

✧ 骨骼肌肉影像学

From solitary bone plasmacytoma to multiple myeloma: Early predicting with ^{18}F -FDG PET/CT

ZHAO Meixin, ZHANG Weifang*

(Department of Nuclear Medicine, Peking University Third Hospital,
Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of ^{18}F -FDG-PET/CT imaging and other clinicopathological factors for prognosis of solitary bone plasmacytoma (SBP) to multiple myeloma (MM). **Methods** Twenty patients underwent ^{18}F -FDG PET/CT. All patients were pathologically confirmed as SBP and followed-up. Taken progression to MM as a clinical outcome, the patients were divided into progressive group and non-progressive group. Immunoglobulin fixed electrophoresis, M protein, positive rate of free light chain in blood, maximum standardized uptake value (SUV_{max}), metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) in PET/CT images were analyzed between the two groups. **Results** Eight patients developed into MM (progressive group), whereas the other 12 patients did not (non-progressive group). MTV in progressive group was higher than that in non-progressive group ($Z = -2.807, P = 0.031$). There was no significant difference of serum immunoglobulin electrophoresis, M protein, free light chain level, Ki67 positive rate of tumor cells, SUV_{max} nor TLG between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** High MTV level is a poor prognostic factor for the progression of SBP to MM. Patients with high MTV level may need more clinical attention and active intervention to delay progression of SBP to multiple myeloma as far as possible.

[Keywords] solitary bone plasmacytoma; multiple myeloma; radionuclide imaging; Fluorodeoxyglucose F18

DOI:10.13929/j.1003-3289.201905116

从孤立性骨浆细胞瘤到多发性骨髓瘤： ^{18}F -FDG PET/CT 早期预测

赵梅莘, 张卫方*

(北京大学第三医院核医学科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 显像及临床、病理因素对早期预测孤立性骨浆细胞瘤(SBP)进展为多发性骨髓瘤(MM)的价值。**方法** 收集因单发骨病灶接受 ^{18}F -FDG PET/CT 检查并经病理证实为 SBP 的患者 20 例, 对其进行随访, 以进展为活动性 MM 为临床结局, 将患者分为进展组及未进展组。对比分析 2 组初诊时血清免疫球蛋白固定电泳、血清 M 蛋白、血清游离轻链检测结果及 ^{18}F -FDG PET/CT 图像病灶最大标准摄取值(SUV_{max})、病灶固定阈值为 40% SUV_{max} 时的肿瘤代谢体积(MTV)、糖酵解总量(TLG)的差异。**结果** 20 例 SBP 患者中, 8 例进展为 MM(进展组), 12 例未进展(未进展组)。进展组病灶 MTV 明显高于非进展组($Z = -2.807, P = 0.031$), 且 2 组血清免疫球蛋白固定电泳、血清 M 蛋白、血清游离轻链检测结果、肿瘤细胞 Ki-67 表达阳性率及病灶 SUV_{max} 、TLG 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 高 MTV 水平是 SBP 进展为 MM 的因素之一。对高 MTV 水平 SBP 患者需给予更多临床关注及干预, 以尽量延缓

[基金项目] 国家重点研发计划(A70497-05)。

[第一作者] 赵梅莘(1984—), 女, 山东省聊城人, 博士, 主治医师。研究方向: 影像医学与核医学。E-mail: zhaomeixin_student@sina.com

[通信作者] 张卫方, 北京大学第三医院核医学科, 100191。E-mail: tsy1997@126.com

[收稿日期] 2019-05-14 **[修回日期]** 2019-10-08

肿瘤向 MM 进展。

[关键词] 孤立性骨浆细胞瘤;多发性骨髓瘤;放射性核素显像;氟脱氧葡萄糖 18F

[中图分类号] R738.1; R816 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)12-1861-05

