



HAL
open science

Apport de l'imagerie fonctionnelle par TEP dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du myélome multiple et comparaison à l'IRM de diffusion

Charles Mesguich

► To cite this version:

Charles Mesguich. Apport de l'imagerie fonctionnelle par TEP dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du myélome multiple et comparaison à l'IRM de diffusion. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0229 . tel-03117928

HAL Id: tel-03117928

<https://theses.hal.science/tel-03117928>

Submitted on 21 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE PRESENTEE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

SPECIALITE BIOIMAGERIE

Par Charles MESGUICH

Apport de l'imagerie fonctionnelle par TEP dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du myélome multiple et comparaison à l'IRM de diffusion

Sous la direction du Pr. Gérald Marit

Soutenue le 30 novembre 2020

Membres du jury

Monsieur le Docteur Olivier Saut

Président du jury

Madame le Professeur Françoise Kraeber Bodéré

Rapporteur

Monsieur le Professeur Xavier Leleu

Rapporteur

Monsieur le Professeur Gérald Marit

Directeur

Monsieur le Professeur Elif Hindié

Invité

Apport de l'imagerie fonctionnelle par TEP dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du myélome multiple et comparaison à l'IRM de diffusion

Les progrès thérapeutiques durant la dernière décennie ont contribué à une amélioration de la survie des patients atteints de Myélome Multiple (MM) due d'une part à une optimisation de la définition du caractère symptomatique et de mise en traitement et d'autre part à l'obtention d'une réponse thérapeutique de meilleure qualité. Cela s'est accompagné de l'utilisation de nouveaux outils d'imagerie corps-entier pour la détection des lésions osseuses, tels que la TEP-TDM au 18-FDG (TEP-FDG) et l'IRM, remplaçant les radiographies standard, à des fins diagnostiques mais également d'évaluation thérapeutique. Chacune de ces modalités présente cependant ses limites. L'imagerie de diffusion en IRM, l'analyse de l'hétérogénéité tumorale aidée des techniques d'intelligence artificielle (IA) ainsi que le développement de nouveaux radiotraceurs TEP sont trois voies d'explorations importantes pouvant contribuer à une meilleure prise en charge du MM. L'objectif général de ce travail a été d'évaluer l'apport de ces nouvelles approches lors du diagnostic initial du MM ainsi que lors de l'évaluation thérapeutique. La première partie de ce travail a été de comparer prospectivement dans une population de patients atteints de MM de novo la détection des lésions osseuses focales par TEP-FDG et IRM de diffusion corps-entier (DW-MRI). La deuxième partie a été d'évaluer l'apport de la Radiomique couplée à l'IA pour le diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse en TEP-FDG. La troisième partie a été consacrée à la comparaison prospective des valeurs pronostiques de la TEP-FDG et de la DW-MRI lors de l'évaluation thérapeutique du MM éligible à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT). La dernière partie décrit le protocole comparant les performances de la TEP-TDM à la 18F-Fluorocholine (FCH) à la TEP-FDG dans le bilan initial du MM.

Mots clés : TEP-TDM ; 18F-FDG ; Myélome Multiple ; 18F-Fluorocholine ; IRM ; Diffusion ; Machine-Learning; Radiomique

Study of the role of functional imaging with Positron Emission Tomography in Multiple Myeloma and comparison to Diffusion-Weighted MRI

Therapeutic changes over the past decade have contributed to an improvement in the survival of Multiple Myeloma (MM). Newer whole-body imaging techniques, such as 18-FDG PET-CT (FDG-PET) and MRI, have replaced radiological surveys for diagnostic purposes but also therapeutic evaluation. However, each of these modalities has its limits. Diffusion-weighted MRI (DW-MRI), analysis of tumor heterogeneity with the help of artificial intelligence (AI) as well as the development of new PET radiotracers are three important ways that may contribute to improve MM patient's management. The general objective of this work was to assess the contribution of these new approaches during the initial diagnosis of MM as well as during therapeutic evaluation. The first part of this work was to prospectively compare the detection of focal bone lesions by FDG-PET and DW-MRI in a population of newly diagnosed MM. The second part of this work was to assess the contribution of radiomics coupled to AI for the diagnosis of diffuse bone marrow disease in FDG-PET. The third part of this work was devoted to the prospective comparison of the prognostic values of FDG-PET and DW-MRI during the therapeutic evaluation of MM eligible to autologous stem cell transplantation. The last part describes the protocol that aims at comparing the performance of 18F-Fluorocholine PET-CT and FDG-PET in the initial work-up of MM.

Key words: PET-CT; 18F-FDG; 18F-Fluorocholine; MRI; DWI; Machine Learning; Radiomics

Unité de recherche

Biothérapie des Maladies Génétiques Inflammatoires et Cancers (BMGIC) Inserm U1035
Université Bordeaux - 146, rue Léo-Saignat - 33076 BORDEAUX cedex – France

1	INTRODUCTION GENERALE.....	8
2	REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	12
2.1	Myélome Multiple : état des connaissances.....	13
2.1.1	Définition	13
2.1.2	Épidémiologie	14
2.1.3	Facteurs de risque.....	14
2.1.4	Formes indolentes	15
2.1.5	Atteintes d'organes, signes et symptômes	16
2.1.6	Facteurs pronostiques.....	19
2.1.7	Classifications et scores pronostiques	22
2.1.8	Traitement	26
2.1.9	Évaluation de la réponse thérapeutique.....	30
2.2	Imagerie du myélome multiple.....	33
2.2.1	Radiographies standard (RS).....	33
2.2.2	Tomodensitométrie corps-entier basse dose	34
2.2.3	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM)	35
2.2.4	TEP-TDM au 18-FDG.....	48
2.2.5	Autres traceurs d'intérêt en TEP-TDM.....	60
2.3	Radiomique en TEP-TDM	65
2.3.1	Définition	65
2.3.2	Challenges et fondamentaux en Radiomique	65
2.3.3	Caractéristiques étudiées en analyse radiomique des images de TEP.....	67
2.3.4	Apports de la radiomique en oncologie nucléaire	70
2.3.5	Considérations statistiques.....	72
2.4	Intelligence artificielle en imagerie médicale	73

2.4.1	Définitions.....	73
2.4.2	Grands principes de l'analyse par machine-learning	74
2.4.3	Algorithmes principaux de Machine Learning	76
2.4.4	Applications en imagerie médicale	79
3	OBJECTIFS	81
4	RESULTATS	84
4.1	Comparaison de la TEP-TDM au 18-FDG (TEP-FDG) et de l'IRM de diffusion corps-entier (DW-MRI) dans le bilan d'extension du myélome multiple de novo.....	85
4.1.1	Introduction	85
4.1.2	Conclusions	99
4.2	Diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse du myélome multiple par analyse radiomique.....	101
4.2.1	Introduction	101
4.2.2	Conclusions	124
4.3	Comparaison de la TEP-TDM au 18-FDG et de l'IRM de diffusion corps-entier dans l'évaluation thérapeutique du Myélome Multiple éligible à une autogreffe de moelle osseuse	125
4.3.1	Introduction	125
4.3.2	Conclusions	138
4.4	Comparaison des performances de la TEP-Choline à la TEP-FDG dans le bilan d'extension du myélome multiple de novo : protocole.....	140
4.4.1	Introduction	140
4.4.2	Conclusions	151
5	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	153
6	BIBLIOGRAPHIE	156
7	ANNEXE	177

Table des abréviations

18-FDG: ¹⁸F-Fluoro-desoxy-glucose
ADC: coefficient de diffusion apparent
ASCT: autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
AUC : aire sous la courbe
CLL : chaînes légères libres sériques
CRAB: Calcémie-insuffisance Rénale-Anémie-Bone
CRP: C-Reactive Protein
CXCR4: Chemokine receptor-4
DRD : Daratumumab-Lenalidomide-Decaméthasone
DVD : Daratumumab-Bortezomib-Dexaméthasone
DKK1 : Dickkopf-1
EMD: maladie extra-médullaire
FCH: ¹⁸F-Fluorocholine
FISH : hybridation fluorescente in situ
FL: Lésion Focale
GLCM: matrice de cooccurrence de niveaux de gris
GLDM : matrice dépendante des niveaux de gris
GLSZM : matrice de longueurs de zones homogènes
GRLM : matrice de longueurs de plages homogènes
IA : Intelligence Artificielle
IL-6: Interleukine 6
IFM: Intergroupe Francophone du Myélome
IMiD : Immunomodulateurs
IMWG: International Myeloma Working Group
IP: Inhibiteurs du Protéasome
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
ISS: International Staging System
KNN: K plus proches voisins
LDH: Lactate Déshydrogénase
MET : ¹¹C-Méthionine

MGUS: gammopathie monoclonale de signification indéterminée

ML : Machine Learning

MM: Myélome Multiple

MRD: maladie résiduelle minime

NFC: cytométrie en flux multiparamétrique de nouvelle génération

NFKB: facteur nucléaire kappa B

NGS : séquençage de nouvelle génération

NGTDM : matrice de différence de niveaux de gris de voisinage

OPG: Ostéoprotégérine

OS: survie globale

PCA : analyse en composantes principales

PFS : survie sans progression

PR: Réponse Partielle

PS: Performance Status

RANKL: ligand activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B

CR: Réponse Complète

RS : Radiographie Standard

ROC : courbe de la fonction d'efficacité du récepteur

SVM : machines à vecteurs de support

TDM: Tomodensitométrie

TEP-Choline: TEP-TDM à la FCH

TEP-FDG: TEP-TDM au 18-FDG

TEP-MET: TEP-TDM à la MET

TEP-TDM : Tomographie par Émission de Positons-Tomodensitométrie

TNF : Tumor Necrosis Factor

R-ISS: Revised International Staging System

RD: Lenalidomide-Dexaméthasone

STIR : Short-Tau Inversion Recovery

SUV: Standardized Uptake Value

VGPR : Très Bonne Réponse Partielle

VMP : Bortezomib-Melphalan-Prednisone

VP: Bortezomib-Prednisone

VRD : Bortezomib- Lenalidomide-Dexaméthasone

VT: Bortezomib-Thalidomide

Table des illustrations

Figure 1 Classification des dyscrasies plasmocytaires (adapté de Rajkumar et al, 2014).....	13
Figure 2 Critères de myélome multiple indolent à haut risque (Rajkumar et al, 2020).....	16
Figure 3 Classification de Salmon et Durie (Durie et al. 1975)	23
Figure 4 Classification de Salmon et Durie Plus (Durie et al. 2006)	24
Figure 5 Système de Stadification Internationale (ISS) (Greip et al. 2005).....	25
Figure 6 Classification révisée de l'ISS (R-ISS) (Palumbo et al. 2015).....	26
Figure 7 Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique (Kumar et al. 2016)	31
Figure 8 Critères complémentaires d'évaluation de la réponse thérapeutique par mesure de la MRD (Kumar et al. 2016).....	32
Figure 9 Désintégration β^+ du ^{18}F	48
Figure 10 Détection en coïncidence du rayonnement gamma issu de la désintégration β^+ ..	49
Figure 11 Molécule de 18-FDG	50
Figure 12 Recommandations de l'IMWG pour l'utilisation de la TEP-FDG dans le MM symptomatique (Cavo, 2017).....	59
Figure 13 Algorithme décisionnel de l'IMWG dans le bilan initial du Myélome Multiple symptomatique (Hillengass, 2019)	60
Figure 14 Principaux paramètres radiomiques de 1er ordre.....	69
Figure 15 Exemple de lésions focales (flèches) captant fortement la FCH (A) et plus faiblement le TEP-FDG (C). Ces lésions présentent une composante ostéolytique en TDM (B) et sont en restriction de diffusion à l'IRM (gradient b800) (D).....	152
Figure 16 Exemple de lésions focales (flèches) captant faiblement la FCH (A) et plus fortement le 18-FDG (B). Ces lésions présentent une composante ostéolytique en TDM (B).	152

INTRODUCTION GENERALE

Le myélome multiple (MM) est la seconde hémopathie maligne en terme de fréquence (1). La dernière décennie a été le témoin d'un changement majeur dans la prise en charge thérapeutique du MM avec l'avènement de molécules de nouvelle génération telles que les inhibiteurs du protéasome (IP) et les immunomodulateurs (IMiD) (2). Cela a permis une amélioration significative de la réponse aux traitements et donc de la survie des patients (3). Ce prolongement de la survie a conduit à un besoin de thérapie plus personnalisée et donc à une nécessité d'améliorer la stratification pronostique et l'évaluation de la réponse thérapeutique. Cela s'est traduit par la redéfinition des critères définissant d'une part le caractère symptomatique nécessitant la mise en traitement et d'autre part la profondeur de réponse au traitement, incluant désormais la notion de réponse complète stricte voire de réponse moléculaire via l'évaluation de la maladie résiduelle minime (MRD) (4).

Les radiographies standard (RS) autrefois utilisées pour l'évaluation de l'existence d'une atteinte organique osseuse ainsi que pour la stadification de la maladie en fonction de la charge tumorale osseuse, sont désormais remplacées par l'utilisation de techniques d'imagerie corps-entier plus sensibles telles que la Tomographie par Émission de Positron (TEP) au 18-Fluorodesoxyglucose (18-FDG) couplée à la Tomodensitométrie (TEP-FDG) et l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) conventionnelle (5-8). La détection d'une atteinte osseuse par l'une de ces deux modalités d'imagerie est un des critères du caractère symptomatique du MM et suffit à la mise en traitement (9). Ces modalités permettent également une évaluation précise de la charge tumorale osseuse, élément pronostique important de la maladie (5, 10-12). Enfin, elles sont un élément de plus en plus important d'évaluation de la réponse au traitement, en complément des données biochimiques et moléculaires (11-13).

Cependant, chacune de ces modalités présente des faiblesses pour le diagnostic de certaines localisations osseuses, la détection de certains types d'atteinte ostéoméduleaire et l'évaluation de la réponse au traitement (6, 11, 13).

De nouvelles techniques telles que l'IRM de diffusion, la Radiomique et l'utilisation de nouveaux radiotraceurs pourraient améliorer la quantification de la charge tumorale et l'évaluation de la réponse au traitement. Définir la place de chacune de ces modalités d'imagerie en tenant compte de ces nouveaux outils demeure donc un enjeu central dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du MM.

En IRM, l'imagerie de diffusion est une nouvelle technique permettant une évaluation corps-entier couplée à une quantification du signal qui permettrait d'améliorer la certitude diagnostique en apportant un gain de sensibilité (14, 15) mais également d'apporter une information sur la réponse lésionnelle durant le traitement (16, 17).

En TEP couplée à la Tomodensitométrie (TEP-TDM), la radiomique permet une quantification précise de l'hétérogénéité de l'image (18, 19). Le couplage des données radiomiques à l'intelligence artificielle a montré son intérêt dans l'aide au diagnostic (20, 21). Le ciblage d'autres voies métaboliques ou antigènes, par l'utilisation de nouveaux radiotraceurs, est également un enjeu majeur de l'optimisation de l'imagerie diagnostique en TEP-TDM (22). A cet effet, les radiotraceurs dérivés de la Choline ont montré des résultats encourageants lors d'études rétrospectives (23, 24).

L'objectif général de ce travail a été d'évaluer les performances de ces nouvelles approches lors du diagnostic initial ainsi que lors de l'évaluation thérapeutique du MM.

Ce manuscrit est composé de quatre parties :

- La première partie correspond à une revue de la bibliographie. Elle fait état de notions importantes et actualisées, permettant une meilleure compréhension de ce travail de thèse. Elle décrit notamment la pathologie du MM d'un point de vue diagnostique et thérapeutique, la place de l'imagerie dans cette pathologie, les bases de la radiomique ainsi que les grands principes de l'IA. Une partie de ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Cancers*.
- La seconde partie expose l'objectif général de cette thèse, à savoir le développement de nouvelles approches en imagerie dans la prise en charge du MM, incluant l'évaluation de l'apport : de l'IRM diffusion corps-entier (DW-MRI) aux temps diagnostique et thérapeutique ; de techniques de radiomique couplées à l'IA ; d'une autre voie métabolique en TEP-TDM via l'utilisation de la 18-Fluorocholine (FCH).
- La troisième partie expose les résultats de ce travail sous forme d'articles : 2 publiés et 2 soumis. Le premier article (publié) évalue l'apport comparé de la DW-MRI et de la TEP-FDG dans le bilan initial du MM. Le second article (soumis) évalue l'apport de techniques de radiomique couplées à l'IA pour le diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse en TEP-FDG. Le troisième article (soumis) compare la valeur pronostique de l'IRM de diffusion corps-entier et de la TEP-FDG lors de l'évaluation thérapeutique du MM. Enfin, le quatrième article (publié) décrit le protocole d'une

étude prospective en cours, comparant les performances de la TEP-TDM à la FCH à la TEP-FDG dans le bilan initial du MM.

