰 442000)

2.十堰市太和医院核医学科
(湖北十堰 442000)

【摘要】目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)诱导化疗前后磁共振成像参数变化特点。**方法** 选取2021年1月~2023年1月在十堰市太和医院确诊的118例MM患者,所有患者均接受化疗治疗,化疗4个疗程后,评估两组患者化疗疗效,参考中国多发性骨髓瘤诊治指南将其分为缓解组(n=45)和未缓解组(n=73)。分别在化疗前、化疗2个疗程、4个疗程结束后行磁共振检查和检测血清免疫球蛋白(M蛋白),比较两组患者化疗前后磁共振成像参数和M蛋白水平变化;采用Pearson相关性分析MM患者化疗前后表观弥散系数(ADC)平均值与M蛋白的相关性,采用受试者操作特征曲线(ROC)分析M蛋白和ADC平均值诊断MM患者化疗疗效。**结果** 118例患者化疗后,M蛋白和ADC平均值低于化疗前,且缓解组患者化疗前后的M蛋白和ADC平均值均低于未缓解组($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,MM患者化疗前后ADC平均值与M蛋白呈正相关($P<0.05$);ROC分析可见,化疗前M蛋白和ADC平均值预测患者化疗疗效的AUC分别为0.808、0.664,敏感度分别为93.20%、78.10%,特异度分别为24.40%、44.40%。**结论** 多发性骨髓瘤患者的磁共振成像参数和血清M蛋白均会随化疗周期的延长而降低,临床可根据患者ADC参数和血清M蛋白预测化疗效果。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 化疗; 磁共振成像
【中图分类号】 R445.2
【文献标识码】 A
【基金项目】 十堰市科学技术局项目(20Y18)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.06.055

Change Characteristics of Magnetic Resonance Imaging Parameters in Multiple Myeloma before and after Induction Chemotherapy*

LIU Ping-an¹, CHEN Wen¹, HU Rui¹, TAN Fan^{2,*}.

1. Medical Imaging Center, Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei Province, China

2. Department of Nuclear Medicine, Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the change characteristics of magnetic resonance imaging parameters in multiple myeloma (MM) before and after induction chemotherapy. **Methods** A total of 118 patients with MM undergoing chemotherapy in the hospital were enrolled between January 2021 and January 2023. After 4 courses of chemotherapy, the chemotherapy effect in the two groups was evaluated. According to Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma, patients were divided into remission group (n=45) and non-remission group (n=73). Before chemotherapy, after 2 and 4 courses of chemotherapy, all underwent magnetic resonance examination and detection of serum immunoglobulin (M protein). The changes of magnetic resonance imaging parameters and M protein before and after chemotherapy were compared between the two groups. The correlation between the mean values of apparent diffusion coefficient (ADC) and M protein before and after chemotherapy was analyzed by Pearson correlation analysis, and the diagnostic value of M protein and mean value of ADC for chemotherapy effect was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** After chemotherapy, M protein and mean value of ADC were decreased, and which were lower in remission group than non-remission group before and after chemotherapy ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that mean value of ADC before and after chemotherapy was positively correlated with M protein in MM patients ($P<0.05$). ROC curves analysis showed that AUC, sensitivity and specificity of M protein and mean value of ADC before chemotherapy for predicting chemotherapy effect were (0.808, 0.664), (93.20%, 78.10%) and (24.40%, 44.40%), respectively. **Conclusion** With the extension of chemotherapy cycle, magnetic resonance imaging parameters and serum M protein increase in patients with multiple myeloma. Clinical, ADC value and serum M protein can be applied to predict chemotherapy effect.

