

- 与脑血管痉挛发生的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(24): 18-20.
- [14] 王平.蛛网膜下腔出血后患者脑血管痉挛与血浆内皮素 血管紧张素及一氧化氮变化的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(16): 24-25.
- [15] 张健民, 陈鹏, 张凡喜, 等.血管紧张素1-7对蛛网膜下腔出血后血脑屏障通透性的保护作用[J].重庆医学, 2016, 45(17): 2327-2329, 2333.
- [16] HOWATT DA, DAJEE M, XIE X, et al. Relaxin and matrix metalloproteinase-9 in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms[J]. Circ J, 2017, 81(6): 888-890.
- [17] 刘进平, 夏勇, 李进, 等.血浆游离 mtDNA 及脑组织 TLR-9/ MAPK 的表达在蛛网膜下腔出血中的意义[J].四川大学学报(医学版), 2017, 48(2): 225-229.
- [18] 于沛霞, 薄立军, 黄立宁, 等. p38MAPK/MMP-9 信号通路对新生大鼠脑缺氧缺血损伤的影响[J].河北医科大学学报, 2017, 38(9): 1063-1067.
- (收稿日期: 2018-11-05, 修回日期: 2019-01-14)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.014

◇临床医学◇

全身低剂量 CT 检查在多发性骨髓瘤诊断及分期中的应用价值

章双林¹, 刘冲², 陈阳², 王淑梅²作者单位:¹承德医学院研究生院, 河北 承德 067000; ²保定市第一中心医院 CT/MR 室, 河北 保定 071000

通信作者: 刘冲, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中枢神经系统的 MRI 诊断, E-mail: chongliuabc@163.com

基金项目: 河北省教育厅在读研究生创新能力培养资助项目(CXZZSS2017142)

摘要: **目的** 探讨全身低剂量 CT 检查在多发性骨髓瘤病人诊断及分期中的应用价值。 **方法** 收集 2016 年 10 月至 2018 年 10 月保定市第一中心医院血液科 58 例经临床病理证实的多发性骨髓瘤病人的全身低剂量 CT 检查的影像学资料, 以此进行 Durie/Salmon plus 分期, 同时进行临床 ISS 分期, 比较两者在溶骨性病灶的差异性和一致性。 **结果** 58 例多发性骨髓瘤病人共发现 558 处溶骨性病灶, 其中 Durie/Salmon plus 分期: I 期 12 例, II 期 32 例, III 期 14 例; 临床 ISS 分期: I 期 18 例, II 期 21 例, III 期 19 例。两种分期相比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.241, P = 0.120$), Kappa 值为 0.423, 具有中等程度的一致性。 **结论** Durie/Salmon plus 分期和 ISS 分期之间差异无统计学意义, 全身低剂量 CT 检查在多发性骨髓瘤诊断及分期中有良好的应用价值。

关键词: 多发性骨髓瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 辐射剂量; 诊断; 分期

The clinical value of whole-body low-dose CT in the diagnosis and staging of multiple myeloma

ZHANG Shuanglin¹, LIU Chong², CHEN Yang², WANG Shumei²Author Affiliations: ¹Graduate School of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China;²CT/MR Room, The First Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of whole-body low-dose CT in the diagnosis and staging of patients with multiple myeloma. **Methods** The imaging data of 58 patients with multiple myeloma confirmed by clinical pathology in the Department of Hematology of The First Central Hospital of Baoding from October 2016 to October 2018 were collected and separated by the Durie/Salmon plus staging and the clinical ISS staging. The difference and consistency between them in osteolytic lesions were compared. **Results** A total of 558 osteolytic lesions were found in the 58 patients with multiple myeloma, including Durie/Salmon plus stage I ($n = 12$), stage II ($n = 32$) and stage III ($n = 14$), and clinical ISS stage: stage I ($n = 18$), stage II ($n = 21$) and stage III ($n = 19$). There was no significant difference between the two stages ($\chi^2 = 4.241, P = 0.120$), and the Kappa value was 0.423, which was moderately consistent. **Conclusion** There is no significant difference between Durie/Salmon plus staging and ISS staging. The whole-body low-dose computed tomography has good application value in the diagnosis and staging of multiple myeloma.

