

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.25.016

多发性骨髓瘤¹⁸F-FDG PET/CT 影像表现与临床预后参数的关系邸丽娟, 张建华, 范岩, 赵光宇, 刘萌, 崔永刚, 廖翔鹤, 王荣福[△]

(北京大学第一医院核医学科, 北京 100034)

[摘要] **目的** 评价多发性骨髓瘤(MM)¹⁸F-FDG PET/CT 的影像表现与临床预后参数的关系。**方法** 回顾性分析在该院行¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 33 例 MM 初诊患者。收集影像参数包括 PET 和 CT 所检测到的病灶总数、有活性的病灶数目、病灶的代谢参数最大标准摄取值(SUVmax), 以及临床预后参数包括血清血钙、血红蛋白、肌酐、乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、清蛋白、骨髓浆细胞比例、D-S 分期、ISS 分期。**结果** PET/CT 表现较差即活性病灶数较多的患者发生高钙血症、血清 β_2 微球蛋白升高、D-S 分期为Ⅲ期患者所占比例均高于活性病灶数较少的患者($P < 0.05$)。而两组患者年龄、性别, 以及发生低蛋白血症、贫血、肾功能受损、血 LDH 增高、骨髓浆细胞大于 10%、ISS 分期为Ⅲ期所占比例差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不计病灶代谢活性, 以单纯病灶数和 SUVmax 分别进行分组, 上述各项临床参数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** ¹⁸F-FDG PET/CT 所提供的活性病灶数较单纯的 SUVmax 和单纯的病灶数能更准确反映 MM 的生物学特点。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 正电子发射断层显像术; 氟代脱氧葡萄糖; 标准摄取值

[中图分类号] R320.11

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)25-3307-04

Relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT image findings and clinical prognostic parameters in patients with multiple myeloma

DI Lijuan, ZHANG Jianhua, FAN Yan, ZHAO Guangyu, LIU Meng, CUI Yonggang, LIAO Xuhe, WANG Rongfu[△]

(Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT image parameters and clinical prognostic parameters in the patients with multiple myeloma(MM). **Methods** A total of 33 cases of newly diagnosed MM undergoing ¹⁸F-FDG PET/CT examination in the hospital were retrospectively analyzed. The collected image parameters included the total number of lesions, active lesions and lesion metabolic parameter maximum of standard uptake value (SUVmax). The clinical prognostic parameters included serum calcium, hemoglobin, creatinine, lactic dehydrogenase(LDH), β_2 microglobulin, albumin, plasma cell percentage in bone marrow, Durie-Salmon(D-S) stage and International Staging System(ISS)stage. The Fisher's exact test was used to compare the difference of clinical parameters among different PET/CT parameters. **Results** The proportions of the patients with poor PET/CT manifestation, i. e., more active lesions, developing hypercalcemia, β_2 -microglobulin increase and D-S stage Ⅲ were higher than those in the patients with less active lesions (all $P < 0.05$). But the age, sex, and proportions of hypoproteinemia, anemia, azotemia, hyperlactate dehydrogenase, bone marrow plasmocytes $> 10\%$ and ISS stage Ⅲ had no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$). Disregarding the lesion metabolic activity, the grouping was performed according to simple lesion number and SUVmax, the differences of above clinical parameters had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** The active lesions number provided by ¹⁸F-FDG PET/CT can more accurately reflect the MM biological characteristics compared with single SUVmax and single lesion number.

[Key words] multiple myeloma; positron-emission tomography; fluorodeoxyglucose; standared uptake value

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是最常见的原发性骨肿瘤之一, 该病以单克隆浆细胞恶性增殖并分泌大量单克隆蛋白为特征, 从而引起广泛骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、高黏滞综合征、肾功能不全等一系列临床表现。新的影像检查技术正电

子发射断层成像技术(positron emission tomography/computer tomography, PET/CT)一次成像能够提供全身组织和脏器的解剖和代谢信息^[1], 在多种肿瘤的分期、疗效评价、预测预后方面发挥了重要作用^[2-4]。近些年来, PET/CT 在 MM 中的应用逐渐增多, 尤其