孤立性骨浆细胞瘤(solitary bone plasmacytoma, SBP)为局限性骨肿瘤,由单克隆浆细胞构成,是相对少见的恶性浆细胞疾病,在其中约占 5%^[1]。超过 50% 的 SBP 可进展为多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM),但相关危险因素目前尚不明确。影像学评估¹⁸F-FDG PET/CT 对 SBP 和 MM,尤其对检出全身多发骨病灶具有重要意义。本研究评估¹⁸F-FDG PET/CT 对 SBP 进展为 MM 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 4 月—2019 年 2 月因单发骨病灶接受¹⁸F-FDG PET/CT 检查且经病理证实为 SBP 的 20 例患者,男 14 例,女 6 例,年龄 29~80 岁,平均(55.6±15.0)岁;均于¹⁸F-FDG PET/CT 检查前后 1 周内接受血清免疫球蛋白固定电泳、血清 M 蛋白及血清游离轻链检测。SBP 诊断标准:①影像学检查(CT 或 MR)表现为单个溶骨性肿瘤;②骨穿刺和骨髓活检显示不含克隆性浆细胞;③无可归因于克隆性浆细胞增殖性疾病的贫血、高钙血症或肾功能不全。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens 52 环 Biograph 64 PET/CT 扫描仪。¹⁸F-FDG 由中国原子能科学研究院同位素研究所提供,放化纯度>90%。嘱患者空腹 6 h 以上,注射¹⁸F-FDG 0.15 mCi/kg 体质量 60 min 后行常规 PET/CT 显像。先行体部 CT 平扫,范围自颅底至股骨上段,矩阵 512×512;随后采集 PET 图像,矩阵 168×168,采集 5~7 个床位,每床位 2.0~2.5 min。

1.3 图像分析 采用 OSEM 算法重建 PET 图像,并通过 MedEx PET/CT 中心影像与信息系统融合并评价图像。由 2 名中级及以上职称的核医学科医师独立阅片,有分歧时经协商达成一致。记录病灶位置、形态、最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})、病灶固定阈值为 40% SUV_{max} 时的肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV),并测量平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})用以计算糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG),TLG=SUV_{mean}×MTV。

1.4 随访 对 20 例 SBP 患者进行长期随访,以进展为 MM 为临床结局,依据随访结果分为进展组及未进展组,并记录患者无进展生存期(progression-free

survival, PFS)。SBP 进展为 MM 的诊断标准^[2]:①股穿刺显示骨髓浆细胞≥10%或经骨髓活检证实 SBP;②存在浆细胞增殖引起的终末器官受损,如高钙血症(血清钙>2.65 mmol/L)、肾功能不全[血肌酐(serum creatinine, Scr)>173 μmol/L 或肌酐清除率<40 ml/min]、贫血(正细胞正色素性贫血,血红蛋白<100g/L 或低于正常值下限 20g/L 以上)及骨受损(溶骨性骨质破坏、重度骨量减少或病理性骨折);③如无终末器官受损,则骨髓浆细胞≥60%。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布时以中位数(上下四分位数)表示。以 Mann-Whitney U 检验比较进展组与未进展组 SUV_{max}、MTV、TLG、肿瘤组织 Ki-67 表达阳性率的差异,以 χ^2 检验比较 2 组血清免疫球蛋白固定电泳、血清 M 蛋白、血清游离轻链检测结果的差异。

2 结果

20 例 SBP 中,病灶位于胸骨 2 例,下颌骨 1 例,脊柱 17 例(图 1、2);实验室检查、肿瘤组织 Ki-67 表达阳性率及病灶 PET/CT 图像分析结果见表 1。随访时间 2~56 个月,平均(23.70±15.51)个月。至随访结束,8 例进展为 MM(进展组),病变进展时间 3~43 个月,中位进展时间 8 个月;其余 12 例归为未进展组。进展组中位肿瘤组织 Ki-67 表达阳性率及 SUV_{max}、MTV、TLG 分别为 8.00%(5.00%,25.00%)、5.47(4.67,15.53)、39.25(30.25,66.52) cm³ 及 185.53(84.00,354.18),未进展组分别为 10.00%(5.00%,32.50%)、7.27(5.48,12.28)、29.21(21.25,33.18) cm³ 及 157.12(92.62,252.02)。进展组 MTV 明显高于非进展组($Z=-2.807, P=0.031$),2 组间 SUV_{max} ($Z=-1.073, P=0.521$)、TLG ($Z=0.826, P=0.792$)、肿瘤组织 Ki-67 表达阳性率($Z=-0.055, P=0.956$)及血清免疫球蛋白固定电泳($P=0.721$)、血清 M 蛋白($P=0.606$)及血清游离轻链($P=0.810$)检测结果差异均无统计学意义。