- La dernière partie correspond à la conclusion générale, prenant en compte les forces et faiblesses de ces études. Elle s'ouvre sur les perspectives de ce travail.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 Myélome Multiple : état des connaissances

2.1.1 Définition

Le MM est une hémopathie maligne. Sa définition a récemment été révisée par l'International Myeloma Working Group (IMWG) (Figure 1) (9) . Il est défini par la présence d'une infiltration clonale plasmocytaire $\geq 10\%$ au myélogramme. Il est considéré symptomatique lorsqu'y sont associés une atteinte organique liée à la prolifération plasmocytaire et/ou des biomarqueurs de malignité.

	Plasmocytome solitaire	MGUS	MM indolent	MM symptomatique
<u>Plasmocytose</u>	< 5% (<10%* min marrow inv) ET	< 10% ET	$\geq 10\%$ < 60% ET/OU	$\geq 10\%$ ou plasmocytome (histologie)
Pic sérique (IgG, IgA) Prot U /24h Ratio CLL sériques	0 0 Normal ET	< 30g < 0,5g >1,62 (K) <0,26 (L) ET	$\geq 30g$ > 0,5g ET	ET
Critères CRAB ou biomarqueurs	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	≥ 1 PRESENT

Critères CRAB

- Calcium > 2,75 mmol ou > 0,25 mmol/N
- Rein >177 μmol ou cl < 40ml/min
- Anémie < 10 g ou 2 g < N
- Bone: lésion lytique ≥ 1 (min:5mm) (TDM ou TEP/TDM)

Biomarqueurs

- plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
- ratio CLL sériques I/NI ≥ 100
- >1 lésion focale IRM ($\geq 5\text{mm}$)

Figure 1 Classification des dyscrasies plasmocytaires (adapté de Rajkumar et al, 2014)

L'atteinte organique répond à au moins un des critères dit « CRAB » suivants :

- anémie (A): hémoglobine <10g/dL ou >2g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale
- insuffisance rénale (R) : clairance de la créatinine <40 mL/min ou créatininémie >177 $\mu\text{mol/L}$
- hypercalcémie (C) : calcium sérique >2.75mmol/L ou >0.25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure de la normale

-atteinte osseuse (B) : une ou plusieurs lésions ostéolytiques mises en évidence sur les RS, la tomodensitométrie (TDM) ou la TEP-FDG. Cette atteinte osseuse peut également être définie en IRM par la présence d'au moins 2 lésions osseuses focales de taille ≥ 5 mm.

Les biomarqueurs de malignité sont :

-infiltration clonale plasmocytaire médullaire $\geq 60\%$

-ratio de chaînes légères libres sériques (CLL) ≥ 100

L'absence d'atteinte organique et/ou de biomarqueurs de malignité malgré la présence d'une atteinte clonale plasmocytaire $\geq 10\%$ classe le MM comme « indolent ». Le MM indolent est également défini par la seule présence à l'électrophorèse des protéines d'une protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou urinaire ≥ 500 mg/24 heures (9).

2.1.2 Épidémiologie

Le MM est la seconde hémopathie maligne en termes de fréquence. Il représente 13% des cancers hématologiques et environ 1% de la pathologie cancéreuse (1), avec un taux d'incidence européen standardisé à l'âge, de 5,4 pour 100 000/an chez les hommes et 3,8 pour 100 000/an chez les femmes. Ces taux sont un peu plus marqués aux États-Unis, estimés à 7,4 pour 100 000/an chez les hommes et 4.7 pour 100 000/an chez les femmes.

L'âge médian au diagnostic est de 65 ans (25).

2.1.3 Facteurs de risque

Le facteur de risque le plus important est l'existence d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (26). Le MM est plus fréquent chez les personnes de sexe masculin et d'origine africaine-américaine (27).

Parmi les facteurs héréditaires, des mutations impliquant des protéines régulatrices de la division cellulaire et la sécrétion de l'Interleukine 6 (IL6), cytokine pro-inflammatoire et facteur de croissances des plasmocytes tumoraux, ont été identifiées (28).

Parmi les facteurs environnementaux, on relève l'exposition aux pesticides, au DDT, aux dérivés de l'acide phénoxyacétique, aux chlorophénols ainsi qu'au chlorure de méthylène (28).

Parmi les facteurs professionnels, les métiers de fermier, sapeur-pompier et coiffeur sont identifiés comme facteurs de risque, probablement en raison de l'exposition de ces professions à de nombreux toxiques (28).

Enfin, l'obésité et le surpoids sont des facteurs associés à une plus forte incidence de la maladie et à un excès de mortalité (28). La consommation de vin semble en revanche être un facteur protecteur (28).

2.1.4 Formes indolentes

2.1.4.1 Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Le MM est précédé dans la majorité des cas par un stade asymptomatique appelé MGUS (26). Les MGUS intéressent environ 3% de la population de plus de 50 ans et progressent vers un MM ou une néoplasie plasmocytaire apparentée à un taux de 1% par an (29). Les MGUS étant des maladies asymptomatiques, il est estimé que plus de 50% des individus diagnostiqués avec une MGUS présentent en réalité une maladie qui évolue depuis plus de 10 ans (30).

2.1.4.2 Myélome multiple indolent

Chez certains patients, le MM peut être diagnostiqué à un stade indolent.

Le MM indolent progresse vers un MM symptomatique à un taux d'environ 10% par an dans les 5 années suivant le diagnostic, puis 3% les 5 années suivantes et enfin à un taux de 1.5%/an les années d'après (31). Cette vitesse de progression est influencée principalement par le profil cytogénétique de la maladie. Les patients atteints de MM indolent et présentant une translocation t(4 ;14), une délétion del(17p) ou un gain(1q) sont à plus haut risque de progression vers un MM symptomatique (31-33). D'autres critères, résumés dans la *Figure 2* (2), définissent l'existence d'un MM indolent à haut risque de progression.

Mayo 2018 criteria
Any 2-3 of the following:
Serum M protein > 2gm/dL
Serum free light chain ratio (involved/uninvolved) >20
Serum M protein \geq 30g/L
Bone marrow plasma cells >20%
Other High Risk Factors
Progressive increase in M protein level (Evolving type of SMM) [†]
Bone marrow clonal plasma cells 50-60%
t (4;14) or del 17p or 1q gain
Increased circulating plasma cells
MRI with diffuse abnormalities or with 1 focal lesion
PET-CT with focal lesion with increased uptake but without underlying osteolytic bone destruction

Figure 2 Critères de myélome multiple indolent à haut risque (Rajkumar et al, 2020)

[†] Increase in serum monoclonal protein by \geq 25% on two successive evaluations within a 6-month period

2.1.5 Atteintes d'organes, signes et symptômes

Les principales manifestations cliniques liées à l'évolution de la maladie sont l'anémie, l'hypercalcémie, l'atteinte osseuse ostéolytique, l'insuffisance rénale, ainsi que le risque accru d'infections. L'évolution de la maladie peut également être accompagnée par le développement de lésions extra-médullaires ou d'une amylose de type AL.

2.1.5.1 Anémie

L'anémie du MM est multifactorielle et intéresse plus de deux tiers des patients (34). Dans la majorité des cas il s'agit d'une anémie normochrome, normocytaire, caractérisée par une demi-vie abaissée des globules rouges associée à une moelle non régénérative (35).

L'absence de production médullaire est due à une rétention du fer sérique par le système réticulo-endothélial et les polynucléaires neutrophiles, comme observé dans les anémies liées à une maladie inflammatoire chronique (35). Il existe en effet un environnement inflammatoire important dans le MM, avec la production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'interleukine 1 (IL1) ou l'interféron γ (36).

L'anémie peut être liée à d'autres causes moins fréquentes. Elle peut être en lien avec une insuffisance médullaire en rapport avec une infiltration médullaire plasmocytaire tumorale importante. Elle peut aussi être liée à l'insuffisance rénale induite par la maladie (37) ou à un

saignement chronique en lien avec une atteinte amyloïde (35). Enfin, une fausse anémie par dilution en rapport avec une augmentation du volume plasmatique lié à une hypergammaglobulinémie importante devra être éliminée.

2.1.5.2 Hypercalcémie et ostéolyse

L'hypercalcémie est retrouvée chez environ 20% des patients (38).

La cause première de l'hypercalcémie est l'atteinte osseuse ostéolytique induite par la maladie. Cela est à rattacher à une augmentation de l'activité ostéoclastique secondaire à une sécrétion de cytokines par les plasmocytes tumoraux : le ligand activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B (RANKL), la protéine macrophagique inflammatoire MIP-1 alpha et Dickkopf-1 (DKK1) (39). RANKL fait partie de la famille des ligands du TNF. Son action est contrebalancée de manière physiologique par l'Ostéoprotégérine (OPG). Dans le MM, le ratio RANKL/OPG est très augmenté au sein du microenvironnement de la moelle osseuse (40). MIP1-alpha est retrouvée dans le sérum des patients atteints de MM présentant une atteinte osseuse sévère (41). Sécrétée par les plasmocytes tumoraux, MIP1 alpha est également sécrétée par les ostéoblastes en réponse à la sécrétion d'IL 1 et de TNF-alpha, cytokines hautement sécrétées par les plasmocytes tumoraux (42). DKK-1 est un antagoniste de la voie canonique Wnt qui est une voie impliquée dans la régulation de RANKL et OPG inhibant l'ostéoclastogénèse. Il a été reporté qu'une surexpression de DKK-1 était associée à la présence de lésions osseuses à l'IRM (43).

2.1.5.3 Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est rencontrée chez environ 20% des patients (44).

Elle se présente le plus souvent sous la forme d'une atteinte aigüe due à la précipitation de chaînes légères au sein des tubules rénaux (45). Elle peut être déclenchée par la présence d'une infection, d'une déshydratation, d'une hypercalcémie ou encore par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (45). L'aspect histopathologique typique comprend la présence de dépôts hyalins tubulaires distaux constitués de la protéine de Tamm-Horsfall et de CLL monoclonales. Il s'y associe une atteinte inflammatoire interstitielle et souvent une atteinte tubulaire proximale (46).

D'autres causes d'insuffisance rénales peuvent être observées : l'amylose AL rénale, la maladie des dépôts d'immunoglobulines (ou maladie de Randall) ou encore la tubulopathie proximale avec syndrome de Fanconi (46).

2.1.5.4 Infections

Les infections sont une cause majeure de décès chez les patients atteints de MM. Le risque infectieux bactérien et fongique est 11 fois supérieur à la population générale durant la première année suivant le diagnostic et 7 fois supérieur tous stades confondus (47).

Les infections les plus fréquentes sont les pneumopathies, les méningites, les septicémies, les ostéomyélites, les cellulites et les pyélonéphrites.

Le risque viral est globalement 10 fois supérieur à la population générale. Les infections virales les plus fréquentes sont l'infection à influenza et au virus de l'herpès (47).

L'immunodéficience des patients atteints de MM est multifactorielle. Elle est majoritairement due à une déficience des cellules B avec hypogammaglobulinémie augmentant le risque d'infection aux germes encapsulés (48). La lymphopénie et la neutropénie secondaires à l'infiltration médullaire peuvent également contribuer au risque infectieux (49). De plus, la sécrétion d'IL6 et d'interleukine 10 par les plasmocytes tumoraux induit une réponse déficiente des lymphocytes Th1 (50).

2.1.5.5 Amylose AL

L'amylose AL est responsable de dépôts amyloïdes extracellulaires de protéines autologues produisant sous lumière polarisée une biréfringence vert-jaune caractéristique après coloration au rouge Congo. Les fibrilles d'amyloïde organisées sous formes de feuillets β , sont insolubles et résistantes à la protéolyse. Les dépôts amyloïdes induisent des défaillances des organes atteints.

Le diagnostic d'amylose AL est porté au diagnostic ou au cours de l'évolution du MM chez 10 à 15% des patients (51). L'amylose est ainsi suspectée devant un syndrome néphrotique (protéinurie glomérulaire composée essentiellement d'albumine), une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (52), une neuropathie périphérique (53), une hépatomégalie (54) ou une pseudo-obstruction digestive.

2.1.5.6 Atteinte extra-médullaire

La maladie extra-médullaire (EMD) dans le MM a plusieurs définitions.

Certains centres distinguent l'EMD à point de départ osseux de l'EMD des tissus mous. D'autres centres adoptent une position plus stricte, définissant l'EMD uniquement comme une atteinte des tissus mous (55). Cette définition semble plus juste eu égard aux données anatomo-pathologiques qui montrent que l'EMD à point de départ osseux est semblable aux lésions plasmocytaires intra-osseuses alors que les cellules composant l'EMD des tissus mous sont plasmablastiques, immatures (56).

Approximativement 2 à 14% des patients ont une EMD au diagnostic initial de la maladie (EMD primaire) et 8 à 18% développeront une EMD au cours de l'évolution de la maladie et des différentes séquences thérapeutiques (EMD secondaire) (56, 57).

L'EMD peut se développer dans n'importe quel tissu mou. Les sites les plus fréquemment observés sont: dans l'EMD primaire, la plèvre, le foie, les ganglions lymphatiques, la rate, les tissus sous-cutanés, les régions para-rachidiennes et dans l'EMD secondaire, le foie (58, 59).

Il n'existe actuellement pas de recommandations pour le diagnostic de l'EMD. Les examens les plus sensibles pour sa détection sont la TEP-FDG et l'IRM (6, 58, 60).

2.1.6 Facteurs pronostiques

La survie médiane des patients atteints de MM bénéficiant des traitements actuels est estimée à environ 6 ans pour l'ensemble de la population (3). L'estimation plus précise du pronostic requiert la prise en compte de multiples facteurs.

2.1.6.1 Age et fragilité

Une étude de l'IMWG a montré que l'âge et un Performance Status (PS) ≥ 2 sont des facteurs de risque indépendants de décès.

Chez les patients de moins de 65 ans éligibles à une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT), la survie médiane est estimée à 8 ans tandis que chez les patients d'âge > 75 ans, la médiane de survie est estimée à 5 ans (61, 62).

Une étude de 2316 patients de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) a montré que le risque de décès augmente linéairement avec l'âge et de 22% tous les 10 ans (63). La

principale raison est la plus grande fréquence de comorbidités et par conséquent l'emploi de thérapeutiques moins « agressives ».

2.1.6.2 Atteintes organiques

Une fonction rénale altérée avec un taux de créatininémie de plus de 2mg/dL confère un risque 3 fois supérieur de décès dans les 2 premiers mois de la maladie chez les patients ayant un taux de créatininémie de plus de 2mg/dL (64). Chez les patients requérant une dialyse, la survie médiane serait de moins de 12 mois (65). Il semble cependant que l'utilisation d'un traitement par Bortezomib pourrait limiter l'impact pronostic de l'atteinte rénale (66).

La présence d'une anémie est également un facteur de mauvais pronostic, intégré dans la classification pronostique de Durie et Salmon (67).

Une hypercalcémie est également associée à un pronostic plus péjoratif et à un profil cytogénétique de haut risque (68).

2.1.6.3 Atteinte extra-médullaire (EMD)

L'EMD est fréquemment associée à des anomalies cytogénétiques de type t(14 ;16) et t(14 ;20) ainsi qu'à une signature à haut risque sur l'analyse par profil d'expression génotypique (GEP).

La survie globale (OS) à 5 ans des patients ayant une EMD au diagnostic initial et bénéficiant d'une ASCT est de 31% vs. 59% chez les patients sans EMD. Pour les patients chez qui apparaît une EMD au cours d'une rechute, l'OS médiane est également altérée, estimée à 38 mois vs. 109 mois sans EMD (69).

2.1.6.4 Marqueurs biologiques

Un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) est un facteur de moins bon pronostic. Il est associé à une prolifération cellulaire intense et la présence d'EMD. Il est incorporé dans la classification révisée de l'International Staging System (R-ISS) (70, 71).

La bêta-2 microglobuline est une protéine présente sur la surface de toutes les cellules nucléées. Elle représente la chaîne légère du complexe majeur d'histocompatibilité. Son taux peut être aussi augmenté dans d'autres pathologies hématologiques malignes et c'est un

marqueur de la charge tumorale. Elle est un facteur pronostique majeur du MM et fait partie de la classification R-ISS (72).

Des marqueurs indirects de la sécrétion d'IL6 par les plasmocytes tumoraux sont des facteurs pronostiques péjoratifs. Il s'agit de l'albumine, protéine majoritaire du plasma sanguin, dont la production est alors abaissée et de la C-Reactive Protein (CRP) dont la production est augmentée (73).