是在临床高度怀疑 MM 而常规 X 线阴性和不便进行全身 MRI 的患者,以及探查髓外病灶、评估和检测疗效等方面^[5-6]。尽管如此,PET/CT 在 MM 中的日常应用仍然受到多种因素的阻碍,最大的限制除了缺乏标准化的成像标准外,另外一个因素即对成像结果的解释缺乏统一的标准。本研究旨在通过比较 PET/CT 所提供的影像参数和临床预后参数的关系,寻找能够反映 MM 生物学特点的 PET/CT 参数,从而为临床提供更有价值的信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 5 月至 2016 年 1 月在本院行¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 33 例 MM 初诊患者,男 23 例,女 10 例,年龄 39~83 岁,平均(47.24±4.22)岁。依据 2015 年中国多发性骨髓瘤诊治指南,所有患者经手术、骨髓活检或实验室相关检查确诊为 MM。所有患者行 PET/CT 检查前均未行化疗、免疫、支持等治疗。收集临床参数,包括免疫分型、血红蛋白、血钙、肌酐、乳酸盐脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、 β_2 微球蛋白、清蛋白、骨髓浆细胞比例;根据上述参数确定的 D-S 分期、ISS 分期。患者血清清蛋白低于 35 g/L 为低蛋白血症,血红蛋白低于 100 g/L 为贫血,肌酐高于 177 μ mol/L 为氮质血症,血清钙高于 2.65 mmol/L 为高钙血症,血 LDH 高于 240 IU/L 为增高,血 β_2 微球蛋白高于 3.5 g/L 为增高,骨髓浆细胞比例大于 10%为异常。

1.2 方法

1.2.1 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查

患者空腹至少 4~6 h,按 0.14 MBq/kg 注射¹⁸F-FDG。入组患者注射显像剂前空腹血糖均控制在 10 mmol/L 以下。注射显像剂后 50~70 min 进行图像采集。显像剂¹⁸F-FDG 为原子高科股份有限公司生产,放化纯大于 95%。本研究所有病例均采用 Philips 公司生产的 Gemini GXL PET/CT 仪器,按 3-D 模式采集图像。采集前先行仪器质控,PET 方面包括基线校准、能量分辨率测试、光电倍增管增益等;CT 质控包括噪声测试、均匀性测试等;PET/CT 配准检验等。患者先行 CT 全身平扫,范围从颅顶至股骨中段。发射图像按足头方向,从大腿上部采集至颅顶水平。每个患者采集 8~9/床位,18 cm/床位,每个床位平均采集 1.5 min。发射图像重建用响应线行处理最大似然算法(line of response row action maximum likelihood algorithm,LOR RAMALA)方法重建。CT 图像由 16 排螺旋 CT 完成,扫描电压及电流分别为 140 kV、100 mA。发射图像的衰减校正采用滤波反投影重建的 CT 图像进行校正。冠状位、矢状位、横断位及融合图像由 EBW V3.5.2.2264 和 PET/CT Application Suite V1.5.1A 系统软件完成。所有图像均由两位主治及以上的核医学科医师独立阅片。

1.2.2 PET/CT 图像分析

主要分析病灶的数目,以及病灶的葡萄糖代谢活性。其中反映葡萄糖代谢活性的参数采用最大标准化摄取值(maximum standard uptake value,SUVmax), $SUV = \text{每克组织平均放射性活度} / (\text{注射核素的放射性活度} / \text{体质量})$ 。阳性病灶诊断标准如下:(1)PET 图像上,为了避免误认为骨髓不均匀摄取,至少连续 2 个层面所显示病灶 SUVmax 高于周围正常骨髓组织,相应 CT 图像可有或无潜在病变,同时需除外良性病变(退行性变、骨关节病和创伤)即定位阳性;(2)CT 图像显示边缘未见明显硬化的溶骨性骨破坏病变,PET 图像放射性分布增高或正常。满足以上两点之一即为阳性。PET 或 CT 所显示的病灶数目之和(若 PET 和 CT 所显示的病灶为同一位置,则为 1 个病灶)为总病灶数。此外,根据最常用的标准,把 SUVmax 高于 2.5 的病灶定义为活性病灶。根据以上标准记录每个患者的总病灶数、活性病灶数、病灶的 SUVmax。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