Key words: Multiple myeloma; Tomography, X-ray computed; Radiation dosage; Diagnosis; Staging

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种恶性浆细胞肿瘤, 其特征是骨髓中浆细胞不受控制的增殖导致骨质破坏。MM 约占所有血液系统恶性

肿瘤的 10%, 发病率在 70 岁时达到高峰。为了明确诊断, 必须结合实验室检查进行骨髓活检或骨髓穿刺^[1]。因此, 在分期、治疗方案和预后评估中, 骨髓

瘤骨骼受累的检测是至关重要的^[2]。

由于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对骨髓浸润的敏感性检测和预后意义的价值得到了明确的显示, Durie等^[3]在2003年推出了Durie/Salmon plus分期系统,其中全身MRI作为分期的诊断工具之一。然而,由于部分医疗机构缺乏合适的MRI扫描仪,并且会加重病人的经济负担,因此,全身MRI并不能广泛应用于临床实践中。随着全身低剂量CT检查的广泛应用,全身低剂量CT被提出作为MM病人全身骨骼筛查的替代方法。本研究的目的是进行Durie/Salmon plus分期(以下简称“DS分期”)和临床ISS分期比较,探讨全身低剂量CT检查在MM病人诊断及分期中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集保定市第一中心医院血液科2016年10月至2018年10月收治且共同参与DS分期和ISS分期的初诊为MM的病人58例,其中男38例,女20例,年龄范围为52~85岁,平均年龄68.5岁。所有病人均经手术、病理及骨髓穿刺活检证实,均未经放化疗或其他方式治疗。骨髓活检与影像学检查(全身低剂量CT)的平均时间间隔为21 d(范围4~32 d)。此外,还记录了血红蛋白、血钙和 β 2微球蛋白等实验室指标。经病理证实,IgG型31例,IgA型17例,IgD型2例,轻链型7例,1例为髓外浆细胞瘤。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,并获得了所有病人的知情同意。

1.2 仪器与方法 所有病人均使用采用Philips ICT扫描仪进行检查。扫描范围:颅顶至胫骨近端。扫描参数:电压120 kV,电流100 mAs,使用自动管电流调制系统降低辐射剂量,螺距1,准直128 mm $\times$ 0.875 mm,旋转时间0.5 s,扫描时间约为1 min,扫描结束后将原始数据图像传输至后处理工作站,利用标准骨算法重建,重建层厚和层距均为3 mm。此外,采用容积再现(volume rendered, VR)、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)、多平面重组(multiplanar reconstructions, MPR)进行三维重建肋骨及脊柱,适当调节窗宽窗位,至肋骨和脊柱显示效果最佳。

1.3 图像分析 所有图像均由两位副高级职称级别以上放射科医师(在骨骼肌肉系统CT诊断方面有10年以上的工作经验)进行了双盲法阅片,不同意见处经讨论达到一致意见。全身骨骼被分为61个区域(表1),每个区域均采用二分法进行评估(是或否)。记录每位病人所累及的区域,并统计直径大于5 mm溶骨性病灶的数量。所有入组的MM病人

均根据Durie/Salmon plus分期系统和临床ISS分期系统进行分期。

表1 全身骨骼解剖区域分类

区域编码	部位	区域编码	部位
1	颅骨	31	胸骨
2~8	颈椎1~7	32	左侧肱骨
9~20	胸椎1~12	33	右侧肱骨
21~25	腰椎1~5	34	左侧肩胛骨
26	骶椎	35	右侧肩胛骨
27	左侧髋骨	36~47	左侧第1~12肋
28	右侧髋骨	48~59	右侧第1~12肋
29	左侧股骨	60	左侧锁骨
30	右侧股骨	61	右侧锁骨