Dans de rares cas (2 à 4% des dyscrasies plasmocytaires), des plasmocytes circulants sont présents définissant la présence d'une leucémie à plasmocytes, de pronostic sombre avec une OS médiane estimée à 6-12 mois (74).

2.1.6.5 Anomalies cytogénétiques

Le MM correspond en réalité à plusieurs clones plasmocytaires dont les anomalies cytogénétiques diffèrent. Ces anomalies cytogénétiques figurent parmi les facteurs pronostiques les plus importants et sont détectées par hybridation fluorescente in situ (FISH) sur les chromosomes des cellules CD138+ (2).

Environ 40% des MM présentent des trisomies chromosomiques qui sont de bon pronostic avec une OS médiane estimée à 7-10 ans (75-77). Environ 30% des patients présentent une translocation chromosomique qui implique la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgH) incluant t(4 ;14), t(6 ;14), t(11 ;14), t(14 ;16) et t(14 ;20) (75-77). Ces translocations aboutissent respectivement à l'hyperexpression des oncogènes de FGFR3/MMSET, de la Cycline D3, de la Cycline D1, de MAF et de MAFB (78, 79). Par ailleurs, 15% des patients présentent une combinaison de trisomie et translocation. Ces anomalies cytogénétiques, dites « primaires », inaugurent la maladie.

D'autres anomalies cytogénétiques, dites « secondaires », se développent au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Il s'agit des gains(1q), del(1p), del(17p), del(13q). La del(17p) est associée à une perte du gène suppresseur de tumeur TP53 et est considérée comme un des facteurs pronostiques les plus péjoratifs (78).

Sont considérées de bon pronostic les trisomies, les translocations t(11 ;14) et t(6 ;14) ainsi que la del(13q) avec une OS médiane de 7-10 ans et de pronostic intermédiaire la t(4 ;14) et le gain(1q), avec une OS médiane de 5 ans. Enfin les anomalies suivantes identifient les patients à haut risque avec une OS médiane de 3 ans : t(14 ;16) ; t(14 ;20) et del(17p) (2).

2.1.6.6 Profils d'Expression Génotypiques (GEP)

Un modèle basé sur l'analyse dans les plasmocytes CD138+ de l'expression de 70 gènes a été élaboré par le groupe de Little Rock (Arkansas). Ce modèle présente une bonne corrélation avec le stade ISS ou les anomalies cytogénétiques en FISH avec l'individualisation d'une catégorie de patients à haut risque présentant une OS médiane de 19 mois (80).

L'IFM a par la suite développé un modèle plus restreint à 15 gènes mais avec la même valeur pronostique que le modèle à 70 gènes, avec une OS à 3 ans estimée à 47.4% pour le groupe à haut risque vs. 90.5%, pour le groupe à bas risque (81).

L'utilisation en routine clinique de ces modèles est pour l'instant limitée du fait d'un coût important et de l'absence de standardisation.

2.1.6.7 Imagerie

L'imagerie du MM a évolué de manière importante durant la dernière décennie.

Historiquement, l'atteinte osseuse du MM était évaluée par la réalisation de RS de l'ensemble du squelette. La présence de lésions ostéolytiques aux RS était un critère de la classification de Salmon et Durie (67). Cependant, les radiographies osseuses sont limitées par leur faible sensibilité. Les lésions ostéolytiques de MM ne sont en effet visibles que lorsqu'il existe une atteinte de plus de 30% de l'os trabéculaire (82).

L'imagerie fonctionnelle par TEP-FDG et l'IRM ont remplacé l'imagerie conventionnelle par RS. Ces techniques d'imagerie corps-entier ont été incorporées dès 2006 dans la classification de Salmon et Durie Plus (10). Elles permettent d'évaluer précisément la charge tumorale, facteur pronostique important de la maladie. Elles sont également plus sensibles pour la mise en évidence des lésions extra-médullaires (6, 58, 60). La TDM corps-entier est également une alternative aux RS envisageable. L'imagerie du MM est détaillée au sein du chapitre 2 de cette revue bibliographique.

2.1.7 Classifications et scores pronostiques

2.1.7.1 Classification de Salmon et Durie

La classification de Salmon et Durie a été mise au point dans le MM en 1975 (67). Elle est un reflet indirect de la charge tumorale et permet de stratifier les patients en 3 groupes

pronostics à l'aide de différents biomarqueurs : le taux du pic monoclonal d'immunoglobulines, le taux d'hémoglobine, la calcémie et la présence de lésions ostéolytiques sur les explorations radiographiques. A ces critères s'ajoute celui de la fonction rénale, subdivisant les groupes définis en sous-groupes A ou B (*Figure 3*) (67). Cette classification n'est plus utilisée en routine clinique de nos jours.

Stage	Criteria	Measured myeloma cell mass (cells × 10 ¹² /m ²) ¹
I	<p><i>All of the following:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobin value > 10 g/100 ml 2. Serum calcium value normal (≤ 12 mg/100 ml) 3. On roentgenogram, normal bone structure (scale 0) or solitary bone plasmacytoma only 4. Low M-component production rates <ol style="list-style-type: none"> a. IgG value < 5 g/100 ml b. IgA value < 3 g/100 ml c. Urine light chain M-component on electrophoresis < 4 g/24 hours 	<p><0.6 (Low)</p>
II	Fitting neither Stage I nor Stage III	0.6-1.20 (Intermediate)
III	<p><i>One or more of the following:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobin value < 8.5 g/100 ml 2. Serum calcium value > 12 mg/100 ml 3. Advanced lytic bone lesions (scale 3) 4. High M-component production rates <ol style="list-style-type: none"> a. IgG value > 7 g/100 ml b. IgA value > 5 g/100 ml c. Urine light chain M-component on electrophoresis > 12 g/24 hours 	<p>>1.20 (High)</p>
<p>Subclassification</p> <p>A = Relatively normal renal function (serum creatinine value < 2.0 mg/100 ml)¹</p> <p>B = Abnormal renal function (serum creatinine value ≥ 2.0 mg/100 ml)</p>		
<p>Examples</p> <p>Stage IA = low cell mass with normal renal function</p> <p>Stage IIIB = high cell mass with abnormal renal function</p>		
<p>* See text for discussion of statistical significance and importance of myeloma type (IgG/IgA/Bence Jones only) and subtype (κ/λ).</p> <p>¹ 10¹² cells = approximately 1 kg or 2.2 lbs; m² = square meter of body surface area.</p> <p>² If the serum creatinine value is not available, the blood urea nitrogen (BUN) value may be used as an indicator of renal function. (A BUN value of 30 mg/100 ml is roughly equal to a serum creatinine value of 2 mg/100 ml. See text for discussion.)</p>		

Figure 3 Classification de Salmon et Durie (Durie et al. 1975)

En 2006, la classification de Salmon et Durie est actualisée (10). Elle souligne l'importance des techniques d'imagerie corps-entier tels que la TDM, l'IRM ou la TEP-FDG, qui sont

recommandées en cas de RS négatives ou d'atteinte osseuse limitée afin de mieux préciser l'atteinte osseuse (*Figure 4*).

L'objectif est le diagnostic du caractère symptomatique des MM à un stade plus précoce, l'atteinte osseuse faisant partie des critères CRAB. Il est en effet estimé par les auteurs que 20% des MM dont les RS sont négatives ont une atteinte osseuse sur les autres modalités d'imagerie susmentionnées (10).

Durie/Salmon PLUS myeloma staging system		Integration of imaging
Durie/Salmon STAGE	Plus upstage	MRI/PET* Number of lesions
I B		I 0-4
II A or B		II 5-20
III A or B		III >20
see Refs. [4,7,9,10,14]		B:creatinine >2 and/or EMD on PET or MRI

Figure 4 Classification de Salmon et Durie Plus (Durie et al. 2006)

2.1.7.2 Système de Stadification Internationale (ISS)

En 2005 un consensus international d'experts publie une nouvelle classification du MM dite ISS basée sur l'analyse statistique de 10750 patients provenant de 17 établissements de santé des différents continents (83).

L'ISS est simple, reproductible et plus discriminante que la classification de Salmon et Durie. Elle est basée sur la mesure de deux biomarqueurs : le taux de bêta-2 microglobuline et le taux d'albumine (*Figure 5*) (83). La bêta-2 microglobuline est un reflet indirect de la masse tumorale et de l'insuffisance rénale. L'albumine est un marqueur de l'inflammation causée par la sécrétion d'IL-6 par les cellules du MM.

Cette classification permet de définir 3 groupes pronostiques : les patients des groupes ISS1, ISS2 et ISS3 ont une OS médiane de respectivement 62 mois, 44 mois et 29 mois (83).

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L	29

*There are two categories for stage II: serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L but serum albumin < 3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

Figure 5 Système de Stadification Internationale (ISS) (Greip et al. 2005)

2.1.7.3 Classification révisée de l'ISS (R-ISS)

En 2015, l'IMWG publie une version révisée de l'ISS, baptisée R-ISS. Elle est basée sur l'analyse d'une population de 3060 patients d'âge ≤ 65 ans, éligibles à une ASCT et de plus de 65 ans non éligibles à une autogreffe (84).

La classification ajoute deux paramètres pronostiques importants : les anomalies cytogénétiques déterminées par analyse FISH ainsi que le taux de LDH (Figure 6). Trois groupes pronostiques sont définis avec une OS à 5 ans de 82% pour le groupe R-ISS I, 62% pour le groupe R-ISS II et 40% pour le groupe R-ISS III (84).

Cette classification R-ISS est actuellement plus adaptée que l'ISS à la prise en charge des patients atteint de MM, car plus de 95% de la population incluse pour la définition du score R-ISS avait bénéficié des traitements de nouvelle génération (IMiD et IP).

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin \geq 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH
Abbreviations: CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescent in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System.	

Figure 6 Classification révisée de l'ISS (R-ISS) (Palumbo et al. 2015)

2.1.8 Traitement

2.1.8.1 Principales classes thérapeutiques

2.1.8.1.1 Corticostéroïdes

La dexaméthasone induit une apoptose des cellules myélomateuses via une promotion de l'expression des gènes pro-apoptotiques et une répression des gènes anti-apoptotiques. Les corticostéroïdes agissent également sur la transrépression du facteur nucléaire kappa B (NFkB) (85).

2.1.8.1.2 Agents alkylants

Le melphalan et le cyclophosphamide sont les principaux agents alkylants utilisés. Ils empêchent la séparation et la réplication de l'ADN en établissant des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN avec leurs deux groupements alkylés, empêchant la réplication cellulaire.

2.1.8.1.3 Immunomodulateurs (IMiD)

Les IMiD font partie des premières drogues appartenant à la nouvelle génération de thérapeutiques du MM. Ils comprennent les molécules suivantes : la Thalidomide, le Lénalidomide et le Pomalidomide. Les IMiD ont pour action d'activer la cereblon E3 ligase, résultant en l'ubiquitination et la dégradation de facteurs de transcription spécifiques des cellules B, les protéines à doigts de zinc IKZF1 et IKZF3 (86, 87). Les IMiD sont principalement associés à un risque thrombotique (88).

2.1.8.1.4 Inhibiteurs du protéasome (IP)

Les IP sont le Bortezomib, le Carfilzomib et l'Ixazomib. Le principal mode d'action de ces molécules est de bloquer la dégradation des protéines mal dépliées ou non dépliées marquées à l'ubiquitine. Devant l'accumulation importante de protéines, liée notamment à la sécrétion d'immunoglobulines, l'apoptose cellulaire est déclenchée (89). Il s'ajoute à cela une accumulation de l'inhibiteur du NFκB, aboutissant à une limitation de l'adhésion et de la communication intercellulaire (90). Le Bortezomib agit également en bloquant l'angiogenèse du microenvironnement tumoral (91).

Les IP sont principalement associés à un risque de neuropathie.

2.1.8.1.5 Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux les plus utilisés dans le MM sont dirigés contre le CD38, marqueur des plasmocytes tumoraux. Il s'agit du Daratumumab et de l'Isatuximab. Ils induisent la lyse tumorale par le biais d'une cytotoxicité dépendante du complément, d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et d'une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps au sein des cellules plasmocytaires exprimant le CD38. Un sous-ensemble de cellules myéloïdes suppressives (CD38+MDSC), de lymphocytes T régulateurs (CD38+Tregs) et de lymphocytes B régulateurs (CD38+Bregs) est diminué par la lyse cellulaire induite par le Daratumumab, suggérant un effet également immunomodulateur de cette molécule (92).

2.1.8.1.6 Autres molécules

Un inhibiteur des histones désacétylases, le panabinostat, peut également être employé au cours du traitement du MM.

Les cellules T porteuses d'un récepteur chimérique (CAR-T cells) dirigés contre l'antigène de maturation B sont un traitement prometteur (93).

2.1.8.2 Traitement de première ligne

En Europe, il est considéré, en général, que les patients atteints de MM symptomatique sont éligibles à une ASCT s'ils sont âgés de 65 ans ou moins.

2.1.8.2.1 Patients éligibles à une autogreffe de moelle osseuse (ASCT)

Le traitement de référence du MM des patients éligibles à une ASCT comporte plusieurs séquences. La première est une chimiothérapie d'induction. Le traitement standard d'induction est aujourd'hui le plus fréquemment une combinaison de 3 molécules, administrées en 3 à 4 cycles : le Bortezomib (Velcade®), le Lenalidomide (Revlimid®) et la Dexaméthasone, dont l'acronyme est VRD (94, 95). S'ensuit un recueil de cellules souches hématopoïétiques autologues, puis une chimiothérapie d'intensification par Melphalan suivie d'une ASCT. Cette séquence a montré un bénéfice en OS estimé à environ 12 mois (96-98). Une chimiothérapie de consolidation composée des mêmes molécules que la chimiothérapie d'induction est ensuite administrée. S'ensuit une chimiothérapie d'entretien, à base d'une molécule, généralement de Lenalidomide, dont la durée fait débat et est l'objet de plusieurs études en cours (99).

En cas d'insuffisance rénale aiguë au diagnostic, le Lenalidomide pourra être remplacé par la Thalidomide ou le Cyclophosphamide.

2.1.8.2.2 Patients non éligibles à une ASCT

Les patients non éligibles à une ASCT sont le plus souvent plus âgés et peuvent être considérés en moins bon état général compte tenu de comorbidités ou d'une charge tumorale importante. Chez ces patients, le traitement a pour but principal un contrôle des symptômes, une préservation des fonctions organiques, du Performance Status (PS) et de la qualité de vie (100).

Ces patients bénéficient généralement d'une chimiothérapie plus longue de 8 à 12 cycles, idéalement composée d'un triplet de molécules de type VRD, adaptée à l'état général et à l'autonomie du patient. L'étude de phase 3 SWOG S0777 a ainsi montré une amélioration de la survie sans progression (PFS) et de l'OS chez les patients traités par VRD en comparaison avec les patients traités par RD, avec un rapport bénéfice-risque acceptable (3). Pour certains patients, une administration séquentielle de Bortezomib-Melphalan- Prednisone (VMP) ou de RD plutôt qu'un traitement continu peut être envisagé sans altérer la PFS (101). Il a également été montré qu'un traitement à dose réduite par un triplet incluant du Bortezomib suivi d'un traitement d'entretien par Bortezomib-Thalidomide (VT) ou Bortezomib-Prednisone (VP) est efficace et mieux toléré qu'un traitement plus intense chez les patients âgés (102). L'étude MAIA a montré un bénéfice en termes d'OS et de PFS chez les patients traités par Daratumumab-Revlimid-Dexaméthasone en comparaison avec l'association RD seule (103). L'étude ALCYONE a montré l'intérêt de l'ajout du Daratumumab au triplet VMP pour l'amélioration de l'OS chez 706 patients non éligibles à une ASCT (104).

2.1.8.3 Traitement de la rechute

Le traitement de la rechute dépend de plusieurs facteurs : la qualité de la réponse au traitement précédent, le délai entre la rémission et la rechute, le niveau de virulence de la rechute ainsi que l'état général du patient (PS) (2).

Une nouvelle ASCT peut être considérée si le patient y est toujours éligible et/ou n'a pas bénéficié encore de ce traitement ou si une précédente ASCT avait induit une rémission suffisamment longue (au moins 36 mois). Dans les autres cas et le plus fréquemment, une nouvelle chimiothérapie composée idéalement de trois molécules est recommandée.

Actuellement, une combinaison incluant le Daratumumab semble être la plus admise, le Daratumumab ayant montré un taux de réponse de 30% en monothérapie chez des patients multi-réfractaires (105). Ainsi, une combinaison de type Daratumumab-Bortezomib-Dexaméthasone (DVD) ou Daratumumab-Lenalidomide-Dexaméthasone (DRD) peut être envisagée, le choix entre les deux possibilités dépendant du caractère réfractaire de la maladie au Bortezomib ou au Lenalidomide (106, 107). D'autres molécules peuvent être envisagées au sein du triplet incluant Daratumumab et Dexaméthasone comme le Pomalidomide et le Carfilzomib.