Keywords: Multiple Myeloma; Chemotherapy; Magnetic Resonance Imaging

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)作为一种常见恶性血液疾病^[1-3],以骨痛、贫血和乏力等症状为主。目前临床以骨髓活检为主要检查方式,但其属有创检查,且MM细胞多见于脊柱、中轴骨和四肢近端长骨等多个部位,因此特定部位检查并不能较好诊断疾病^[4]。通过多组线圈扫描的磁共振成像是MM的早期诊断的重要组成部分,在磁共振成像中的STIR序列可达到选择性抑制脂肪信号的目的,对MM病变范围具有较高的敏感度。相关研究表明^[5],MM化疗期间以磁共振检查为主要手段,基于此,本研究旨在探讨MM诱导化疗前后磁共振成像参数变化特点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年1月在本院接受化疗的118例MM患者。男78例,女40例;年龄40~65岁,平均(48.36±4.15)岁。以Durie-Salmon分期系统的标准进行MM分期判定^[6],II期47例、III期71例。通过Ficoll梯度分离外周血样本中的单核细胞,加入抗体后将单核细胞数调整至(5~10)×10⁹/L,采用流式细胞术检测循环骨髓细胞(CMCs)数量,化疗前CMCs为41.50%。

纳入标准:符合MM弥漫性型相关诊断标准^[7];血清学检查显示钙高于上限(>0.25mmol/L)或肾功能不全(肌酐>2mg/dL);接受化疗治疗和磁共振检查;经医院伦理委员会通过,所有患者及家属均在了解方案后,同意并签署同意书。排除标准:心肺功能异常;合并影响外周血白细胞计数的血液系统疾病;合并卵巢癌、大肠癌等恶性肿瘤。

1.2 化疗方法 MM患者化疗方法:以化疗一周期为单位,分别在化疗第1、4、8、11 d,皮下注射硼替佐米(生产公司:齐鲁制药有限公司;批准文号:国药准字H20183102;规格:1.0mg×1瓶)1.3mg/m²和静脉注射表柔比星(生产公司:瀚晖制药有限公司;批准文号:国药准字H19990280;规格:10mg×10支)15mg/m²;分别在化疗第1~2d、4~5d、8~9d、11~12d,静脉注射地塞米松(生产公司:辰欣药业股份有限公司;批准文号:国药准字H37021969;规格:5mg×10支)20mg/d。

1.3 临床疗效评估 化疗4个疗程后,参考指南对MM患者诱导化疗的疗效进行评估^[9]。诱导化疗疗效分为完全缓解(CR)、严格上的CR(sCR)、部分缓解(PR)、非常好的PR(VGPR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。高质量缓解=(sCR+CR+VGPR)例数/总患者例数,根据高质量缓解为分组依据,将患者分为缓解组(n=45)和未缓解组(n=73)。

【第一作者】 刘平安,男,主管技师,主要研究方向:医学影像。E-mail: xiejingjing1987722@163.com

【通讯作者】 谭凡,男,主治医师,主要研究方向:分子影像。E-mail: tanfan810@sina.com

1.4 MRI检查方法 采用GE3.0T超导型磁共振成像系(注册证号:国械注进082427210129;型号:GE discovery MR750W 3.0T)。嘱患者取仰卧位,手持报警球。扫描范围下胸椎至骶椎,以矢状位(SAG)作为主方位,所有患者均行T₁加权成像(T₁WI)、T₂加权成像(T₂WI)、短时间反转恢复序列(STIR),其中T₁WI和T₂WI均采用快速自旋回波序列(FSE),FSE T₁WI、FSE T₂WI、STIR扫描序列均采集次数3次。扫描条件:最大梯度场强23mT/m,切换速率为120T/m/s,矢状位层厚4mm,间距1mm。FSE T₁WI、FSE T₂WI、STIR扫描序列采用TR 4000ms,TE 97.664ms,扫描野大小(FOV)34cm,矩阵320×224。扫描结束后自动生成弥散系数(ADC)图像(b=800s/mm²)。用Siemens自带的数据包在ADC图上测量,测量时需放大感兴趣区,避开椎间盘、血管、出血等部位。

由科内2名骨关节病影像诊断医师采用双盲法独立阅片,观察、分析和记录FSE T₁WI、FSE T₂WI、STIR序列征象,比较和分析平均ADC值变化趋势。若2位医师判断结果不一致,则由科内副主任医师盲审以此判断最终结果。

1.5 观察指标

1.5.1 血清学指标 分别于化疗前、化疗2个疗程、化疗4个疗程后采集所有入组患者肘部静脉血5mL,静置直至血液凝固后,离心分离血清(1000r,10min)。取上层清液采用乳胶增强免疫比浊法检测免疫球蛋白(M蛋白)。