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件。计数资料用例数及率表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料的组间比较采用Pearson χ^2 检验和Kappa一致性性检。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检出率描述 58例MM病人经全身低剂量CT检查,其中56例MM病人显示局灶性或弥漫性溶骨性病变,2例未显示溶骨性病变,检出率为96.6%(56/58)。

2.2 Durie/Salmon plus分期和临床ISS分期比较 58例MM病人共发现558处溶骨性病灶,根据全身低剂量CT的图像进行Durie/Salmon plus分期,依照白蛋白、 β 2微球蛋白等临床指标数值进行ISS分期,其中Durie/Salmon plus分期:I期12例,II期32例,III期14例;临床ISS分期:I期18例,II期21例,III期19例。两种分期比较, $\chi^2 = 4.241$, $P = 0.120$,认为差异无统计学意义,Kappa值为0.423,具有中等程度的一致性。见表2。

表2 多发性骨髓瘤58例Durie/Salmon plus分期和临床ISS分期对比/例

Durie/Salmon plus分期	ISS分期			
	I期	II期	III期	合计
I期	6	3	3	12
II期	10	18	4	32
III期	2	0	12	14
合计	18	21	19	

2.3 辐射剂量评估 在恒定管电压为120 kVP时,管电流-时间乘积(mAs)为(75.9 $\pm$ 0.39)mAs,平均容积CT剂量指数(CTDIvol)为(2.99 $\pm$ 0.39)mGy,剂量长度乘积(DLP)为(408.5 $\pm$ 57.55)mGy/cm。女性病

人($n=20$)的 mAs 为 (73.5 ± 10.82) mAs, CTDIvol 为 (2.89 ± 0.42) mGy, DLP 为 (354 ± 54) mGy/cm, 而男性病人($n=38$)的 mGy 为 (77.8 ± 9.11) mAs, CTDIvol 为 (3.07 ± 0.36) mGy, DLP 为 (405 ± 51) mGy/cm。使用 CT-EXPO 1.5 软件计算了全身低剂量 CT 的有效剂量(ED)约为 4.8 mSv。

2.4 检查时间估算 低剂量 CT 的检查时间约为 5 min, 包括病人的登记、定位以及扫描(约 30 s)。使用后处理工作站处理图像, 平均阅片时间约为 30 min。

3 讨论

3.1 MM 的影像学诊断现状 目前, 对 MM 诊断的影像学检查工具包括 X 线、CT、MRI、正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)等。在许多医疗机构中, 整个骨骼系统的 X 线检查仍然是 MM 常规检查项目, Ludwig 等^[4]报道, 只有 10% 的局灶性病变是根据骨形态和结构的改变是在 X 线片上发现的, X 线的假阴性率为 30%~70%^[5]。只有超过 30% 的骨小梁结构破坏才显示阳性, 因此 X 线检查会导致 MM 病人分期严重不足, 进而影响病人的治疗和预后评估^[6]。到目前为止, MRI 是检测 MM 病人骨骼受累灵敏度和特异度最高的方法, 可在明显骨质破坏前较早期显示局灶性和弥漫性疾病, 其主要原因为直接评估骨髓成分: 水质子和脂肪质子, 但全身 MRI 显像因检查时间长、费用高及检查禁忌等限制了临床实际应用。PET 和 MRI 的灵敏度大致相当, 但是其价格昂贵, 不作为 MM 的首选检查。CT 对骨质破坏的敏感度较高, 能在约 1 min 的时间内对皮质骨和小梁骨进行薄准直和高分辨率成像, 而 X 线和 MRI 需要约 40~50 min^[7]。但是 CT 检查在扫描过程中需要接受大量的辐射剂量, 进而对病人的身体造成辐射损害。因此, 全身低剂量 CT 被引进, 它具有灵敏度较高、辐射剂量小, 操作简单等优势, 因此被推荐作为替代全身 X 线检查的一种新型成像方式^[8]。