2.1.9 Évaluation de la réponse thérapeutique

Plusieurs outils sont disponibles pour l'évaluation de la réponse thérapeutique, incluant l'utilisation de données biologiques, moléculaires et d'imagerie.

2.1.9.1 Évaluation biologique

2.1.9.1.1 Immunofixation et électrophorèse

La mesure du composant sécrétoire monoclonal des plasmocytes est classiquement effectuée par l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires au diagnostic initial, au cours du traitement et en fin de traitement. Pour détecter un pic de faible intensité, l'immunofixation est plus sensible que l'électrophorèse. Elle permet aussi au diagnostic un typage de l'immunoglobuline sécrétée (chaîne lourde et chaîne légère).

2.1.9.1.2 Chaînes légères libres sériques (CLL)

La mesure des CLL est complémentaire des techniques électrophorétiques. Elle permet de mesurer la composante sécrétoire des MM à chaîne légères (kappa ou lambda), l'électrophorèse ne mettant en évidence qu'une hypogammaglobulinémie dans ces formes. L'intensité de la réponse est gradée selon l'importance de la diminution du composant monoclonal ou des CLL impliqués (kappa ou lambda) (*Figure 7*) (4).

2.1.9.1.3 Analyse de la moelle osseuse

Une analyse des plasmocytes médullaires peut venir compléter l'évaluation de la réponse au niveau du composant monoclonal plasmatique et/ou urinaire. Ainsi, une immunofixation négative associée à la présence de moins de 5% de cellules plasmocytaires médullaires définit la présence d'une réponse complète (CR) alors qu'une réponse complète stricte (sCR) est définie par une immunofixation négative, un ratio normal des CLL et l'absence de clones plasmocytaires à l'analyse immunohistochimique de la biopsie ostéo-médullaire (*Figure 7*) (4).

Standard IMWG response criteria	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$ for κ and λ patients, respectively, after counting ≥ 100 plasma cells)††
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $<5\%$ plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Partial response	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to <200 mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was $\geq 30\%$. In addition to these criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	$\geq 25\%$ but $\leq 49\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease ¶¶,	Any one or more of the following criteria: Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: Serum M-protein (absolute increase must be ≥ 0.5 g/dL); Serum M-protein increase ≥ 1 g/dL, if the lowest M component was ≥ 5 g/dL; Urine M-protein (absolute increase must be ≥ 200 mg/24 h); In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be >10 mg/dL); In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be $\geq 10\%$); Appearance of a new lesion(s), $\geq 50\%$ increase from nadir in SPD§§ of >1 lesion, or $\geq 50\%$ increase in the longest diameter of a previous lesion >1 cm in short axis; $\geq 50\%$ increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per μL) if this is the only measure of disease

Figure 7 Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique (Kumar et al. 2016)

2.1.9.2 Évaluation moléculaire

L'analyse moléculaire de la maladie résiduelle (MRD) est apparue ces dernières années devant la nécessité d'évaluer plus finement la réponse thérapeutique en raison d'un plus grand nombre de patients atteignant une CR. Les techniques de détection de la MRD ont une sensibilité de 1 pour 10^5 - 10^6 cellules (108).

L'analyse de la MRD peut être réalisée par deux techniques différentes basées sur l'analyse des plasmocytes recueillies sur échantillon de moelle osseuse.

La première est l'utilisation de la cytométrie en flux multiparamétrique de nouvelle génération (NFC) qui consiste à marquer les cellules clonales plasmocytaires selon leurs antigènes de surface et l'expression cytoplasmique des chaînes kappa et lambda afin de mettre en évidence des phénotypes aberrants (109). La seconde technique est celle du séquençage de nouvelle génération (NGS). Il s'agit d'amplifier puis séquencer l'ADN des gènes des immunoglobulines afin de mettre en évidence des clones. Les clones détectés au moment du bilan pré-thérapeutique sont ensuite recherchés en fin de traitement (110). Cela sous-entend que certains clones peuvent être ignorés lors de l'analyse de fin de traitement en raison de la possibilité de mutations intercurrentes.

L'essai IFM 2009 a inclus 700 patients et mis en évidence, que la PFS à 3 ans était de 42% chez les patients en CR mais MRD-positifs avant traitement d'entretien contre 87% pour les patients en CR et MRD-négatifs avant traitement d'entretien (110).

Ces analyses de MRD sont standardisées au sein des recommandations de l'IMWG. Elles permettent de définir une nouvelle catégorie de patients MRD-négatifs parmi ceux en CR (Figure 8) (4).

IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years)†
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF‡ on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells§ or higher
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue¶

Figure 8 Critères complémentaires d'évaluation de la réponse thérapeutique par mesure de la MRD (Kumar et al. 2016)

2.1.9.3 Évaluation par imagerie

Parmi les limites de l'analyse de la MRD, on pourra retenir que ses performances sont dépendantes de la qualité du prélèvement de la moelle osseuse mais également que certains clones plasmocytaires peuvent se développer en dehors du site de prélèvement, au niveau d'autres zones squelettiques ou au sein de lésions extra-médullaires (111, 112). Ceci souligne l'importance et le caractère complémentaire de l'imagerie corps-entier pour l'évaluation de la réponse thérapeutique dans le MM (111).

Un groupe de patients d'excellent pronostic est défini par l'IMWG par la combinaison d'une imagerie métabolique négative (TEP- FDG) et d'une MRD négative (113, 114). L'évaluation de la réponse thérapeutique dans le MM nécessite donc une évaluation initiale lors du bilan d'extension pré-thérapeutique qui doit être la plus exhaustive possible.

Le chapitre suivant sera donc l'objet de la place de l'imagerie dans la prise en charge du MM lors du bilan initial de la maladie mais également lors de l'évaluation thérapeutique.

2.2 Imagerie du myélome multiple

2.2.1 Radiographies standard (RS)

Les RS ont été utilisées historiquement dans le bilan d'extension du MM. Il s'agit d'un examen de faible coût et largement disponible dans tous les pays. Cet examen fait partie de la classification autrefois utilisée de Salmon et Durie (67).

Les RS ont pour désavantage d'être longues et peu confortables pour un patient parfois algique. Il s'ajoute à cela une faible sensibilité dans la détection des lésions ostéolytiques : il est en effet nécessaire que plus de 30% de l'os trabéculaire soit détruit pour détecter une lésion ostéolytique en RS (82).

En comparaison avec la TDM corps-entier, il est montré que les RS présentent une sensibilité inférieure dans l'ensemble des différentes localisations squelettiques, à l'exception du crâne pour lequel les deux examens sont équivalents (115). En 2013, une méta-analyse incluant 32 études comparatives, montre que les nouvelles modalités d'imagerie corps-entier permettent de détecter jusqu'à 80% de lésions supplémentaires (TDM, IRM et TEP-FDG) (8).

Il est à noter cependant que ces nouvelles modalités d'imagerie détectaient moins de lésions que les RS au niveau du gril costal et du crâne. Si cette méta-analyse incluait beaucoup d'études comparatives avec l'IRM, il faut toutefois souligner que peu d'études incluses utilisaient la TEP comme test index, et encore moins fréquemment le couple TEP-TDM (8). Il est donc difficile de conclure quant à la sensibilité de la TEP-FDG au niveau du gril costal ou du crâne sur la base de cette méta-analyse, d'autant plus que l'analyse par région squelettique n'était pas effectuée dans les études incluses (8).

Une analyse rétrospective multicentrique de l'IMWG incluant 212 patients (146 MM symptomatiques et 66 MM indolents) a également montré que près de 20% des patients classés MM indolent sur les RS avaient en réalité une atteinte osseuse sur la TDM (116).

Pour la majorité des patients diagnostiqués chez lesquels de nombreuses options thérapeutiques sont envisageables et pour lesquels une CR est espérée, les RS ne sont plus recommandées par l'IMWG dans le bilan initial de la maladie, à la condition que le centre de prise en charge dispose d'autres modalités d'imagerie (113). La TDM corps-entier basse dose, la TEP-FDG et l'IRM remplacent désormais les RS (9).

2.2.2 Tomodensitométrie corps-entier basse dose

Les avancées technologiques permettent désormais la réalisation d'une TDM avec une faible dose irradiante, tout en préservant la qualité de l'image.

En 2005, Horger introduit cette technique dans l'imagerie du MM et montre une excellente concordance inter-observateur de 95% (117). Une étude plus récente a estimé que la dose moyenne d'une TDM basse dose était de 3 à 4 fois la dose délivrée lors de RS, avec une dose efficace de 3.6 mSv pour les femmes et 2.8 mSv pour les hommes (118).

L'ensemble des études réalisées montrent que la TDM basse dose permet une détection de nouvelles lésions chez environ 20% des patients, avec une détection accrue principalement au niveau du rachis et du bassin (116, 119-121). La réalisation d'une TDM basse dose aboutit à un changement de la prise en charge thérapeutique chez 18 à 20% des patients (119-121).

Les RS peuvent être de sensibilité supérieure dans l'évaluation des lésions des os longs des membres supérieurs. Ceci est principalement dû à un défaut de positionnement des membres lors de l'acquisition TDM qui se retrouvent hors-champs. Il est recommandé de réaliser la TDM corps-entier du vertex jusqu'aux métaphyses tibiales proximales avec une position bras le long du corps et en position antérieure afin de limiter les artéfacts d'atténuation au niveau du rachis (116).

La TDM basse dose a également pour avantages d'être un examen plus rapide que les radiographies et disponible dans la plupart des centres. Elle permet également d'évaluer le risque d'instabilité fracturaire des lésions rachidiennes.

Cet examen est cependant limité par plusieurs points. La mise en évidence de lésions extra-médullaires peut être difficile en comparaison avec les imageries fonctionnelles comme la TEP-FDG. La TDM est également limitée pour le diagnostic de lésions endomédullaires du squelette axial, rendant difficile le diagnostic d'infiltration ostéo-médullaire diffuse à ce niveau (122). En revanche, une atteinte endomédullaire diffuse des os longs peut être plus facilement diagnostiquée et présente une valeur pronostique péjorative (123).

Les recommandations actuelles préconisent de ne retenir que les lésions ≥ 5 mm afin de limiter le nombre de faux positifs, notamment dans cette population de patients où l'ostéoporose est plus fréquente (122). La TDM basse dose fait partie des examens recommandés par l'IMWG, l'ESMO et l'European Myeloma Network pour le bilan initial du MM (113, 124, 125).

2.2.3 Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM)

2.2.3.1 IRM Conventionnelle

2.2.3.1.1 Principe

Les séquences d'IRM pour l'évaluation de la moelle osseuse sont le T1 pondéré spin-echo et le T2-pondéré spin echo. L'intensité du signal IRM dépend de la proportion entre moelle rouge hématopoïétique et moelle jaune adipeuse et dans une moindre mesure de la minéralisation de la matrice osseuse (126). Ainsi, les séquences pondérées T1 sont les plus adaptées pour l'analyse de la moelle osseuse en raison de sa composition majoritairement grasseuse. Les protons de la graisse contenus dans des groupes hydrophobiques font partie de complexes moléculaires lourds ce qui induit un temps de relaxation longitudinal T1 court se traduisant par un hypersignal. Les séquences T2 Short-Tau Inversion Recovery (STIR) permettent d'obtenir une suppression homogène du signal de la graisse en exploitant la différence de temps de relaxation entre l'eau et la graisse (127). Les localisations myélomateuses présentant une haute cellularité et une quantité importante d'eau, apparaissent ainsi en hypersignal T2-STIR et en hyposignal T1.

L'imagerie par IRM conventionnelle du MM comporte donc la réalisation de séquences T1 spin-echo et T2-STIR dans le plan sagittal comprenant l'ensemble du rachis et dans le plan coronal au niveau du pelvis. Ces séquences peuvent être complétées d'acquisitions axiales afin de mieux caractériser certaines zones d'intérêt.

2.2.3.1.2 Aspects de la maladie en IRM

L'IRM a permis de mettre en évidence plusieurs « patterns » ou aspects diagnostiques du MM (128).

La maladie peut d'abord se présenter sous la forme de lésions focales (FL) qui apparaissent en hyposignal T1 et hypersignal T2-STIR.

Un autre aspect possible du MM est un hyposignal T1 diffus associé à un hypersignal T2-STIR diffus de la moelle osseuse (mieux observé au niveau du rachis), en rapport avec un remplacement médullaire diffus par une infiltration plasmocytaire clonale. On parle alors de maladie diffuse. Le degré de sévérité de l'atteinte diffuse est classiquement divisé en modéré et sévère selon le degré d'importance de modification du signal IRM en séquence pondérée T1, en prenant le signal des disques intervertébraux comme élément physiologique de

comparaison (129, 130). Le diagnostic d'une atteinte diffuse peut être rendu plus difficile chez les patients jeunes ou ayant reçu des facteurs de croissance peu de temps avant l'imagerie, pour lesquels la quantité de moelle rouge est plus importante (131).

La combinaison d'une atteinte diffuse et focale est aussi fréquemment observée et correspond à un 3^{ème} aspect observable de la maladie.

Une dernière et plus rare forme peut-être discriminée en IRM. Elle correspond à la présence de multiples FL micronodulaires disséminées à l'ensemble du squelette axial +/- appendiculaire : cet aspect est dénommé en anglais « salt and pepper » ou « variegated pattern ». Plusieurs auteurs considèrent cette forme comme une maladie diffuse de faible intensité (132-134).

La présence de deux FL en IRM est un critère suffisant pour classer un MM comme symptomatique. Un seuil de 5mm est actuellement recommandé pour la définition d'une FL en IRM, afin de limiter le risque de faux positifs et d'améliorer la reproductibilité de l'examen (9). La maladie diffuse, bien que reconnue comme une forme de l'atteinte osseuse du MM, ne fait actuellement pas partie des critères de définition du MM symptomatique et donc de mise en traitement (9).

2.2.3.1.3 Performances diagnostiques : comparaison aux radiographies et à la TDM corps-entier basse dose

L'imagerie fonctionnelle par IRM a été comparée à l'imagerie morphologique par RS et TDM corps-entier basse dose dans le bilan d'extension du MM.

En 1987, une étude pilote de 18 patients atteints de MM montre que l'IRM rachidienne détecte un total de 41 lésions contre seulement 3 pour les RS (135).

En 1999, Lecouvet réalise, chez 80 patients atteints de MM de stade 3 Salmon et Durie, une IRM thoraco-lombaire, du bassin et des fémurs proximaux ainsi qu'un bilan radiographique standard (136). Il met en évidence que l'IRM ne détecte pas d'atteinte osseuse chez 7 patients pour lesquels le bilan radiographique est positif. L'échec de l'IRM dans cette étude est à rattacher à un champ d'acquisition limité par rapport aux RS ainsi qu'à l'utilisation de séquences IRM peu sensibles (T2 sans saturation de graisse) (136).

Une autre étude prospective inclut 54 patients atteints de MM (n=47) et de MGUS (n=7), qui ont bénéficié d'une IRM corps-entier T2-STIR réalisée dans le plan coronal et de RS (137). Cette étude montre que chez 10/54 patients (20%) avec RS négatives, l'IRM retrouve une atteinte

osseuse. En outre, parmi les 30 patients présentant une atteinte osseuse, l'IRM détecte un plus grand nombre de lésions chez 27/30 (90%) patients (137).

Une étude de plus grande ampleur inclut 611 MM de novo, chez lesquels une IRM du squelette axial avec et sans injection de produit de contraste et un bilan radiographique standard ont été réalisés. Elle montre que l'IRM est positive chez 74% des patients contre 56% pour les RS (5). Parmi les 267 patients sans FL aux RS, 139 (52%) étaient positifs en IRM. Le nombre moyen de FL détectées était de 9,9 pour l'IRM vs. 4,4 pour les RS. En comparaison avec les RS, l'IRM retrouvait plus de FL au niveau du rachis, du pelvis et du sternum, autant de FL au niveau du crâne et des épaules, et moins de FL au niveau des côtes et des os longs (humérus et fémurs) (5).

Une étude chez 100 patients atteints de MM (n=73) ou MGUS (n=27) comparant IRM conventionnelle et IRM corps-entier, montre également que l'IRM corps-entier permet de détecter 211/456 (46%) lésions extra-axiales supplémentaires (138).

L'IRM corps-entier a été comparée à la TDM corps-entier basse dose chez 41 patients atteints de MM. L'IRM montre un taux de détectabilité significativement supérieur à la TDM. Près de 27% des patients avait un stade Durie et Salmon Plus sous-estimé par la TDM basse dose en comparaison à l'IRM (139).