33 例 MM 初诊患者包括轻链型 10 例,免疫球蛋白型 23 例(IgG 15 例,IgA 6 例,IgM 1 例,IgD 1 例)。年龄 39~83 岁,中位年龄 61 岁。患者以男性所占比例较高(69.7%)。初诊时发生贫血、 β_2 微球蛋白水平增高的患者比例较高,均为 75.8%;而发生低蛋白血症、肾功能受损、高钙血症、LDH 增高的患者比例较低,分别为 39.4%、24.2%、24.2%、18.2%。中、晚期患者所占比例较高,D-S III 期 78.8%,而 ISS II 期和 ISS III 期 81.8%。

2.2 ¹⁸F-FDG PET/CT 影像特点

33 例患者中有 28 例(84.8%)患者 PET/CT 呈阳性。所有病灶均为髓内病灶,未见髓外病灶。在本研究人群中脊柱、肋骨和骨盆为最常见的受累部位,28 例阳性患者中,分别有 24 例(85.7%)、21 例(75.0%)、21 例(75.0%)可见上述部位的受累。其次受累部位为胸骨(57.1%)、肩胛骨(53.6%)、四肢(50.0%),而仅有 7 例(25.0%)患者颅骨呈阳性表现。PET/CT 阳性患者中,病灶的表现类型可以分为局灶型(病灶数小于或等于 3 个)、多发病灶或弥漫型,其中多发病灶或弥漫型 25 例(89.3%),局灶型 3 例(10.7%)。病灶葡萄糖代谢参数 SUVmax 从不可探测,到最高 SUVmax 为 12.3,中位数为 7.0,其中 SUVmax > 7.0 的患者共 11 例,≤ 7.0 的患者共 22 例。

2.3 PET/CT 代谢显像参数与临床参数比较

根据 PET/CT 所显示的所有病灶数分组,病灶数多于 3 个的患者共 25 例,不多于 3 个的患者共 8 例。两组患者年龄、性别、低蛋白血症、高钙血症、肾功能受损、血

表 1 PET/CT 参数和临床参数的比较[n(%)]

临床参数	活性病灶数目		P	病灶数目		P	SUV _{max}		P
	>3 个	≤3 个		>3 个	≤3 个		>7.0	≤7.0	
年龄									
≥61 岁	11(50.0)	7(63.6)	0.357	15(60.0)	3(37.5)	0.240	5(45.5)	13(59.1)	0.355
<61 岁	11(50.0)	4(36.4)		10(40.0)	5(62.5)		6(54.5)	9(40.9)	
性别									
男	15(68.2)	8(72.7)	0.560	17(68.0)	6(75.0)	0.539	8(72.7)	15(68.2)	0.560
女	7(31.8)	3(27.3)		8(32.0)	2(25.0)		3(27.3)	7(31.8)	
低蛋白血症	9(40.9)	4(39.4)	0.554	10(40.0)	3(37.5)	0.619	5(45.5)	8(36.4)	0.446
贫血	16(72.7)	9(81.8)	0.454	18(72.0)	7(87.5)	0.355	8(72.7)	17(70.8)	0.546
肾功能受损	6(27.3)	2(18.2)	0.454	7(28.0)	1(12.5)	0.355	2(18.2)	6(27.3)	0.454
高钙血症	8(36.4)	0	0.041	8(32.0)	0	0.078	3(18.2)	5(22.7)	0.546
血 LDH 增高	5(22.7)	1(9.1)	0.329	5(20.0)	1(12.5)	0.544	1(9.1)	5(22.7)	0.329
β ₂ 微球蛋白增高	19(86.4)	6(37.5)	0.002	20(80.0)	5(62.5)	0.288	9(81.8)	16(72.7)	0.454
D-S 分期Ⅲ期	20(90.9)	6(54.5)	0.027	20(80.0)	6(75.0)	0.556	9(81.8)	17(77.3)	0.571
ISS 分期Ⅲ期	9(40.9)	4(36.4)	0.554	10(40.0)	3(37.5)	0.619	3(27.3)	10(45.5)	0.267
骨髓浆细胞比例大于 10%	14(63.6)	6(54.5)	0.255	16(64.0)	4(50.0)	0.381	5(45.5)	15(63.6)	0.189