3.2 全身低剂量 CT 在 MM 诊断中的意义 MM 在 CT 上主要表现为穿凿样、虫蚀状或地图样骨质破坏或弥漫性异质性骨质减少。本研究中, 仅有 2 例未检查到溶骨性病变, 检出率为 96.6%, 数值接近 1, 诊断准确性较高。同时可以发现额外病变、额外骨折和对骨折风险进行评估。在 Mahnken 等^[9]的研究中, 18 例 MM 病人, MDCT 检测到 24 处额外病变, 15 处额外骨折, 6 个椎体有骨折危险。根据本研究结果, 骨折 23 例, 41 例病人显示额外病变, 如肺部感染、胸腔积液等, 其中 1 例病人, 低剂量 CT 发现 MM

的髓外表现, 导致治疗方式的改变。与 X 线片相比, 低剂量 CT 的一个重要优点是有可能检测到相关的骨外发现。在本研究中, 近 1/3 的研究病人发现了相关的骨外发现, 这导致病人需要进一步确诊或随访 CT 检查。

3.3 全身低剂量 CT 在 MM 分期中的意义 临床上, 常常将 DS 分期作为首选的分期方法, 因常规 X 线检查假阴性多见, 2003 年 Durie/Salmon plus 分期系统将 MRI 及正电子发射断层显像/计算机体层成像仪(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)纳入分期标准, 突出显示病灶数目(含髓外病变)或弥漫性浸润范围在分期中的作用。根据全身低剂量 CT 显示溶骨病灶数目, 该组研究中对所有病例按 Durie/Salmon plus 分期系统进行分期, 与临床 ISS 分期相比, 升高分期 12 例, 降低分期 10 例, 两种分期比较, 具有中度一致性, 与刘飞等^[10]的研究结果大致相当, 但是本研究 MM III 期病人的比例在 Durie/Salmon plus 分期中只占 24.1% (14/58), 与前者相差很大, 本课题组考虑原因有以下几点: ①PET/CT 和全身低剂量 CT 两者的成像机制和原理不同, 有研究发现, 前者在诊断肋骨病变的敏感性和特异性远远高于全身低剂量 CT^[11]; ②当骨髓肿瘤浆细胞浸润但髓腔密度改变及骨皮质破坏不明显时, 全身低剂量 CT 可能不能显示病灶。

临床 ISS 分期不以影像学检查为判断标准, 将血清白蛋白和 β_2 微球蛋白纳入 ISS 分期系统中, 因此 ISS 可重复性强, 但 ISS 的结果可能会受到非特定疾病因素的影响^[12], 并且该分期不考虑生物学因素, 这是影响疾病总生存期和无进展生存期的关键性决定因素^[13]。因此, 临床实践中, 可采用两种分期方法相结合的方式, 提高诊疗效果。

在 MM 的治疗原则中, 冒烟型骨髓瘤和分期 I 期的 MM 在疾病进展前可以维持一段时间^[14], 这类病人应每 3~6 个月随访 1 次, 若疾病进展到更高的阶段, 则须根据进展期 MM 治疗方案治疗。II 期或 III 期 MM 的初始治疗方案包括传统剂量的化疗和双膦酸盐维持治疗^[15]。由此可见 MM 的分期对临床医师治疗方案的选择起着一定的作用。本研究中, 全身低剂量 CT 诊断 36 例与临床 ISS 分期一致, 一致率为 62.1% (36/58), 58 例 MM 病人的全身低剂量 CT 分期与临床 ISS 分期之间差异无统计学意义, 说明前者是一种比较准确的分期方法, 可以用于临床对 MM 进行分期, 在一定程度上提高了 MM 分期的准确性, 遗憾是在分期方面, 本课题组未将全身低剂