Ces études montrent donc que, dans le bilan d'extension initial du MM, l'IRM semble plus sensible que l'imagerie morphologique par RS ou TDM basse dose. L'IRM permet de diagnostiquer précocement les lésions du MM, dès qu'il existe une atteinte endoméduillaire tandis que l'imagerie morphologique ne diagnostique les lésions qu'au stade plus tardif de l'ostéolyse. Ces études montrent également l'importance de la réalisation d'une imagerie IRM corps-entier incluant l'évaluation du squelette axial et appendiculaire.

La comparaison simultanée des performances diagnostiques respectives de l'IRM et de la TEP-FDG sera abordée dans un chapitre dédié.

2.2.3.1.4 Valeur pronostique au diagnostic

En 2007, une étude incluant 611 patients atteints de MM de novo traités par chimiothérapie conventionnelle et double autogreffe étudie la valeur pronostique de l'IRM conventionnelle du squelette axial lors du bilan d'extension initial (5). Les auteurs montrent que la présence de plus de 7 FL à l'IRM est un facteur pronostique péjoratif avec une OS estimée à 55% vs. 68% pour les patients avec 1 à 7 FL et 73% pour les patients sans FL. En outre, la combinaison de

>7FL avec la présence d'anomalies cytogénétiques définit un groupe de pronostic sombre avec une OS estimée à 37% contre 61% dans le groupe présentant 1-7 FL ou des anomalies cytogénétiques. Il est également montré que la présence de plus de 7 FL est associée aux marqueurs biologiques de mauvais pronostic (CRP élevée, LDH bas, Créatininémie élevée ou LDH augmentées) (5).

Chez les patients bénéficiant d'une IRM corps-entier, le cut-off de 7FL peut être remis en cause étant donné qu'il est établi sur des études n'ayant réalisé que des IRM du squelette axial. Une étude montre ainsi chez 161 patients traités par chimiothérapie conventionnelle et ASCT que la présence de plus de 25 lésions FL à l'IRM corps-entier est un facteur pronostique péjoratif (134).

Une étude publiée en 2005 chez 142 MM de novo traités par chimiothérapie conventionnelle +/- ASCT (61/142 patients) montre que la présence d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse à l'IRM est un facteur de mauvais pronostic avec une OS estimée à 24 mois contre 51 à 56 mois pour les patients ne présentant pas ce facteur (140). L'effet pronostique péjoratif de ce facteur est maintenu que les patients aient bénéficié ou non d'une ASCT. Les patients présentant une atteinte diffuse ont significativement plus souvent une anémie, une hypercalcémie, une créatininémie élevée ou des LDH augmentées. Ces patients ont également une plasmocytose médullaire plus élevée en moyenne avec 80% des patients présentant un taux >40%. La présence d'une atteinte diffuse permet de subdiviser les patients classés ISS1 et ISS2 en deux sous-groupes pronostiques avec une OS médiane de 28 vs. 61 mois chez les patients sans atteinte diffuse (140).

Ces données sont réaffirmées dans une étude du groupe de Heidelberg de 206 MM de novo traités également par chimiothérapie conventionnelle +/- ASCT (160/206 patients) (141). Il est montré qu'une atteinte diffuse sévère est associée à une plus grande charge tumorale, représentée par un score ISS3, un taux de LDH élevé, une élévation de la créatininémie et une plasmocytose médullaire plus élevée. Une atteinte diffuse est également associée à la présence d'anomalies cytogénétiques (141).

Il est également mis en évidence que les patients présentant une atteinte diffuse d'intensité modérée à sévère ont une OS altérée. Ainsi un groupe de mauvais pronostic peut être individualisé chez les patients présentant un ISS3 associé à une atteinte diffuse modérée à sévère et la présence de 7 ou 25 FL (selon le type d'IRM réalisée) avec une OS à 5 ans de 47 mois dans le groupe IRM corps-entier et 33 mois dans le groupe IRM standard (134).

La valeur de ces paramètres pronostiques est réévaluée pour des cohortes de patients bénéficiant des traitements de nouvelle génération (IMiD, IP). Ainsi, en 2012, une étude inclut 228 patients dont 73% ont bénéficié d'un traitement par nouvelles molécules en première ligne (132). Les patients présentant une atteinte diffuse à l'IRM ont une OS médiane de 40 mois contre 60 mois pour les patients avec atteinte focale et 102 mois pour les patients avec IRM normale. Les auteurs retrouvent dans le groupe avec atteinte diffuse, une plus grande incidence d'anémie, d'élévation des LDH, de stade ISS3 et de taux d'infiltration plasmocytaire >40%. Ils individualisent également un groupe de mauvais pronostic chez 10% des patients présentant à la fois un ISS3, un profil cytogénétique à haut risque et une atteinte diffuse à l'IRM avec une OS médiane de 21 mois (132).

En 2013, une étude incluant 302 patients traités dans le cadre du protocole Total Therapy 3 du groupe de Little Rock (Arkansas) (chimiothérapie d'induction incluant du Bortezomib suivie d'une double ASCT), évalue la valeur pronostique de l'IRM baseline (12). La présence de plus de 7 FL semble exercer un effet sur l'OS avec une OS à 3 ans estimée à 73% contre 86% avec 1-7 FL et 86% dans le groupe sans FL. La présence d'une atteinte diffuse est également un facteur pronostique avec une OS à 3 ans estimée à 81%. L'impact pronostique des paramètres de l'IRM baseline semble cependant moins important que dans les cohortes de patients traités par chimiothérapie conventionnelle (12).

2.2.3.1.5 Évaluation thérapeutique par IRM conventionnelle

Une étude pilote de Levouvet *et al.* inclut 25 patients pour lesquels une IRM est réalisée 1 mois avant et après ASCT (142). Le standard de référence de la réponse est évalué biologiquement. L'étude montre que l'IRM post-traitement n'est pas corrélée au degré de réponse biologique après traitement. Les auteurs ne parviennent pas non plus à démontrer un impact pronostique de l'IRM sur la PFS ou l'OS (142).

L'étude de Walker *et al.* inclut 611 patients ayant bénéficié d'une IRM pré et post-thérapeutique dans le cadre du protocole TT2 (5). Les résultats de l'IRM sont comparés à l'évaluation biologique. Le timing de la réalisation de l'IRM d'évaluation de la réponse n'est pas précisé. Les auteurs élaborent des critères de réponse IRM : normalisation d'un signal IRM pathologique diffus ; diminution en taille et/ou en nombre des lésions intra et extra-médullaires. Les critères de progression sont une augmentation en taille ou en nombre des FL, l'apparition de lésions extra-médullaires ou d'un signal diffus. Peu d'éléments sont

détaillés quant aux résultats de l'IRM post-thérapeutique. Il est mentionné que le délai pour atteindre une CR biologique est similaire au délai pour atteindre une réponse en IRM mais seulement dans le groupe de patients présentant moins de 7 FL au diagnostic. Parmi les patients en CR sur l'IRM, une « proportion significative » de patients n'était pas en CR biologique à 48 mois, sans qu'il soit précisé combien. Les auteurs précisent qu'un statut de CR en IRM conférait aux patients une OS supérieure (5).

Une étude rétrospective réalisée chez 33 MM, 2 IRM consécutives après ASCT (143). Les critères de réponse IRM étaient particuliers : une CR était définie comme l'absence d'augmentation en taille ou en nombre des FL et la disparition des lésions extra-médullaires alors qu'une réponse partielle était définie comme une réduction de plus de 50% de la taille des lésions extra-médullaires associée à l'absence d'augmentation en taille ou en nombre des FL. Une maladie progressive était définie comme l'apparition de nouvelles lésions ou l'augmentation en taille des lésions existantes. L'étude montre que pour la détection d'une rémission biologique, l'IRM a une sensibilité de 63,6% et une spécificité de 86,4%. Le taux de concordance entre réponse biologique et réponse en IRM était modéré, estimé à 51,2% (143).

Une seconde étude rétrospective de 100 MM évalue la concordance de l'IRM post-ASCT avec les paramètres biologiques, ainsi que sa valeur pronostique (144). L'IRM post-greffe est réalisée à des délais très variables avec une médiane de 5,6 mois (0,4-39,3 mois). Une réponse IRM complète est définie comme la disparition de toute FL ou atteinte diffuse, une réponse partielle comme la diminution en nombre de 50% ou plus des FL ou la régression partielle d'une atteinte diffuse, une maladie stable comme une diminution de moins de 50% des FL ou une stabilité de l'atteinte diffuse. Une progression est définie comme l'apparition de nouvelles FL ou une majoration de l'atteinte diffuse. Pour les besoins de l'analyse, une « réponse » est définie comme une réponse partielle au moins aussi bien biologiquement qu'en IRM. La concordance entre le résultat biologique et le résultat de l'IRM est faible (coefficient kappa=0.32). Il n'existe pas de concordance entre l'existence d'une CR en biologie et en IRM. Néanmoins les auteurs montrent que les résultats de l'IRM post-greffe ont un impact pronostique négatif avec une OS à 2 ans de 64% dans le groupe présentant plus de 10 FL résiduelles (N=14) vs. 91% dans le groupe avec moins de 10 FL résiduelles (N=52) et 100% dans le groupe ne présentant aucune FL (N=23) (144). L'IRM post-greffe pourrait donc être complémentaire de l'évaluation biologique, néanmoins le timing précis de cette évaluation reste à déterminer.

La comparaison simultanée des valeurs pronostiques respectives de l'IRM et de la TEP-FDG sera abordée dans un chapitre dédié.

2.2.3.2 IRM de diffusion corps-entier (DW-MRI)

2.2.3.2.1 Principes de l'imagerie de diffusion corps-entier

L'imagerie de diffusion étudie le mouvement stochastique Brownien des molécules d'eau au sein de l'espace extracellulaire, intracellulaire et intravasculaire (145). Dans les tissus biologiques, la diffusion de l'eau n'est pas libre, mais restreinte par les membranes cellulaires, les macromolécules et les organites intracellulaires. La diffusion est donc diminuée dans les tissus à haute densité cellulaire, à espace extracellulaire réduit ou dont les membranes cellulaires sont intactes (146).

La diffusion peut être étudiée à l'aide d'une séquence pondérée en T2, encadrée par deux gradients de déphasage, chacun séparés par un pulse de refocalisation de 180° (147). Il en résulte que les protons immobiles durant l'application de ces gradients participent au signal, tandis que les protons mobiles sont incomplètement rephasés, ce qui aboutit à une réduction du signal. Le signal ainsi obtenu est défini par l'intensité de signal définie comme suit : $IS = IS_0 e^{-bD}$ où b est le facteur de diffusion (s/mm^2), D est le coefficient de diffusion (mm^2/s), et IS_0 l'intensité de signal obtenue pour une valeur de $b = 0$. Cette séquence détectant les mouvements microscopiques de l'eau peut ainsi être utilisée pour étudier la microarchitecture des tissus. Le coefficient de diffusion apparent (ADC) est un biomarqueur quantitatif de la diffusion, devant être évalué à partir de deux valeurs de b (148). Il est ainsi recommandé d'utiliser un b entre 50-100 sec/mm^2 et un b de 800-900 sec/mm^2 (131).

L'imagerie corps-entier est rendue possible par l'utilisation d'antennes à haute densité d'éléments qui permettent de couvrir un grand champ, et ainsi l'obtention d'un bon rapport signal/bruit. Il est recommandé de compléter l'imagerie de diffusion corps-entier par la réalisation de séquences de Dixon permettant de quantifier rapidement le taux de graisse au sein des lésions et de la moelle (131, 149).

Le signal recueilli en imagerie de diffusion de la moelle osseuse dépend de la proportion de moelle adipeuse et de moelle rouge hématopoïétique. La diffusion de l'eau au sein de la moelle osseuse est très restreinte, d'autant plus qu'il s'agit d'une moelle adipeuse. Les adipocytes, cellules larges et hydrophobes, restreignent l'espace extracellulaire (150). A

contrario, la diffusion est meilleure au sein de la moelle rouge, en raison d'une vascularisation et d'une quantité d'eau supérieure. L'ADC de la moelle normale est bas et diminue encore avec le vieillissement pendant lequel on observe une involution de la moelle rouge en moelle jaune (151, 152). Dans la plupart des études, l'ADC de la moelle normale est inférieur à 0.6×10^3 mm²/sec (153, 154).

Une infiltration tumorale de la moelle osseuse induit, par un remplacement des cellules adipeuses et une augmentation de la cellularité, un signal de diffusion plus élevé pour de hautes valeurs de b et une augmentation de l'ADC (155). Les FL de MM apparaissent ainsi en hypersignal focal de diffusion sur un fond en hyposignal de la moelle normale (156). Une atteinte diffuse est caractérisée par une augmentation diffuse du signal sur les séquences de diffusion à b élevé. L'évaluation visuelle de l'atteinte diffuse peut-être difficile et une mesure de l'ADC est recommandée (14).

2.2.3.2 Valeur diagnostique de l'IRM de diffusion corps-entier

En 2011, une étude évalue la corrélation de l'ADC avec l'infiltration médullaire (157). Sont inclus 56 patients (âge médian 57 ans [35-75 ans]) atteints de MM traités ($n=14$), de MM de novo ($n=26$), de MM indolent ($n=12$), de MGUS ($n=2$) et de plasmocytomes solitaires ($n=2$). Trente patients sains sont également inclus avec un âge médian de 56 ans (29-74 ans). Une IRM de diffusion est réalisée sur le pelvis et le rachis lombaire de ces patients avec un b de 0, 400 et 700 s/mm². Une biopsie ostéo-médullaire est réalisée chez seulement 30 patients : 20 MM symptomatiques de novo, 9 MM indolents, 1 plasmocytome solitaire. Il est retrouvé une différence significative de l'ADC entre les patients sains (ADC₇₀₀ médian de $2,7 \times 10^{-4}$ mm²/s) et les patients atteints de MM (ADC₇₀₀ médian de 4×10^{-4} mm²/s). Il n'est pas retrouvé de différence de l'ADC₇₀₀ entre les patients sains et les MM traités, les MM indolents, les MGUS ou les plasmocytomes. Par ailleurs, une faible corrélation ($R=0.37$, $P=0.02$) est observée entre l'ADC₇₀₀ et le taux de plasmocytes (157).

Une étude similaire de Dutoit *et al* inclut 64 patients avec MGUS, 27 patients avec MM indolent, 64 patients avec MM symptomatique de novo et 12 contrôles chez lesquels est réalisée une IRM de diffusion thoraco-lombaire avec des valeurs de b de 0, 200, 400, 600 et 1000 s/mm² (158). L'ADC est mesuré en T10 et L3. Il est retrouvé qu'un seuil d'ADC₁₀₀₀ à $1,93 \times 10^{-4}$ mm²/s permettait de distinguer les patients avec MM symptomatique des patients

avec MM indolent ou MGUS. Cependant les performances diagnostiques de ce cut-off sont médiocres avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 33% (158).

Une étude de Messiou *et al.* compare l'ADC chez des patients sains (n=41) et des patients atteints de métastases osseuses (n=32) ou de MM (n=11) en réalisant une IRM de diffusion du pelvis et du rachis lombaire avec 6 valeurs différentes de b comprises entre 0 et 750 s/mm² (151). Les régions d'intérêt pour la mesure de l'ADC sont réalisées en L5 et au niveau des os iliaques droit et gauche. Les patients atteints de MM ont un ADC moyen de $1,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Un seuil d'ADC de $0.655 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ est retenu pour discriminer les patients à moelle normale des patients avec atteinte ostéo-médullaire avec une sensibilité et une spécificité de 90% et 93% respectivement. Le taux de reproductibilité des mesures de l'ADC, étudié chez 9 patients pour lesquels l'examen est répété 7 jours plus tard, est estimé à 14.8% (151).

L'étude prospective de Koutoulidis *et al.* inclut 99 MM de novo chez lesquels est réalisée une IRM standard du rachis complétée d'une IRM de diffusion du rachis thoracique et lombo-sacré (159). Cinq gradients de b sont utilisés (de 0 à 750) pour le calcul de l'ADC, qui est mesuré sur les 5 vertèbres lombaires de chaque patient et moyenné, afin d'évaluer le signal médullaire en dehors de toute FL. L'ADC est également mesuré au sein des FL, les auteurs ne retenant que la valeur d'ADC mesurée la plus élevée. L'objectif des auteurs est de comparer l'aspect identifié en IRM standard (moelle normale, atteinte diffuse ou atteinte focale) avec les valeurs de l'ADC. Il est montré que l'ADC diffère de manière significative entre les patients atteints de MM avec IRM normale et les patients présentant une atteinte diffuse ou focale : moelle normale $0.360 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; atteinte diffuse $0.770 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; FL $1.046 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Il est également montré que l'ADC moyen des patients atteints de MM mais sans atteinte osseuse à l'IRM n'est pas significativement différent de l'ADC de 10 volontaires sains ($0.325 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (155).