清 LDH 水平增高、血清 β₂ 微球蛋白增高、贫血、骨髓浆细胞大于 10% 的比例、D-S 和 ISS 晚期患者所占的比例差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。其次以 SUV_{max} 2.5 为界值来判断病灶有无活性,其中活性病灶数目大于 3 个的患者共有 22 例,小于或等于 3 个的患者共有 11 例。活性病灶数较多的患者组发生高钙血症比例、D-S 分期为Ⅲ期、血清 β₂ 微球蛋白增高的比例(36.4%、86.4%、90.9%)均高于活性病灶数较少的患者组(0、37.5%、54.5%),其余差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。若以病灶葡萄糖代谢水平为参数, SUV_{max} > 7.0 与 SUV_{max} ≤ 7.0 两组患者上述各临床参数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

3 讨 论

PET/CT 融合解剖和功能双模成像技术,对 MM 骨髓髓内和髓外病灶的检出率大大提高,能够在病灶代谢发生改变而形态学尚未出现改变之前检测到病灶,因而对 MM 的评价较传统 X 线片能够更准确、全面^[7-8]。在一项对 46 例患者的前瞻性研究中,有 46% 的患者 PET/CT 能够较 X 线检测出更多的病灶^[7]。基于 PET/CT 对检测病灶的高度灵敏性,从 2016 版 NCCN 多发性骨髓瘤临床实践指南开始,PET/CT 被认可并作为评价骨损害的检查方法之一,并指出 X 线、CT,或 PET/CT 发现一处或多处溶骨性骨破坏即可定义为有症状的骨髓瘤,而应该开始进行系统性治疗^[9]。但 PET/CT 是解剖和功能的融合成像,指南尚未对病灶的代谢信息进行规定。除了依靠影像学出现的形态学改变,病灶的代谢活性和其他临床参数,对判断有症状的骨髓瘤同样具有指导意义。

通过比较结合代谢活性 SUV_{max} 的活性病灶数与临床预后参数的关系,来评价 PET/CT 反映疾病生物学特点的能力,寻找 PET/CT 能够为临床提供的更有意义的参数。目前临床用于评价 MM 的预后相关参数有血清学指标包括血红蛋白、血钙、肌酐、清蛋白、LDH、β₂ 微球蛋白,以及骨髓浆细胞比例等,根据以上参数制订的 D-S、ISS 分期系统^[10]。本研究发现,活性病灶数(SUV_{max} > 2.5)多于 3 个的患者发生高钙血症、β₂ 微球蛋白增高、D-S 分期Ⅲ期患者所占比例与活性病灶数较少的患者间差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而其余临床参数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而忽略其代谢活性后,仅以病灶数分组,不同病灶数的患者以上各项临床参数的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示结合病灶代谢活性的参数更能反映肿瘤的生物特点。同样若以病灶的最大葡萄糖代谢活性参数 SUV_{max} 水平进行分组,不同 SUV_{max} 水平的两组患者以上各项临床参数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可能的原因是 SUV_{max} 反映的病灶内单一像素的代谢水平,而且只代表病灶的最高代谢活性,并不反映肿瘤的总负荷水平^[11-12]。

本研究结果与 PARK 等^[13]的研究结果相似,研究发现活性病灶较多的患者 β₂ 微球蛋白水平增高、贫血、LDH 水平增高、D-S 分期为Ⅱ~Ⅲ的比例均高于活性病灶数较低的患者组。但其研究未比较不计代谢活性的不同病灶数患者间临床参数发生异常的比例有无差异。虽然笔者和以往的研究发现不同活性病灶数目患者间临床参数异常的内容有所不同,但共同表明综合考量病灶的代谢活性和病灶数的综合参