1.5.2 ADC平均值 分别于化疗前、化疗2个疗程、化疗4个疗程后进行磁共振检查,比较患者ADC平均值。ADC值诊断标准^[8]:0.70≤ADC值<1.40(×10⁻³mm²/s),提示为有活性的肿瘤;ADC值≥1.40×10⁻³mm²/s提示为治疗后病变或坏死病变。

1.6 统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件对本研究中纳入的患者数据资料进行分析整理,计量资料采用均数±标准差表示,分别采用t检验、重复测量方差分析比较不含时间因素及含时间因素的组间差异。Pearson相关性分析MM患者化疗前后ADC平均值与

M蛋白的相关性,受试者操作特征曲线(ROC)分析M蛋白和ADC平均值诊断MM患者化疗疗效,α=0.05提示有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及MM磁共振成像表现 在本研究118例MM患者中,FSE T₁WI共显示71例病灶,47例未见病灶显示;FSE T₂WI序列共显示75例病灶,43例未见病灶显示;STIR序列共显示90例病灶,28例未见病灶显示。相比于FSE T₁WI和FSE T₂WI序列,STIR序列可显示更多的病灶,STIR序列在显示病灶能力上有显著性差异。

患者男,51岁,化疗前腰椎FSE T₁WI、FSE T₂WI、STIR序列,见图1A-1C;化疗后腰椎FSE T₁WI、FSE T₂WI、STIR序列,见图1D-1F。患者女,55岁,化疗前胸椎FSE T₁WI、FSE T₂WI、STIR序列,见图1A-1C;化疗后胸椎FSE T₁WI、FSE T₂WI、STIR序列,见图1D-1F。

2.2 化疗前后血清学指标比较 118例患者化疗2个疗程后,M蛋白水平低于化疗前;化疗4个疗程后,M蛋白水平低于化疗2个疗程(P<0.05);在化疗2个疗程和4个疗程后,缓解组患者的M蛋白水平均低于未缓解组(P<0.05)。见表1、2。

2.3 化疗前后ADC平均值比较 118例患者化疗2个疗程后,ADC平均值低于化疗前;化疗4个疗程后,ADC平均值低于化疗2个疗程(P<0.05);在化疗2个疗程和4个疗程后,缓解组患者的ADC平均值均低于未缓解组(P<0.05),见表3、4。

2.4 MM患者化疗前后ADC平均值与M蛋白的相关性 Pearson相关性分析显示,MM患者化疗前后ADC平均值与M蛋白呈正相关(P<0.05)。见表5。

2.5 化疗前M蛋白和ADC平均值诊断MM患者化疗疗效的ROC曲线特征 ROC分析可见,化疗前M蛋白和ADC平均值预测患者化疗疗效的AUC分别为0.808、0.664,敏感度分别为93.20%、78.10%,特异度分别为24.40%、44.40%。见表6和图1。

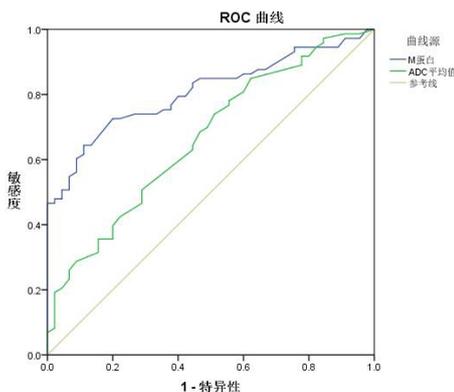
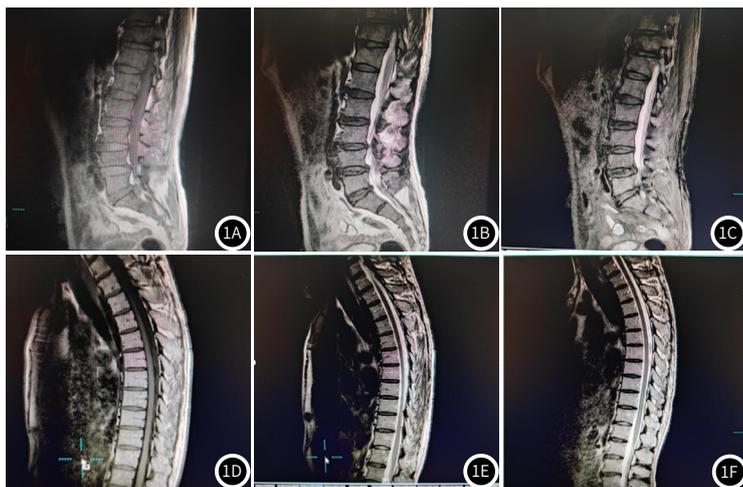