L'ADC permettrait donc d'améliorer la certitude diagnostique dans le diagnostic des FL ou de l'atteinte diffuse en venant compléter les séquences d'IRM conventionnelle. Le degré de sévérité de l'atteinte diffuse peut également être quantifié, ce qui ouvre la voie à une évaluation plus objective que l'évaluation visuelle en IRM conventionnelle.

On constate cependant qu'il existe une importante variabilité des valeurs de l'ADC permettant de diagnostiquer une atteinte de la moelle osseuse, ainsi que le type d'atteinte (diffuse ou focale). Ceci est principalement dû à l'absence d'harmonisation des protocoles IRM dans cette

indication, avec notamment le choix de valeurs très variables de b . L'utilisation de très hautes valeurs de b n'est pas recommandée. Bien que cela aboutisse à un meilleur contraste entre moelle normale et anormale, le signal recueilli est de mauvaise qualité avec une distorsion accrue (160). Les recommandations actuelles parues en 2019 recommandent désormais l'emploi de seulement deux valeurs de b , comprises entre 50-100 et 800-900 s/mm² (131).

2.2.3.2.3 Évaluation thérapeutique par IRM de diffusion corps-entier

Plusieurs études ont décrit les variations de l'ADC et de la fraction en graisse au cours du traitement des patients atteints de MM et à des moments plus ou moins tardifs. Certaines études ont également évalué les performances diagnostiques de l'examen avec l'utilisation de scores. L'ensemble de ces études incluent l'utilisation d'au moins une molécule de nouvelle génération dans les traitements employés. L'évaluation de référence de la réponse est réalisée à partir des données biologiques selon les critères de réponse de l'IMWG. Ces études se distinguent par le délai de réalisation de la DW-MRI après le début de la chimiothérapie.

Évaluation précoce (entre 3 et 8 semaines)

Une étude pilote prospective en 2011 chez 12 patients réalise une DW-MRI avant et 3 semaines après le début de la chimiothérapie chez des patients atteints de MM dont les antécédents thérapeutiques ne sont pas précisés (160). Les séquences utilisent des facteurs b de 50 – 400 et 800 s/mm². Un seul patient est observé comme non répondeur. Les auteurs observent une augmentation de l'ADC de manière globale chez tous les patients avec une variabilité assez importante allant de 8 à 211%. Le changement d'intensité du signal en T1 ou T2 STIR n'est pas informatif. L'ADC est corrélé de manière modérée et négative avec le composant monoclonal (160).

Messiou *et al* incluent prospectivement 15 patients, tous stades thérapeutiques confondus, pour lesquels une IRM de diffusion du rachis lombaire et du pelvis est réalisée 4-6 semaines après chimiothérapie (16). De multiples valeurs de b sont utilisées (5 allant de 0 à 1400 s/mm²) et l'ADC étaient calculés en utilisant l'ensemble de ces valeurs. Les auteurs réalisent des mesures sur 5 FL au maximum. En l'absence de FL ou en cas d'atteinte diffuse les mesures sont effectuées au niveau des crêtes iliaques et des régions L4-S1. Sept patients étaient en réponse et huit étaient stables. Les auteurs observent une élévation significative de l'ADC chez les patients répondeurs alors que les patients stables ne présentent pas de modification

significative. Cependant l'analyse ROC permettant de distinguer ces deux groupes retrouvait qu'un changement de seulement 3.3% de l'ADC était le meilleur seuil diagnostique, avec des performances peu encourageantes (AUC = 0.68 ; Sensibilité = 65% ; spécificité 59%) (16).

Une dernière étude prospective évalue précocement la valeur de la DW-MRI à 8 semaines après le début de la chimiothérapie dans une population homogène de 21 MM de novo (161). Quatre valeurs de b sont utilisées entre 0 et 1000 et l'ADC moyen des lésions focales est calculé à partir de l'ensemble de ces valeurs. Les atteintes diffuses ne sont pas individualisées. Un maximum de 20 FL par patient est évalué. Les patients sont considérés répondeurs s'ils présentent une CR, une très bonne réponse partielle (VGPR) ou une réponse partielle (PR). Quinze patients sont répondeurs et quatorze sont inclus dans l'analyse. Une élévation de l'ADC moyen par patient est observée chez seulement 7/14 répondeurs, l'absence de changement chez 6/14 patients et une diminution chez un 1/14 patient. Dans le groupe des non répondeurs l'ADC ne présente pas de variation pour 4/6 patients et augmente pour 2/6 patients. Des résultats plus concluants sont présentés pour la fraction en graisse qui augmente de manière significative chez 13/14 répondeurs, et ne présente pas de changement pour le reste des patients (161).

Évaluation tardive (entre 13 et 21 semaines)

Une étude prospective inclut 20 patients en rémission dont 12 en rémission et 8 avec maladie évolutive (16). L'évaluation par IRM de diffusion du rachis lombaire et du pelvis (5 valeurs de b utilisées) est réalisée à 20 semaines. Jusqu'à cinq FL sont mesurées par patient. Les auteurs ne retrouvent pas de changement significatif de l'ADC des lésions chez les patients répondeurs (16).

Une seconde étude prospective de la même équipe est réalisée chez 26 patients se présentant soit en rechute, soit en progression soit au diagnostic initial, avec une importante hétérogénéité thérapeutique, sans que plus de précisions ne soient apportées (17). Les patients réalisent une DW-MRI au baseline et à une médiane de 13 semaines après le début du traitement. Seules deux valeurs de b sont utilisées (50 et 900) pour le calcul de l'ADC, plus conforme avec les recommandations actuelles. Un score est d'abord utilisé prenant en compte le nombre de FL, l'existence d'une atteinte diffuse et la taille des lésions calculée avec des séquences de diffusion en $b900$. Une diminution de 30% du score entre le baseline et l'évaluation à 13 semaines est arbitrairement considérée comme une réponse en IRM. Vingt-

et-un patients sont répondeurs (2CR ;5VGPR ;14PR) et 5 sont non répondeurs (3 stables et 2 progressifs). Les sensibilité et spécificité de l'IRM de diffusion sont de 86% et 80%, respectivement. L'ADC n'était évaluable que chez 20/26 patients. La technique employée ici est une segmentation automatique de l'ensemble du squelette permettant d'extraire un ADC moyen ainsi qu'un histogramme résumant l'ADC de chaque voxel. Les auteurs observent une augmentation de l'ADC moyen chez 19/20 répondeurs. Une augmentation de seulement 3.3% de cette valeur identifie les patients répondeurs avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 100%. Par ailleurs il existe une bonne corrélation négative entre l'ADC et l'amplitude du pic du composant monoclonal ($R=-0.61$) (17).

Une étude prospective de Lacognata et al., de 18 patients atteints de MM de novo et éligibles à une ASCT évalue les variations de l'ADC (valeurs de b : 50 et 1000) après DW-MRI réalisée en pré-thérapeutique et 21 semaines après le début de la chimiothérapie d'induction (162). Les mesures sont effectuées sur les FL mais également en prenant en compte l'aspect d'atteinte diffuse sur 3 régions d'intérêt pour chacune des 9 régions squelettiques définies. La réponse était définie comme la présence d'une PR au minimum. Le delta-ADC est significativement différent entre les 13 patients répondeurs et les 5 patients non répondeurs. Si les auteurs observent bien une élévation de l'ADC pour les patients présentant un pattern focal, en revanche il n'est pas observé de changement pour les patients présentant une atteinte diffuse (162).

Une étude rétrospective de plus grand effectif, inclut 72 patients chez lesquels une DW-MRI est réalisée en pré-thérapeutique et 21 semaines en moyenne après le début de la chimiothérapie (163). Les valeurs de l'ADC sont calculées à partir de 2 valeurs de b (50 et 700). Jusqu'à 20 FL par patient sont mesurées et l'atteinte diffuse est également pris en compte de manière similaire à l'étude décrite au paragraphe précédent. Les patients sont cette fois divisés en deux catégories : « répondeurs profonds » (CR et VGPR) et « répondeurs non profonds » (PR, stable et progressif). Contrairement à l'étude de Lacognata, les auteurs retrouvent une augmentation de l'ADC pour l'ensemble des patients (répondeurs profonds et non profonds) présentant un aspect focal (N=12). A l'inverse, chez les patients avec un aspect diffus (N=41), il y a une diminution significative de l'ADC moyen chez les répondeurs profonds, non observée chez les répondeurs non profonds. Pour les patients présentant un aspect mixte (N=19), l'ADC augmente chez les répondeurs profonds et ne change pas chez les répondeurs non profonds (163).

Ces différentes études montrent donc que la valeur diagnostique de l'ADC pour l'évaluation de la réponse thérapeutique du MM est incertaine. Elle semble dépendre de plusieurs paramètres dont certains restent à définir et à harmoniser : les valeurs et le nombre de b , le timing (à 2 cures ? en fin de chimiothérapie d'induction ?), le type de population étudiée (MM de novo ou multi-traité), le type de chimiothérapie, le nombre de FL à prendre en compte, l'aspect (focal, diffus, mixte), le type de réponse minimum attendue (PR ? VGPR ?).

Les études les plus solides semblent se diriger vers une évaluation tardive en fin de chimiothérapie d'induction (à 21 semaines) mais les résultats paraissent discordants. D'un point de vue physiopathologique, une évaluation précoce objectiverait une élévation de l'ADC en rapport avec l'apparition d'une nécrose, de micro-saignements, d'un œdème tumoral et d'une diminution de la densité cellulaire (17). Une évaluation plus tardive pourrait objectiver une absence d'augmentation ou une diminution de l'ADC en rapport avec un remplacement progressif de la nécrose par la moelle grasseuse (17). Il semble cependant que les infiltrations diffuses présentent une cinétique de réponse différente des lésions focales, l'ADC des FL semblant augmenter jusqu'à 21 semaines dans la plupart des études.

Malgré ces incertitudes, sont parus récemment des critères d'évaluation thérapeutique du MM par DW-MRI, prenant en compte l'aspect morphologique qualitatif mais aussi quantitatif avec l'ADC (131).

Une récente étude sud-coréenne rétrospective basée sur ces critères a inclus 42 patients atteints de MM tous stades thérapeutiques confondus pour lesquels une IRM conventionnelle et une DW-MRI étaient réalisées avant et après chimiothérapie mais dans des délais non précisés (164). Les séquences de diffusion sont générées avec deux valeurs de b (50 et 900). L'ADC et la taille de deux lésions cibles par patient sont mesurées sur les séquences de diffusion $b900$. La réponse biologique est divisée en CR, PR (comprenant VGPR, PR et réponse minime), maladie stable et maladie progressive. Une « réponse clinique objective » est définie comme l'existence d'une CR ou d'une PR. La réponse en IRM est également divisée en ces 4 catégories. La détection d'une maladie progressive est bonne avec une sensibilité de 88,9% et une spécificité de 94,7% (164). En revanche, la détection d'une CR par la DW-MRI est peu performante avec une sensibilité de 4,5% et une spécificité de 98%. Ceci est dû au fait que la majorité des patients en CR biologique sont considérés en PR sur la DW-MRI. Les performances de la DW-MRI pour la détection d'une « réponse clinique objective » sont ainsi

meilleures avec une sensibilité de 84.2% et une spécificité de 94.4%. En l'absence d'utilisation des séquences de diffusion, les auteurs montrent que l'IRM standard est encore moins sensible à la réponse : 13 cas considérés en PR en DW-MRI sont basculés en maladie stable sur l'IRM standard. Or, aucun patient n'avait une maladie stable biologiquement. La DW-MRI permettrait donc d'améliorer la détection de la réponse au sein de lésions persistantes en IRM standard. En l'absence de données de survie, il n'est toutefois pas possible de statuer si en cas de CR ou de VGPR biologique, la détection d'une PR en DW-MRI, a un impact négatif sur la PFS ou l'OS.

2.2.4 TEP-TDM au 18-FDG

2.2.4.1 Principe de l'imagerie par émission de positon au 18-FDG

2.2.4.1.1 TEP-TDM

La tomographie par émission de positon (TEP) détecte en coïncidence des photons d'annihilation issus de la désintégration β^+ d'un radiotracer, le 18-FDG, injecté par voie intraveineuse (*Figure 9*).

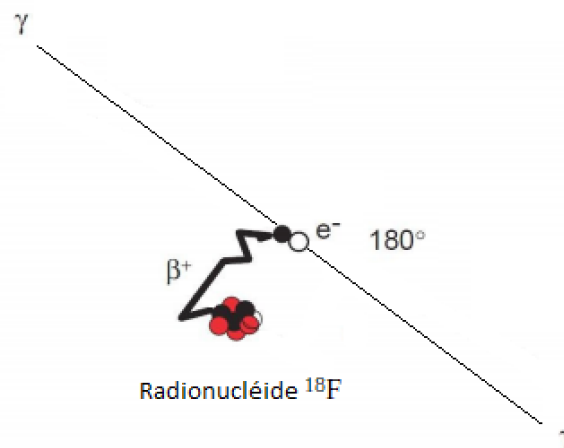


Figure 9 Désintégration β^+ du ^{18}F

De multiples rangées de détecteurs en anneau placées autour du patient permettent la localisation de l'émission gamma issue de l'annihilation du positon au sein de l'organisme (*Figure 10*). Ne sont pris en compte que les photons coïncidents. Le couplage de la TEP à une

modalité TDM permet de reconstruire des coupes hybrides associant une modalité anatomique (issue du TDM) à une modalité fonctionnelle (issue de la TEP). La TDM permet par ailleurs la correction de l'atténuation des photons dans l'organisme.

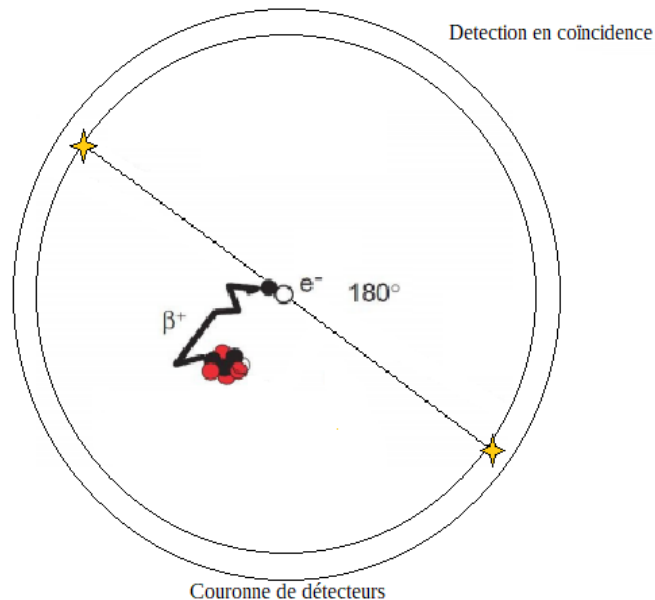


Figure 10 Détection en coïncidence du rayonnement gamma issu de la désintégration β^+

Au sein d'une matrice composée d'un nombre de pixels défini, une valeur d'intensité d'émission de rayonnement est assignée à chaque pixel en fonction du signal recueilli. A des fins de mesure standardisée, cette valeur est normalisée par le poids du patient et la dose injectée, permettant de définir le Standardized Uptake Value (SUV) formalisé ainsi :

$$\text{SUV} = \frac{\text{intensité de fixation (kBq/mL)}}{\text{Dose injectée (kBq)/poids du patient (g)}}$$

En routine clinique, le SUVmax est la mesure la plus employée, correspondant au SUV maximum dans un pixel au sein d'une région d'intérêt.

2.2.4.1.2 18-FDG

Le ^{18}F -Fluorodésoxyglucose (18-FDG) est le radio-pharmaceutique le plus utilisé pour l'imagerie TEP-TDM (Figure 11). Il s'agit d'une molécule de glucose dans laquelle un

groupement hydroxyle a été remplacé par un atome de ^{18}F . La demi-vie (110min) du ^{18}F , son schéma de désintégration β^+ quasi pur (97%) ainsi que la faible énergie avec laquelle est émis le positon lors de sa désintégration (634 keV) en font un radionucléide très adapté à l'imagerie médicale.