3 讨论

原发于骨骼的单个浆细胞瘤称为 SBP,与 MM 不同,除肿瘤病灶外,其他部位骨髓穿刺可表现为正常骨髓象;其预后优于 MM 但逊于髓外浆细胞瘤^[3],部分患

表 1 20 例 SBP 实验室检查、肿瘤组织 Ki-67 表达阳性率及病灶 PET/CT 图像分析结果

患者序号	血清免疫球蛋白 固定电泳检测	血清 M 蛋白检测	血清游离轻 链检测	肿瘤组织 Ki67 表达阳性率(%)	SUV _{max}	MTV(cm ³)	TLG	随访时间 (月)	是否进展 为 MM
1	-	-	-	5.00	3.97	30.22	74.34	23	是
2	+	N/A	-	25.00	48.29	70.29	1 464.84	43	是
3	-	-	-	N/A	4.91	22.57	84.19	3	是
4	+	N/A	-	80.00	3.80	19.63	56.14	56	否
5	+	+	+	5.00	5.82	84.41	258.29	39	是
6	+	+	-	15.00	5.20	28.16	103.35	40	否
7	+	N/A	N/A	10.00	18.51	35.92	386.14	10	是
8	+	N/A	+	N/A	12.68	28.69	187.92	35	否
9	-	-	+	N/A	6.33	40.65	213.24	32	否
10	+	+	N/A	5.00	13.69	55.05	569.62	19	否
11	-	-	+	80.00	4.59	30.34	83.93	3	是
12	-	-	N/A	3.00	13.62	33.20	264.94	25	否
13	+	+	+	10.00	11.09	30.12	199.70	22	否
14	-	-	N/A	50.00	9.20	24.70	642.94	21	否
15	+	N/A	-	5.00	6.62	33.11	122.84	20	否
16	+	+	-	5.00	7.33	29.72	126.31	18	否
17	-	-	+	10.00	7.20	20.10	89.04	17	否
18	+	+	N/A	8.00	6.57	55.21	242.92	3	是
19	+	+	N/A	5.00	5.11	42.57	128.14	6	是
20	-	-	-	N/A	2.80	3.68	7.91	45	否

注：“+”表示血清免疫球蛋白固定电泳出现单克隆条带或血清 M 蛋白阳性或血清游离轻链高于正常水平；“-”表示血清免疫球蛋白固定电泳未出现单克隆条带或血清 M 蛋白阴性或血清游离轻链处于正常水平；“N/A”表示数据缺失

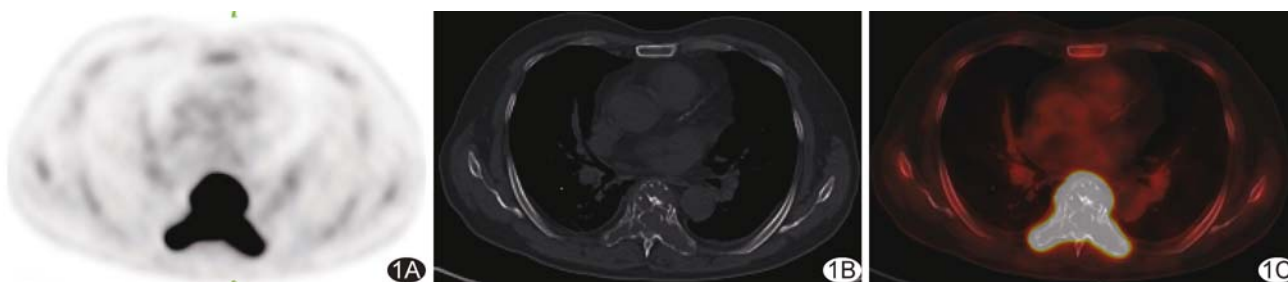


图 1 患者男,59 岁,胸痛 1 周,查体发现胸椎肿瘤,病理诊断为 SBP,血清蛋白电泳、血清游离轻链检测阳性,43 个月后进展为 MM PET 图像(A)、CT 图像(B)及 PET/CT 融合图像(C)示 T6 椎体及附件溶骨性骨质破坏,伴椎旁及椎管内软组织肿物形成,SUV_{max}为 46.4,MTV 为 70.29 cm³,TLG 为 1 464.84