图1A-图1C 化疗前后MM患者腰椎磁共振图像

图1D-图1F 化疗前后MM患者胸椎磁共振图像

图2 M蛋白和ADC平均值诊断MM患者化疗疗效的ROC曲线特征

表1 化疗前后血清学指标比较(n=118, g/L)

化疗时间	M蛋白
化疗前	41.43±10.52
化疗2个疗程	25.36±6.23 ^a
化疗4个疗程	18.25±5.34 ^b
t	280.454
P	<0.001

注:与化疗前相比,P^a<0.05;与化疗2个疗程相比,P^b<0.05。

表2 缓解组和未缓解组患者的M蛋白比较(n, g/L)

组别	例数(n)	化疗前	化疗2个疗程	化疗4个疗程
缓解组	45	43.24±10.67	26.34±6.42	17.64±4.31
未缓解组	73	42.18±10.55	32.75±8.15	24.58±6.07
F		0.528	4.485	6.695
P		0.599	<0.001	<0.001

表3 化疗前后ADC平均值比较(n=118, $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)

化疗时间	ADC平均值
化疗前	0.71 \pm 0.23
化疗2个疗程	0.64 \pm 0.19 ^a
化疗4个疗程	0.59 \pm 0.18 ^b
t	10.595
P	<0.001

注:与化疗前相比, $P^a<0.05$;与化疗2个疗程相比, $P^b<0.05$ 。

表5 MM患者化疗前后ADC平均值与M蛋白的相关性(r/P)

	r	P
M蛋白 化疗前	0.358	<0.001
化疗2个疗程	0.374	<0.001
化疗4个疗程	0.361	<0.001

表4 缓解组和未缓解组患者的ADC平均值比较(n, $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)

组别	例数(n)	化疗前	化疗2个疗程	化疗4个疗程
缓解组	45	0.75 \pm 0.17	0.63 \pm 0.07	0.56 \pm 0.06
未缓解组	73	0.70 \pm 0.13	0.69 \pm 0.11	0.63 \pm 0.10
F		1.801	3.271	4.244
P		0.074	<0.001	<0.001

表6 M蛋白和ADC平均值诊断MM患者化疗疗效的ROC曲线分析

指标	AUC	标准误	95%CI	敏感度	特异度	截断值	P
M蛋白	0.808	0.039	0.731~0.884	93.20	24.40	23.15	<0.001
ADC平均值	0.664	0.051	0.565~0.764	78.10	44.40	0.63	<0.001

3 讨论

MM主要累及脊柱、胸椎和腰椎等部位,化疗为主要治疗手段^[10]。骨髓活检虽是具有高敏感度和准确度的病理学检查,但因MM细胞具有分布不均匀的特点,临床往往采用磁共振成像进行诊断和疗效评估。近年来,有研究指出^[11],磁共振可作为金标准来评价MM,而磁共振成像诊断MM常采用FSE T₁WI、FSE T₂WI和STIR序列。临床在诊断弥漫型MM时,FSE T₁WI序列呈稍高信号,FSE T₂WI压脂序列和STIR序列表现为高信号^[12-13]。STIR序列是利用反转恢复快速回旋回波的T₂加权序列,可抑制正常椎体的高信号脂肪,病灶浸润椎体呈高信号影,达到识别MM病灶的目的。