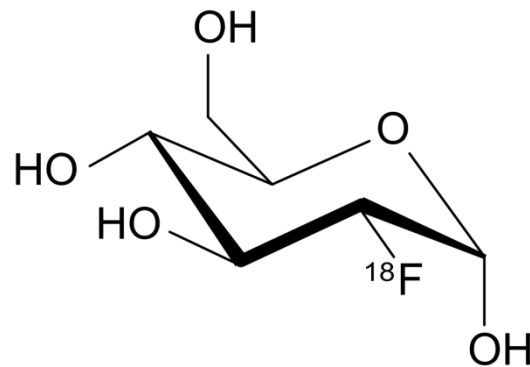


Figure 11 Molécule de 18-FDG

Le 18-FDG est un analogue biochimique du glucose permettant de rendre compte de l'activité glucidique cellulaire. Après avoir été importé dans la cellule par les récepteur-transporteurs GLUT-1 et GLUT-3, le ^{18}F -FDG est phosphorylé par une hexokinase au niveau du groupement hydroxyle en position 6 en ^{18}F -Fluorodésoxyglucose-6-phosphate (^{18}F -FDG-6P). Sous cette forme, le ^{18}F -FDG-6P ne peut être métabolisé lors de la glycolyse aérobie par la glucose-6-phosphate isomérase en raison de l'absence du groupement hydroxyle 2. Il s'agit donc d'une impasse métabolique, aboutissant à une accumulation du ^{18}F -FDG-6P au sein de la cellule. On considère qu'un état d'équilibre est généralement atteint à 60 min.

Le métabolisme des cellules malignes a été appelé «effet Warburg» (165). Les cellules cancéreuses changent en effet leur mode de consommation de glucose en préférant une voie de la glycolyse indépendante de leur apport en oxygène, qui est cependant moins performante que la phosphorylation oxydative. Cela est donc compensé par une augmentation de la consommation de glucose. La glycolyse est un élément essentiel du métabolisme des cellules de MM qui présentent généralement une surexpression de l'hexokinase-2 (166). Le 18-FDG permet donc de rendre compte du différentiel de consommation glucidique entre cellules physiologiques et malignes.

2.2.4.2 Aspects de la maladie en TEP-FDG — Critères d'interprétation

Atteinte focale

Une lésion focale (FL) est considérée par la majorité des auteurs comme l'existence d'un hypermétabolisme focal intra-osseux supérieur au bruit de fond ostéo-médullaire environnant, présent sur au moins 2 coupes, associé ou non à l'existence d'une lésion ostéolytique sous-jacente sur l'acquisition TDM (11, 13, 167).

Atteinte diffuse

L'atteinte diffuse se traduit par un hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus pouvant intéresser le squelette axial +/- le squelette appendiculaire.

Il n'existe à ce jour pas de consensus concernant les critères diagnostiques d'une atteinte diffuse. Certains auteurs définissent l'existence d'une atteinte diffuse si l'hypermétabolisme est supérieur au métabolisme hépatique ou s'il est hétérogène (13, 168). D'autres auteurs utilisent le métabolisme splénique comme cut-off diagnostique (11).

Au diagnostic initial de la maladie, la TEP-FDG peut présenter une valeur diagnostique inférieure à l'IRM pour le diagnostic de l'atteinte diffuse. Ceci peut être dû à plusieurs facteurs : l'effet de volume partiel réduisant l'intensité du signal pour des volumes tumoraux peu denses (défaut de sensibilité), l'existence de facteurs responsables d'une moelle réactionnelle comme l'anémie ou l'existence d'un environnement médullaire inflammatoire, altérant la spécificité (169).

De manière similaire à l'IRM, la combinaison d'une atteinte diffuse et focale est également observée en TEP-FDG.

2.2.4.3 Performances diagnostiques : comparaison aux radiographies standards

Les performances diagnostiques de la TEP-FDG ont été comparées aux RS dès 2002. De petites études utilisant la TEP, sans scanner associé, dans des populations de patients non homogènes (MM de novo ou traités, MGUS, plasmocytome), tendent à montrer que, de manière générale, la TEP-FDG permet la détection d'un plus grand nombre de lésions osseuses chez 20 à 50% des patients inclus (170-173). Ces études sont l'occasion de mettre en évidence 3 aspects TEP de l'atteinte osseuse : focal, diffus, ou mixte focal et diffus (171).

En 2007, l'étude prospective de Zamagni *et al.* compare de manière systématique la TEP-FDG aux RS et chez 46 MM de novo (6). Les résultats de cette étude viennent confirmer ceux d'une

étude préliminaire du même centre (174). L'étude retrouve que 61% des patients sont positifs sur les RS contre 72% sur la TEP-FDG. Chez 21/46 patients la TEP-FDG détecte plus de lésions que les RS et pour 21/46 patients les RS sont égales à la TEP-FDG. Les RS sont supérieures à la TEP-FDG chez 4 patients pour lesquels de petites lésions ostéolytiques du crâne sont mises en évidence en radiographie (6).

Deux revues systématiques de la littérature confirment la supériorité du taux de détection des lésions de MM par la TEP- FDG en comparaison aux RS (7, 8). La TEP- FDG a donc sa place pour se substituer aux RS dans la prise en charge des patients atteints de MM au diagnostic.

Cependant ses performances diagnostiques semblent plus limitées pour le diagnostic des lésions du crâne, en raison d'une probable perturbation du recueil et du traitement du signal à ce niveau, liée à l'intense activité métabolique adjacente du parenchyme cérébral (175).

2.2.4.4 Performances diagnostiques : comparaison à l'IRM conventionnelle

De nombreuses études ont étudiées les valeurs diagnostiques de la TEP-FDG et de l'IRM conventionnelle dans le MM, mais pour la plupart sans comparaison directe. Les principales études comparant ces deux examens de manière appariée dans une population de MM sont ici abordées.

L'étude prospective de Zamagni *et al.* inclut 46 MM de novo (6). L'IRM est réalisée au niveau du rachis et du pelvis en séquences pondérées T1 et T1 avec injection de gadolinium. Les critères de définition d'une FL en TEP-FDG sont la présence d'un hypermétabolisme focal supérieur au bruit de fond médullaire avec ou sans lésion sous-jacente au TDM ou un SUVmax >2,5 pour une lésion ostéolytique >1cm ou un SUVmax >1,5 pour une lésion ostéolytique entre 0,5 et 1cm. Les deux examens sont réalisés dans un délai de 2 semaines. Il est retrouvé une concordance des résultats chez 32/46 patients. Pour les 14/46 patients aux résultats discordants, la TEP-FDG est négative mais l'IRM positive en raison d'une atteinte diffuse pour 10 patients et de FL chez 4 patients. La TEP-FDG permet la détection de nouvelles FL chez 16/46 patients, ces lésions étant situées en dehors du champ de vue de l'IRM (6).

Fonti *et al.* réalisent prospectivement chez 33 MM de novo une TEP-FDG et une IRM pan-rachidienne et pelvienne en séquences T1 Turbo Spin Echo (TSE), T2 avec suppression du signal de la graisse et T1 post-gadolinium (176). Le délai de réalisation entre les examens n'est pas mentionné. Les critères de définition de FL en TEP-FDG sont la présence sur deux coupes

continues d'un hypermétabolisme focal $\geq 2,5$ en rapport avec une atteinte osseuse sur le scanner (ostéolyse, ostéopénie ou changement de densité osseuse). Aucun critère n'est défini pour l'existence d'une atteinte diffuse. Trente-deux patients présentent un TEP-FDG positif pour une atteinte osseuse contre 27 ayant une IRM positive. Un total de 178 FL et 18 EMD est retrouvé sur la TEP-FDG. En comparant uniquement les images du rachis et du bassin, les auteurs retrouvent plus de lésions sur la TEP-FDG (75 FL) que sur l'IRM (51 FL) (176).

L'étude rétrospective de Spinnato *et al.* compare l'IRM pelvi-rachidienne et la TEP-FDG chez 192 patients (62 MM de novo, 58 MM évalués en fin de traitement, 90 MM en surveillance) pour lesquels les deux examens sont réalisés dans un intervalle de 15 jours (sans précision de médiane) (177). L'IRM est réalisée en séquences pondérées T1 TSE et T1 post-gadolinium avec saturation du signal de la graisse. Les critères de définition d'une FL en TEP-FDG sont similaires à ceux de l'étude de Zamagni *et al.* Les deux examens sont discordants pour le diagnostic d'une atteinte osseuse chez 12/62 patients. Pour 5/62 patients la TEP-FDG est négative mais l'IRM est positive en raison d'une atteinte diffuse légère (n=3) ou modérée (n=2). Pour 4/62 patients la TEP-FDG est négative alors que l'IRM présente une atteinte micronodulaire « poivre et sel ». Enfin pour 3/62 patients la TEP-FDG est positive en raison de FL découverte en dehors du champ de vue de l'IRM. Pour la même raison, 23 patients présentaient des lésions visibles uniquement en TEP-FDG (177).

Une étude prospective multicentrique de l'IFM, pilotée par l'équipe de Nantes, inclut 134 MM de novo pour lesquels sont réalisés une TEP-FDG et une IRM pelvi-rachidienne en séquences pondérées T1 turbo spin echo (TSE), T2 STIR et T1 TSE post-gadolinium avec suppression du signal de la graisse (13). Les critères de FL en TEP-FDG sont la présence d'un hypermétabolisme focal supérieur au bruit de fond médullaire avec ou sans la présence d'une lésion ostéolytique sous-jacente et sur au moins deux coupes consécutives. Une atteinte diffuse est définie comme un hypermétabolisme diffus supérieur à la fixation hépatique ou un hypermétabolisme diffus hétérogène. La comparaison des 2 examens pour le diagnostic d'une atteinte osseuse met en évidence une discordance chez un total de 17 patients : 11 patients ont une IRM est positive mais une TEP-FDG négative et 6 une TEP-FDG positive mais une IRM négative. Au total, l'analyse de la concordance et de la discordance des deux examens ne met pas en évidence de différence significative ($P=0.33$) (13).

Une étude prospective compare chez 56 patients atteints de MM de novo l'IRM corps-entier réalisée en séquences T1 TSE et T2 STIR et la TEP-FDG, réalisés sous un délai de 2 jours (178).

La définition d'une FL est la présence d'un hypermétabolisme diffus ou focal supérieur au bruit de fond environnant. Les deux examens présentent une concordance pour 31/56 patients. Parmi les 25 patients discordants, 16 présentent une atteinte focale en TEP-FDG et une IRM corps-entier normale ; 9 présentent une TEP-FDG normale mais une atteinte mixte (n=4) ou diffuse (n=5) en IRM (178).

Les études comparatives réalisées mettent donc en évidence que l'IRM conventionnelle et la TEP-FDG présentent une détectabilité des FL globalement comparable malgré l'utilisation de critères variables pour la définition d'une FL en TEP-FDG. En revanche, il semble que la détection d'une atteinte diffuse soit le plus souvent la cause des discordances de résultats entre les deux examens, l'IRM étant l'examen le plus sensible pour mettre en évidence ce type de profil. La difficulté diagnostique de l'atteinte diffuse en TEP-FDG est cependant probablement majorée par l'absence de critères d'interprétation standardisés pour ce type d'atteinte. Soulignons par ailleurs que la majorité des études sus-citées comparent à la TEP-FDG, examen corps-entier, une IRM réalisée sur un champ d'exploration plus limité : le rachis et le pelvis. L'apparition récente des techniques de diffusion corps-entier en IRM pourrait apporter un gain de sensibilité de l'examen pour le diagnostic de l'atteinte osseuse dans le MM et améliorer la quantification de celle-ci. Des études comparant la TEP-FDG à la DW-MRI pour l'évaluation de la charge tumorale du MM sont donc nécessaires.

2.2.4.5 Valeur pronostique au diagnostic initial

L'étude du centre de Little Rock, Arkansas est la première étude de grande ampleur à analyser la valeur pronostique des paramètres de la TEP-FDG au diagnostic initial de 239 patients atteints de MM de novo (167). La TEP-FDG est réalisée dans le cadre du protocole Total Therapy 3 comportant une chimiothérapie d'induction, suivie d'une double autogreffe, d'une chimiothérapie de consolidation puis d'entretien pendant 3 ans. Les critères diagnostiques de FL sont la présence d'un hypermétabolisme supérieur au bruit de fond médullaire. L'analyse univariée montre que la présence de strictement plus de 3 FL (>3FL) est associée à des marqueurs biologiques de mauvais pronostic : taux de beta2-microbuline >3,5, taux de LDH >190, CRP >8. Il est également retrouvé que ce critère de >3FL est associé en analyse univariée, multivariée et après test du log-rank, à une diminution de la PFS (PFS à 30 mois de 66% si >3FL vs. 87% si ≤3FL) ainsi que de l'OS (OS à 30 mois de 73% si >3FL vs. 90% si ≤3FL)

(167). La présence d'EMD est également retrouvée comme facteur pronostique péjoratif en analyse multivariée et après test du log-rank sur la PFS à 30 mois (50% avec EMD vs. 82% sans EMD) et l'OS à 30 mois (50% avec EMD vs. 87% sans EMD). La présence d'un SUVmax >3,9 est un facteur pronostique péjoratif, mais semble être de moindre importance avec un effet sur la PFS ($P=0.02$) et un effet plus borderline sur l'OS ($P=0.05$) (167). Ces données sont de nouveau retrouvées par la même équipe, après majoration de l'effectif de la cohorte à 302 patients (12).

Les résultats de l'équipe de Little Rock sont confirmés par l'équipe de Bologne dans une étude prospective incluant 192 MM de novo traités par chimiothérapie d'induction (thalidomide-dexaméthasone), suivie d'une ASCT puis d'un traitement d'entretien par dexaméthasone jusqu'à progression (11). Les critères de diagnostic de FL sont la présence d'un hypermétabolisme osseux focal supérieur au bruit de fond ostéomédullaire, sur au moins 2 coupes, qu'il y ait ou non la présence d'une lésion sous-jacente au scanner. Une atteinte diffuse est définie comme la présence d'un hypermétabolisme ostéomédullaire diffus supérieur à la fixation splénique. Les auteurs retrouvent que la présence qu'un SUVmax >4,2 est associé à une altération de la PFS (PFS à 4 ans de 42% si SUVmax >4,2 vs. 66% si SUVmax ≤4,2) et de l'OS (OS à 4 ans de 76% si SUVmax >4,2 vs. 92% si SUVmax ≤4,2), de même que la présence d'une EMD (PFS à 4 ans de 22% avec EMD vs. 64% sans EMD ; OS à 4 ans de 63% avec EMD vs. 90% sans EMD). En revanche, si la présence de >3FL est retrouvée comme facteur pronostique de la PFS, il n'est pas retrouvé d'effet sur l'OS (11).

D'autres études rétrospectives et de plus faible effectif ont confirmé la valeur pronostique de la présence de >3FL sur la PFS et l'OS chez des patients traités par les molécules de nouvelle génération (179-183).

La valeur pronostique de l'existence d'une EMD est également confirmée dans l'étude IMAJEM de l'IFM, incluant 134 patients pour lesquels une TEP-FDG est réalisée au diagnostic avant traitement par chimiothérapie d'induction de type VRD suivie d'ASCT (N=63) ou chimiothérapie seule (N=71) (13). La présence d'une EMD affecte la PFS ($P=0.003$) et ne semble pas avoir d'effet significatif sur l'OS ($P=0.08$). Il n'est pas mentionné de résultats sur la présence >3FL ou l'intensité de fixation. Les résultats de cette étude sont importants car la population analysée bénéficie d'un traitement représentatif des standards thérapeutiques actuels dans le MM, ce qui n'est pas le cas des études des centres de Little Rock et de Bologne (11, 13, 124, 167).

2.2.4.6 Évaluation de la réponse thérapeutique par TEP-TDM au 18-FDG

2.2.4.6.1 Paramètres pronostiques et timing de l'évaluation thérapeutique

Les études réalisées ont évalué la réponse à différents temps thérapeutiques.

Le centre de Little Rock a évalué la valeur pronostique de la réalisation d'une TEP-FDG précoce à 7 jours du début de la chimiothérapie d'induction chez 302 patients inclus dans le protocole TT3 (12). Il est retrouvé que la présence de plus de 3 FL est associée à une PFS et une OS abaissées. Cependant une étude du même groupe publiée quelques années plus tôt, au sein d'une population incluse dans le même protocole TT3, retrouvait que les résultats de la TEP-FDG réalisée à 10 jours du début de la chimiothérapie n'avait pas d'impact sur la survie des patients (167). La présence de plus de 3 FL est un facteur pronostique en baseline, et il est probable que l'évaluation à 7 jours de la chimiothérapie soit trop précoce pour apporter une autre information que celle de l'évaluation baseline.

L'équipe de Bologne a étudié l'impact pronostique de la TEP-FDG après chimiothérapie d'induction (N=85) et après ASCT (N=192) dans une population de patients double transplantés (11). Les auteurs retrouvent sur la TEP-FDG post-induction que la présence d'un SUVmax >4,2 au sein des lésions de MM a un effet pronostique négatif sur la PFS mais pas sur l'OS.