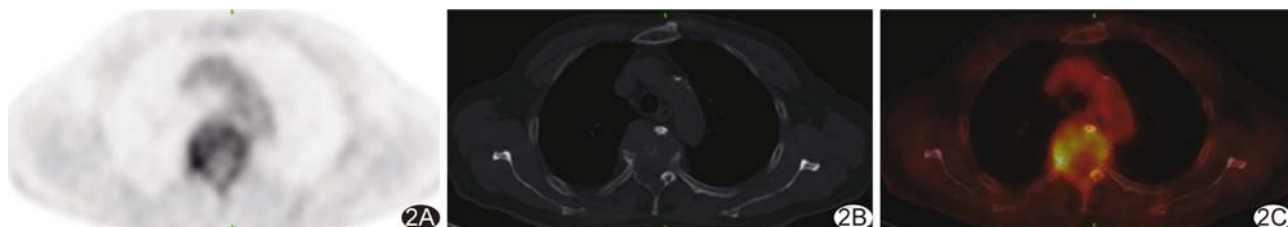


图 2 患者男,69 岁,胸痛 2 个月,外院 CT 发现胸椎肿瘤,病理诊断为 SBP,血清蛋白电泳及血清轻链检测阳性,血清中出现 M 蛋白,39 个月后进展为 MM PET 图像(A)、CT 图像(B)及 PET/CT 融合图像(C)示 T3、4 椎体及附件占位,SUV_{max}为 5.82,MTV 为 84.41 cm³,TLG 为 258.29

者可达到临床治愈,但亦有部分患者进展为 MM,其中原发于脊柱的 SBP 更易进展为 MM,但对于 SBP 进

展的相关因素目前尚无定论。¹⁸F-FDG PET/CT 集解剖结构显像与功能代谢分析于一体,对 SBP、MM 等

疾病的诊断价值已获得认可^[4-5],但对于其在 SBP 向 MM 的进展过程中有无预测价值的相关报道较少^[3,6-8]。

本研究中进展组与未进展组间血清免疫球蛋白固定电泳、血清 M 蛋白及血清游离轻链检测差异均无统计学意义(P 均 >0.05),提示此三者与 SBP 向 MM 进展无明显相关。单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)被认为是 MM 的前驱状态,在 50 岁以上人群中发病率为 2%。既往研究^[8]报道,约 40% SPB 患者骨髓检查中可发现存在克隆性浆细胞的证据,且与骨髓中无克隆性浆细胞证据的 SPB 患者相比,其 PFS 更短(15 个月 vs 24 个月)。Fouquet 等^[6]发现异常血清游离轻链水平是 SBP 进展为 MM 的危险因素。本研究中患者初诊时骨髓穿刺均未发现克隆性浆细胞,但 12 例血清免疫球蛋白固定电泳出现单克隆条带,7 例检出血清 M 蛋白,6 例血清游离轻链高于正常水平;但统计学分析未发现上述 3 个指标与 SBP 进展为 MM 有关,提示 MGUS 并非 SBP 进展为 MM 的影响因素,原因可能为本研究样本量较小,且随访时间有限,尚不足以体现 MGUS 与 MM 的相关性,也可能是与单纯 SBP 相比,SBP 合并 MGUS 并未显著增加其进展为 MM 的可能性。

Ki-67 属细胞核抗原,是反映肿瘤增殖的指标,在多种恶性肿瘤(如乳腺癌、部分淋巴瘤、前列腺癌)中的高表达与临床不良预后有关^[9-11]。Ely 等^[12]对 MM 患者进行研究,发现以 Ki-67 检测为基础的浆细胞增殖率与患者总生存期呈负相关。本研究结果显示,Ki-67 表达阳性率与 SBP 向 MM 进展无关,推测原因在于 SBP 与 MM 存在异质性,并非所有 MM 患者均须经历 SBP 这一阶段。此外,由于黏附分子和趋化因子受体表达谱存在差异,单个 SBP 病灶的肿瘤细胞增殖程度或者并不能反映出其向 MM 进展的可能性^[13]。

本研究发现 MTV 与 SBP 向 MM 进展有关,其在进展组与未进展组之间的差异有统计学意义($Z = -2.807, P = 0.031$)。既往关于 SBP 或髓外浆细胞瘤的研究^[14-17]指出,病灶最大径是其进展为 MM 的危险因素之一,而 MTV 同样可代表肿瘤大小,故可认为本研究结果与之相符,且与单纯以病灶最大径作为衡量标准相比,MTV 可更准确地反映有代谢活性的肿瘤大小,MTV 较高可能提示预后更差,但仍需扩大样本量进一步证实。本研究提示,对于基线检查 MTV 较高的 SBP 患者,需更加积极地给予临床干预,以尽量延缓其向 MM 进展。