本研究结果显示,118例患者化疗后,M蛋白和ADC平均值低于化疗前,且缓解组患者化疗前后的M蛋白和ADC平均值均低于未缓解组;Pearson相关性分析显示,MM患者化疗前后ADC平均值与M蛋白呈正相关;ROC分析可见,化疗前M蛋白和ADC平均值预测患者化疗疗效的AUC分别为0.808、0.664,敏感度分别为93.20%、78.10%,特异度分别为24.40%、44.40%。分析本研究结果,首先,机体M蛋白的增加可造成组织缺氧和血流减慢。当MM患者接受硼替佐米化疗方案时,随疗程时间越长,患者体内硼替佐米累积量相应增加,从而对M蛋白的抑制效果更为明显。其次,磁共振检查是一种完全无创性检查,ADC值的变化可间接反映组织间隙中自由水成分的变化。在诊断MM中因为ADC表现是以低信号为主^[14-16],因MM骨髓浸润的程度、成分比例不同,导致ADC值的变化。化疗前因机体肿瘤细胞死亡、破裂和血管充血等因素影响,使细胞外间隙增宽,高b值图像信号强度的增加,导致平均ADC值升高;但经化疗后,机体的肿瘤细胞死亡且清除会导致平均ADC值降低,可直观反映机体椎体的弥散特性和明确病变性质。最后,因大多数MM患者具有贫血等症状,且经过化疗治疗,可减少患者因骨髓穿刺活检以及检测骨髓变化所带来的身心痛苦,已成为监测MM化疗反映的重要手段。

综上所述,多发性骨髓瘤患者的磁共振成像参数和血清M蛋白均会随化疗周期的延长而降低,磁共振成像参数和血清M蛋白可作为疗效评价标准。因本研究的样本量相对较少,且仅评估ADC参数和M蛋白,具有一定的局限性,需扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会骨肿瘤和骨转移瘤专业委员会.多发性骨髓瘤骨病外科治疗专家共识(2022版)[J].中国肿瘤临床,2022,49(13):649-659.
- [2] 陈明真,张学亚,王美娥,等.多发性骨髓瘤患者血脂指标水平及预后意义[J].中国实验血液学杂志,2022,30(4):1162-1169.
- [3] 段嘉宇,崔健,唐文娇,等.多发性骨髓瘤疾病全周期健康管理[J].中国医学科学院学报,2022,44(4):673-677.
- [4] 黄裕林.多发性骨髓瘤患者骨髓活检组织中IL-8、CD56的表达及临床意义[J].检验医学与临床,2022,19(8):1112-1115.
- [5] 王明,刘莹,王亚丽,等.全身磁共振扩散加权成像对多发性骨髓瘤的诊断价值[J].河北医科大学学报,2022,43(2):198-202.
- [6] Ailawadhi S, Sher T, Patel M, et al. International staging system (ISS) is superior to durie-salmon (DS) staging in predicting overall mortality in multiple myeloma (MM) [J]. Blood, 2008, 112(11): 2745-2745.
- [7] 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(2017年修订)[J].中华内科杂志,2017;56(11):866-870.
- [8] 朱婉秋,陈文明.多发性骨髓瘤诊断标准的更新:2015年国际骨髓瘤工作组会议报道[J].国际输血及血液学杂志,2015,38(6):554-556.
- [9] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011年修订)[1].中华内科杂志,2011,50(10):892-896.
- [10] 古雅雯,吴颖,颜瑞馨,等.磁共振成像水脂分离技术在多发性骨髓瘤患者中的应用研究[J].中国实验血液学杂志,2022,30(1):183-188.
- [11] 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]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(6): 657-664.
- [12] 黄文阳,杨咪,隋伟薇,等.多发性骨髓瘤患者全身扩散加权成像的表现与临床检查结果的相关性[J].中华医学杂志,2019,99(9):664-668.
- [13] 裴晓姣,潘振宇,练宇飞,等.椎体骨髓脂肪含量比在新诊断多发性骨髓瘤中的诊断价值[J].中国全科医学,2021,24(20):2601-2606.
- [14] 谢妍,惠友友,姚飞荣,等.全身DWI在多发性骨髓瘤骨病评估中的作用[J].中国实验血液学杂志,2022,30(2):501-505.
- [15] 李鹏,王国旗.WB-DWI在初诊多发性骨髓瘤诊断及疗效评估中的应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(3):148-150,170.
- [16] Messiou C, Hillengass J, Delorme S, et al. Guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body MRI in myeloma: myeloma response assessment and diagnosis system (MY-RADS) [J]. Radiology, 2019, 291(1): 5-13.

(收稿日期:2023-06-15)

(校对编辑:韩敏求)