数即活性病灶数更能反映 MM 的肿瘤负荷和病理生理学特点,更具有临床意义。FONTI 等^[14]的研究发现活性病灶数较多的患者无进展生存及总生存时间均较活性病灶数较少的患者更短。而国内吴增杰等^[15]也发现,治疗前 SUV_{max}>2.5 的病灶数与血清 β₂ 微球蛋白水平呈正相关,且随访研究发现,疾病进展组、死亡组 SUV_{max}>2.5 的病灶数高于无进展组、非死亡组。上述研究进一步证实了活性病灶数对患者的预后具有重要意义。

本研究有一定的局限性,由于 PET/CT 不是 MM 的常规检查,主要依据临床医师的意愿,因此患者样本量较少;其次由于是回顾性分析,入组的患者存在一定的不均质性。尽管如此,研究还是说明 PET/CT 所提供的活性病灶数较单一的病灶数或者单一 SUV_{max} 和临床预后参数的关系更密切,更能反映 MM 的生物学特点。

参考文献

- [1] 王荣福. PET/CT——分子影像学新技术应用[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [2] 张建华, 王荣福, 范岩, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 评价非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润[J]. 中国介入影像与治疗学, 2012, 9(7): 539-543.
- [3] 胡斌, 毛秋粉, 王锦锋, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对胃部恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 重庆医学, 2016, 45(16): 2229-2232.
- [4] 邓智勇, 刘长江, 董燕玉. ¹⁸F-FDG PET/CT 融合显像诊断孤立性肺结节的价值[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 379-381.
- [5] 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(19): 4384-4390.
- [6] CAVO M, TERPOS E, NANNI C, et al. Role of (18)F-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(4): e206-217.
- [7] LTJE S, DE ROOY J W, CROOCKEWIT S, et al. Role of radiography, MRI and FDG PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma[J]. Ann Hematol, 2009, 88(12): 1161-1168.
- [8] ZAMAGNI E, NANNI C, PATRIARCA F, et al. A prospective comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma[J]. Haematologica, 2007, 92(1): 50-55.
- [9] ANDERSON K C, ALSINA M, ATANACKOVIC D, et al. Multiple myeloma, version 2. 2016: clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11): 1398-1435.
- [10] LANDGREN O, RAJKUMAR S V. New developments in diagnosis, prognosis, and assessment of response in multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(22): 5428-5433.
- [11] MCDONALD J E, KESSLER M M, GARDNER M W, et al. Assessment of total lesion glycolysis by (18)F FDG PET/CT significantly improves prognostic value of GEP and ISS in myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(8): 1981-1987.
- [12] KOSTAKOGLU L, CHAUVIE S. PET-derived metabolic volume metrics in lymphoma [J]. Clin Tran Imag, 2015, 3(4): 331-341.
- [13] PARK S, LEE S J, CHANG W J, et al. Positive correlation between baseline PET or PET/CT findings and clinical parameters in multiple myeloma patients [J]. Acta Haematol, 2014, 131(4): 193-199.
- [14] FONTI R, PACE L, CERCHIONE C, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT, ^{99m}Tc-MIBI, and MRI in the prediction of outcome of patients with multiple myeloma: a comparative study [J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(4): 303-308.
- [15] 吴增杰, 边甜甜, 王艳丽, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像 SUV_{max}>2.5 的病灶数及肿瘤代谢体积对多发性骨髓瘤预后评估的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016(1): 44-47.

(收稿日期: 2018-03-04 修回日期: 2018-04-22)

(上接第 3306 页)

- a case report [J]. Clin Case Rep, 2016, 4(12): 1122-1124.
- [11] SASAGAWA Y, AKAI T, ITOU S, et al. Multiple intraosseous inflammatory myofibroblastic tumors presenting with an aggressive clinical course: case report [J]. Neurosurgery, 2011, 69(4): E1010-1015.
- [12] COFFIN C M, WATTERSON J, PRIEST J R, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases [J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(8): 859-872.
- [13] COFFIN C M, HORNICK J L, FLETCHER C D. Inflammatory myofibroblastic tumor-Comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases [J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(4): 509-520.
- [14] 沈世华, 李建卫, 吴松松, 等. 胃肠间质瘤的超声影像学特点分析 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2017, 24(5): 606-610.

(收稿日期: 2018-03-09 修回日期: 2018-04-14)