标准摄取值(standardized uptake value, SUV)是目前 PET/CT 图像分析时最为常用的病灶代谢评估指标,且在多种肿瘤中均被证实与肿瘤侵袭行为和预后不良相关^[18-20],Albano 等^[8]认为,在 SBP 患者中,基于除脂肪体质量的 SUV(SUV lean body mass, SUVlbm) >5.2 和基于体表面积的 SUV(SUV body surface area, SUVbsa) >1.7 均与肿瘤进展为 MM 呈正相关;Warsame 等^[2]也认为 PET 检查阴性的 SBP 患者预后更好。本研究并未发现 SUV_{max} 与 SBP 向 MM 进展存在相关性,推测原因,可能在于 SBP 患者骨病灶常继发病理性骨折,新鲜骨折本身会引起 FDG 摄取增高,分析图像时测量到的 SUV 值受肿瘤组织本身和继发性骨折的双重影响,故 FDG 摄取程度并不能完全代表肿瘤的恶性程度,SUV_{max} 及与 SUV_{mean} 相关的 TLG 并不能作为预测 SBP 预后不良的指标。

虽然目前 SBP 向 MM 进展和转化的过程依然不明,本研究也并未发现其他临床、病理特征与预后的相关性,但¹⁸F-FDG-PET/CT 能更好地显示病灶体积和反映代谢活性,可能在预后评估中起到一定作用;高 MTV 水平可能与肿瘤进展为 MM 有关,对于高 MTV 水平 SBP 患者可能需要给予更多临床关注及积极干预,以尽量延缓肿瘤向 MM 进展。

[参考文献]

- [1] Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: Incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*, 2009,144(1):86-94.
- [2] Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol*, 2012,87(7):647-651.
- [3] Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2014,89(10):999-1009.
- [4] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of ¹⁸F-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. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (4): e206-e217.
- [5] Chantry A, Kazmi M, Barrington S, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol*, 2017,178(3):380-393.
- [6] Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple

- myeloma. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(12):3254-3260.
- [7] Alongi P, Zanoni L, Incerti E, et al. ^{18}F -FDG PET/CT for early postradiotherapy assessment in solitary bone plasmacytomas. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(8):e399-e404.
- [8] Albano D, Bosio G, Treglia G, et al. ^{18}F -FDG PET/CT in solitary plasmacytoma: Metabolic behavior and progression to multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1):77-84.
- [9] Luporsi E, André F, Spyrtatos F, et al. Ki-67: Level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: Analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3):895-915.
- [10] Katzenberger T, Petzoldt C, Höller S, et al. The Ki67 proliferation index is a quantitative indicator of clinical risk in mantle cell lymphoma. *Blood*, 2006, 107(8):3407.
- [11] Pollack A, DeSilvio M, Khor LY, et al. Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 92-02. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):2133-2140.
- [12] Ely S, Forsberg P, Ouansafi I, et al. Cellular proliferation by multiplex immunohistochemistry identifies high-risk multiple myeloma in newly diagnosed, treatment-naive patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(12):825-833.
- [13] Hughes M, Doig A, Soutar R. Solitary plasmacytoma and multiple myeloma: Adhesion molecule and chemokine receptor expression patterns. *Br J Haematol*, 2007, 137(5):486-487.
- [14] Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, et al. Plasmacytoma treatment results and conversion to myeloma. *Cancer*, 1992, 69(6):1513-1517.
- [15] Zhu Q, Zou X, You R, et al. Establishment of an innovative staging system for extramedullary plasmacytoma. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):777.
- [16] Finsinger P, Grammatico S, Chisini M, et al. Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma. *Br J Haematol*, 2016, 172(4):554-560.
- [17] Zhang L, Zhang X, He Q, et al. The role of initial ^{18}F -FDG PET/CT in the management of patients with suspected extramedullary plasmocytoma. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1):19.
- [18] Takeuchi S, Rohren EM, Abdel-Wahab R, et al. Refining prognosis in patients with hepatocellular carcinoma through incorporation of metabolic imaging biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6):969-978.
- [19] Hofheinz F, Li Y, Steffen IG, et al. Confirmation of the prognostic value of pretherapeutic tumor SUR and MTV in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(7):1485-1494.
- [20] Cheng NM, Hsieh CE, Liao CT, et al. Prognostic value of tumor heterogeneity and SUV_{max} of pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT for salivary gland carcinoma with high-risk histology. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(5):351-358.

消 息

《中国医学影像技术》作者投稿请登录本刊网站(www.cjmit.com)主页,点击左上角“作者登录”进入,第一次投稿需完成作者注册;专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献,本站提供从 1985 年创刊起所有期刊的全文检索。