量CT与其他影像学工具进行比较,但全身低剂量CT对MM的治疗还是起到了一定的帮助。

3.4 全身低剂量CT的剂量和时间评估 在本研究中,CT检查是以100 KVP和100 mAs作为低剂量方案进行扫描的。通过使用自动剂量调制,管电流时间乘积进一步减少到73.5 mAs(女性)和77.8 mAs(男性)。总的来说,与标准剂量CT方案相比,有效剂量减少了87%。有文献报道,X线片的平均有效剂量为1.3~4.4 mSv^[16]。在本研究中,计算的低剂量CT的平均有效剂量为4.8 mSv,略高于X线片,一个可能原因是前者为断层显像,后者为平面成像,两者使用了不同的检查参数。Kröpil等^[17]的研究中,X线片的检查时间约为30 min。如果需要重复拍片,可以扩大到45 min,X线片平均阅片时间约为20 min。本研究低剂量CT的检查时间约为5 min,使用后处理工作站处理图像,平均阅片时间约为30 min,相比之下,低剂量CT的检查时间和阅片时间明显低于X线片,大大提高了放射科医生的工作效率。

3.5 本研究的局限性 局限性:(1)对肋骨及颅骨等部位的检出率较低,无法评估脊髓损伤;(2)尽管采用了迭代重建技术减少辐射剂量,但全身低剂量CT仍然会对病人身体造成一定的辐射损害^[18]。(3)金属固定器等伪影会干扰CT对MM分期的评估;(4)CT扫描不能单独评估陈旧骨质破坏病变部位是否存在骨髓瘤细胞活动。

总之,全身低剂量CT在临床上用于MM的诊断、分期中仍不多见,通过结合实验室检查、临床症状和相关病史,临床医师可以最大可能的避免漏诊、误诊。

参考文献

- [1] RAJKUMAR SV, KYLE RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(10): 1371-1382.
- [2] BAUR A, STÄBLER A, NAGEL D, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? [J]. Cancer, 2002, 95(6): 1334-1345.
- [3] DURIE BG, KYLE RA, BELCH A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the international myeloma foundation [J]. Haematol J, 2003, 4(6): 379-398.
- [4] LUDWIG H, FRÜHWALD F, TSCHOLAKOFF D, et al. Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma [J]. Lancet, 1987, 2(8555): 364-366.
- [5] 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.
- [6] WALKER RC, BROWN TL, JONES-JACKSON LB, et al. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias [J]. J Nucl Med, 2012, 53(7): 1091-1101.
- [7] 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.
- [8] HORGER M, CLAUSSEN CD, BROSS-BACH U, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography [J]. Eur J Radiol, 2005, 54(2): 289-297.
- [9] MAHNKEN AH, WILDBERGER JE, GEHBAUER G, et al. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography [J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 178(6): 1429-1436.
- [10] 刘飞, 汪世存, 潘博, 等. 18F-FDG PET/CT显像在多发性骨髓瘤诊断及分期中的应用 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2016, 22(2): 167-171.
- [11] PIANKO MJ, TERPOS E, ROODMAN GD, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23): 5888-5897.
- [12] RAJKUMAR SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016, 35: e418-e423. DOI: 10.1200/EDBK_159009.
- [13] GLEESON TG, MORIARTY J, SHORTT CP, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI) [J]. Skeletal Radiol, 2009, 38(3): 225-236.
- [14] PRINCEWILL K, KYERE S, AWAN O, et al. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey [J]. Cancer Invest, 2013, 31(3): 206-211.
- [15] 克晓燕, 王艳芳, 杨玉花, 等. 多发性骨髓瘤的过去、现在及未来 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(2): 231-239.
- [16] ZAMBELLO R, CRIMÌ F, LICO A, et al. Whole-body low-dose CT recognizes two distinct patterns of lytic lesions in multiple myeloma patients with different disease metabolism at PET/MRI [J]. Ann Hematol, 2019, 98(3): 679-689.
- [17] KRÖPIL P, FENK R, FRITZ L B, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma [J]. Eur Radiol, 2008, 18(1): 51-58.
- [18] LAQMANI A, BUHK JH, HENES FO, et al. Impact of a 4th generation iterative reconstruction technique on image quality in low-dose computed tomography of the chest in immunocompromised patients [J]. Rofo, 2013, 185(8): 749-757.

(收稿日期:2018-12-12,修回日期:2019-05-25)