Ces résultats sont différents de l'étude d'Usmani et al. qui montrent, dans une série de patients du protocole TT3, que l'absence de FL individualisable sur la TEP-FDG pré-transplantation affecte positivement la PFS et l'OS (12).

L'étude IMAJEM de l'IFM définit une TEP-FDG négative comme un hypermétabolisme lésionnel résiduel égal ou inférieur à la fixation hépatique (13). Les auteurs retrouvent qu'une TEP-FDG négative en post-induction par VRD semble être associée à une meilleure PFS mais pas de façon significative ($P=0.08$) et est sans effet sur l'OS (13). Ces résultats semblent donc proches de ceux de l'équipe de Bologne car un SUV de 4,2 semble être un cut-off proche de la fixation hépatique.

Une quantification de la décroissance du SUVmax semble également être une approche intéressante. Chez 71 patients de l'étude IMAJEM, un Delta SUVmax de -25% après 3 cycles de VRD était le facteur pronostique avec l'effet le plus significatif sur la PFS, supérieur à l'évaluation biologique. Cet indice a pour limite d'être applicable seulement chez les patients

présentant au moins une FL d'hypermétabolisme supérieur à celui du foie au diagnostic initial, ceci concernant 53% (71/134) des patients de l'étude IMAJEM (184).

En post-greffe, l'équipe de Bologne met en évidence qu'une réduction de 100% du SUVmax, soit une TEP-FDG négative, confère une PFS et une OS supérieures en comparaison avec une TEP-FDG positive (PFS : 47% vs. 32%, $P=0.02$; OS : 79% vs. 66%, $P=0.02$) (11). Nanni et al. rapporteront toutefois que, parmi 77 patients traités par thalidomide puis double autogreffe, l'existence d'un hypermétabolisme modéré résiduel stable ou régressant progressivement sur l'évaluation TEP-FDG à 3 mois post-greffe, n'est pas associée à une rechute pour près de 19% des patients (185). Les auteurs retrouvent en revanche que l'ensemble des patients qui présentent un SUVmax $>4,2$ sur la TEP-FDG post-greffe, finissent par rechuter (185). L'existence d'une réduction de 100% du SUVmax n'est donc peut-être pas le critère optimal de réponse sur la TEP post-greffe. L'étude IMAJEM utilise des critères de réponse différents en utilisant le foie comme seuil de positivité, dans une population de patients traités par VRD d'induction, autogreffe, consolidation et entretien (N=71) ou chimiothérapie par VRD seule puis entretien (N=63) (13). Les auteurs retrouvent que la TEP-FDG pré-entretien a une valeur pronostique importante aussi bien sur la PFS que l'OS dans le groupe de patients transplantés, mais pas dans le groupe non transplanté (13).

2.2.4.6.2 Complémentarité à l'évaluation biologique

L'évaluation de la réponse thérapeutique du MM repose en premier lieu sur la mesure des marqueurs biologiques de la maladie. Cependant, plusieurs études ont montré une complémentarité de l'évaluation par TEP-FDG.

Dans une étude prospective de 192 MM de novo traités par double ASCT, l'équipe de Bologne montre que la PFS à 4 ans des patients en RC et avec une TEP-FDG positive à 3 mois post-ASCT est inférieure à celle des patients en RC avec TEP-FDG négative (30% vs. 61%, $P=0.02$) (11).

Ces résultats sont confirmés par la même équipe dans une seconde étude de 282 MM de novo transplantés (N=207) et non transplantés (N=75) dans laquelle 53% des patients atteignent une réponse biologique complète (186). Parmi ces patients, 29% ont une TEP-FDG positive à plus de 3 mois après la fin du traitement et présentent une PFS et une OS plus basses que les patients dont la TEP-FDG est négative (PFS médiane : 44 vs. 84 mois, $P=0.009$; OS à 5 ans : 70% vs. 90%, $P=0.0032$, respectivement) (186). D'autres études ont montré une

complémentarité de l'évaluation biologique et par TEP-FDG dans des populations de patients traités par allogreffe de moelle osseuse (187, 188).

La mesure biologique de la réponse est rendue plus sensible avec l'évaluation de la MRD. L'étude IMAJEM de l'IFM a permis de mettre en évidence que la concordance de la TEP-FDG pré-maintenance avec le résultat de la MRD était faible (13). En effet, les deux techniques apportent des informations complémentaires. Chez 86 patients, il est mis en évidence un groupe de patients TEP-FDG et MRD négatifs de très bon pronostic (PFS à 3 ans de 86,8%) en comparaison avec les patients TEP-FDG et/ou MRD positifs (PFS à 3 ans de 52,9% ; $P=0.05$) (13).

2.2.4.6.3 Comparaison de la TEP-FDG et de l'IRM conventionnelle au sein d'études appariées

Les études réalisant une évaluation concomitante de la TEP-FDG et de l'IRM, à différents temps de l'évaluation thérapeutique, sont peu nombreuses. Cependant il est nécessaire d'évaluer ces deux examens de manière appariée et dans une même population, afin de pouvoir statuer sur la place de ces deux techniques dans l'évaluation thérapeutique du MM. L'étude prospective de l'équipe de Little Rock montre que l'IRM conventionnelle du squelette axiale a une valeur pronostique inférieure à la TEP-FDG lors de l'évaluation pré-greffe (12). Parmi les 332 patients bénéficiant d'une IRM et d'une TEP-FDG pré-greffe, seuls 64 présentent une IRM négative contre 245 ayant une TEP-FDG négative. Les patients ne présentant aucune FL à l'IRM semblent présenter une meilleure OS que les patients avec une IRM positive, mais la discrimination pronostique est moins bonne qu'avec la TEP-FDG, et n'est pas significative ($P=0.07$). En outre, contrairement à la TEP-FDG, il n'existe pas d'association des résultats de l'IRM à la PFS ($P=0.19$) (12).

La seconde étude prospective répondant à cette problématique est l'étude IMAJEM de l'IFM (13). De manière similaire, les auteurs retrouvent après induction une normalisation de l'IRM chez seulement 3% des patients inclus contre 32% pour la TEP-FDG. Le deuxième temps d'évaluation de la réponse thérapeutique, avant chimiothérapie d'entretien retrouve que seuls 11% des patients présentent une IRM négative contre 62% présentant une TEP-FDG négative. Les auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre les résultats de l'IRM et les données de survie, aussi bien en post-induction qu'en pré-maintenance, contrairement à la TEP-FDG dont les résultats ont un impact sur la PFS et l'OS notamment en pré-maintenance (13).

Ces résultats mettent donc évidence la supériorité pronostique de la TEP-FDG face à l'IRM conventionnelle, lors de l'évaluation thérapeutique du MM. Le signal des lésions de MM en IRM peut mettre plusieurs mois voire des années avant de se normaliser après traitement. Ceci illustre donc la faible spécificité de l'IRM pour l'évaluation thérapeutique des lésions de MM. Cela est également retrouvé par quelques études rétrospectives et de petit effectif (177, 189).

Cependant, plusieurs études évaluant la DW-MRI tendraient à montrer que certains paramètres quantitatifs dérivés de la diffusion, avec notamment la mesure de l'ADC, permettraient de rendre compte de la réponse lésionnelle tumorale du MM (17, 163, 164). A ce jour, aucune étude n'a cependant réalisé de comparaison appariée de la TEP-FDG et de la DW-MRI lors de l'évaluation thérapeutique du MM de novo. La réalisation d'études prospectives, évaluant rigoureusement ces deux modalités d'imagerie aux mêmes temps d'évaluation thérapeutique, apparaît donc nécessaire afin de déterminer si la valeur pronostique de la TEP-FDG est bien supérieure à celle de la DW-MRI.

2.2.4.6.4 *Recommandations actuelles*

Au vu des données de la littérature, la TEP-FDG est donc recommandée dans le MM symptomatique au bilan d'extension initial et est préférée à l'IRM conventionnelle pour l'évaluation thérapeutique. Son utilisation peut également être couplée à la mesure de la MRD (*Figure 12*) (190).

Active multiple myeloma	
¹⁸ F-FDG PET/CT should be considered as part of the initial investigations in patients with newly diagnosed multiple myeloma because it provides information useful for prognostication and allows to more carefully assess the bulk of the disease, particularly in patients with extramedullary sites of the disease; assessing the bulk of the disease with ¹⁸ F-FDG PET/CT also applies to patients with relapsed or refractory multiple myeloma	B
In patients with newly diagnosed multiple myeloma, with or without EMD, and more than three focal lesions, ¹⁸ F-FDG PET/CT identifies subgroups of patients with unfavourable outcomes; controversies exist about the prognostic role of SUV _{max}	B
¹⁸ F-FDG PET/CT is now the preferred technique for evaluating and monitoring response to therapy; metabolic changes assessed by ¹⁸ F-FDG PET/CT provide an earlier evaluation of response compared with MRI	A
¹⁸ F-FDG PET/CT should be coupled with sensitive bone marrow-based assays as part of minimal residual disease detection inside and outside the bone marrow	B

Figure 12 *Recommandations de l'IMWG pour l'utilisation de la TEP-FDG dans le MM symptomatique (Cavo, 2017)*

En cas de suspicion de MM, la TDM corps-entier basse dose reste recommandée en 1^{ère} intention, la TEP-FDG pouvant toutefois s’y substituer. En cas de TDM corps-entier basse dose négative, c’est l’IRM qui doit être privilégiée du fait de sa haute sensibilité (*Figure 13*) (113).

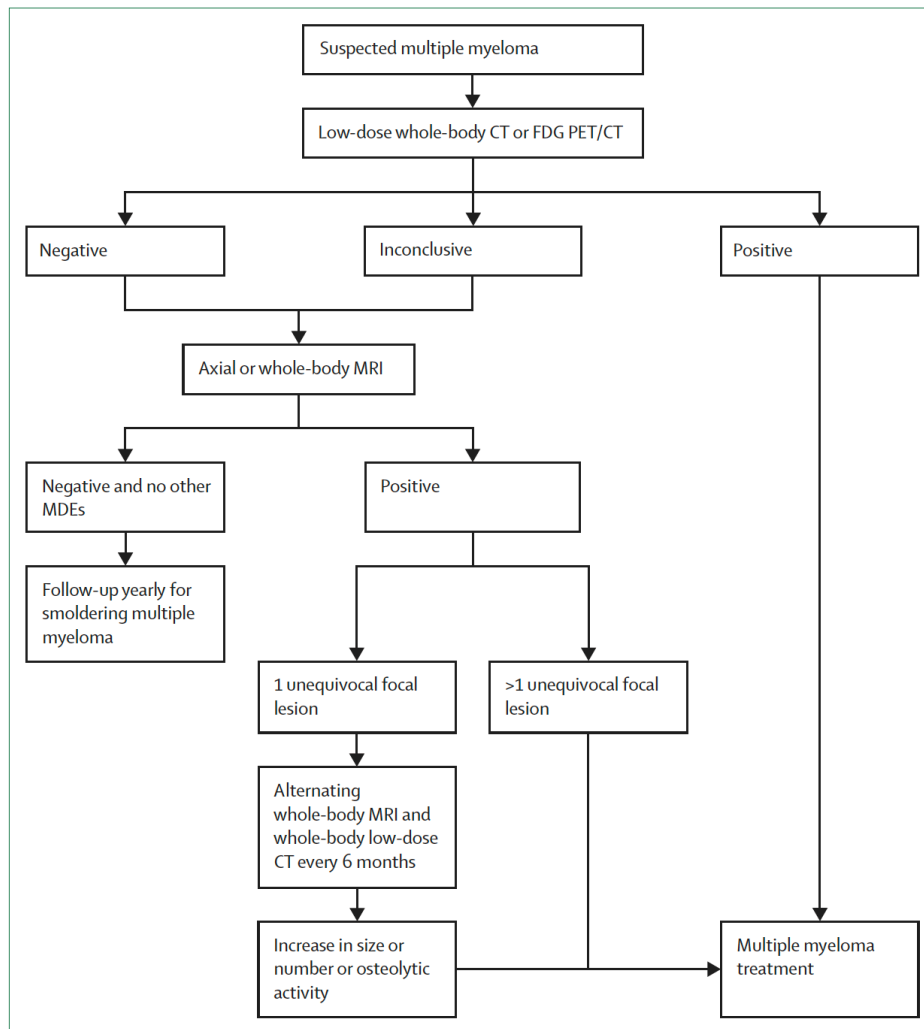


Figure 13 Algorithme décisionnel de l’IMWG dans le bilan initial du Myélome Multiple symptomatique (Hillengass, 2019)

2.2.5 Autres traceurs d’intérêt en TEP-TDM

Le 18-FDG présente des performances diagnostiques non optimales dans l’évaluation du MM. Sa sensibilité pourrait être limitée chez 11% des patients atteints de MM de novo qui présenteraient une absence de captation du radiotracer due à une sous-expression du gène de l’Hexokinase-2 (191). La haute captation cérébrale du 18-FDG limite également son utilisation pour l’évaluation des lésions osseuses du crâne et une atteinte ostéo-médullaire

diffuse peut être source de faux négatifs. Le 18-FDG est un traceur reflétant le métabolisme cellulaire, restant non spécifique du MM. L'évaluation d'autres radiotraceurs dépassant ces limitations présente donc un certain intérêt.

2.2.5.1 Traceurs dérivés de la Choline

La Choline est un précurseur de la synthèse des phospholipides membranaires (192). Elle peut être marquée au ^{11}C ou au ^{18}F . L'utilisation de ^{11}C -Choline est limitée du fait de la demi-vie courte du ^{11}C (20 min) nécessitant la présence d'un cyclotron sur place. La plus longue demi-vie du ^{18}F permet à la 18F-Choline d'être facilement distribuée aux différents centres de TEP-TDM. Le temps d'acquisition après injection est court, de l'ordre de 5 à 10 min. A la différence du 18-FDG une fixation intense est observée au sein du foie et du pancréas (193). A l'inverse le parenchyme cérébral hautement métabolique en 18-FDG ne présente pas de captation significative de la Choline à l'exception des plexus choroïdes et de la glande pinéale (193). La captation médullaire osseuse de la Choline est globalement similaire à celle du 18-FDG (193). L'absence de captation cérébrale offre la possibilité d'une meilleure analyse des lésions du crâne qu'en TEP-FDG. En revanche la haute captation hépatique peut potentiellement masquer la présence de lésions extra-médullaires hépatiques.

La captation de la Choline par les cellules de MM semble être liée à plusieurs mécanismes : le taux de réplication des plasmocytes clonaux tumoraux et donc de renouvellement membranaire ainsi que la lipogenèse des cellules tumorales plasmocytaires qui joue un rôle important pour la survie et la prolifération de ces cellules (194, 195).

Les études rétrospectives réalisées comparant la TEP-FDG à la TEP-TDM à la 18F-Choline (TEP-Choline) montrent que chez des patients atteints de MM déjà traités, et évalués en cours de traitement ou pour suspicion de rechute, la TEP-Choline permet de détecter jusqu'à 75% de FL de plus que la TEP-FDG (23, 24). Ces études étaient cependant réalisées sans standard de référence. L'étude de Cassou-Mounat et al. montre également que 1/21 patient était uniquement positif en TEP-Choline alors qu'aucun patient n'était positif uniquement sur la TEP-FDG (24). La majorité des FL présentent une plus forte captation de la Choline, avec un meilleur rapport signal/bruit obtenu sur la TEP-Choline en comparaison avec la TEP-FDG.

Cependant, des différences de captation de la Choline et du FDG existent entre les patients mais également entre les FL d'un même patient. Ainsi, certaines FL présenteront ainsi une

haute captation du FDG mais une faible captation de la Choline alors que d'autres présenteront un profil de captation inverse. La signification pronostique de tels aspects reste à explorer.

Actuellement les données concernant l'apport diagnostique de la Choline sont donc prometteuses mais restent peu nombreuses. On notera notamment l'absence de données concernant l'évaluation des patients au diagnostic initial, les cellules plasmocytaires pouvant présenter un profil de captation pré-thérapeutique différent de l'évaluation après traitement. L'absence de standard de référence ne permet également pas l'évaluation des performances diagnostiques. Des études prospectives incluant des patients avec MM de novo et comparant les performances diagnostiques de la TEP-FDG et de la TEP-Choline à un standard de référence sont donc nécessaires. La valeur pronostique de la TEP-Choline devra également être explorée.

L'apport de la Choline dans le MM a fait l'objet d'une revue de la littérature publiée dans *Cancers* (Article en Annexe) (196).

2.2.5.2 ¹¹C-Méthionine (MET)

La MET est un acide aminé marqué, dont le degré de captation reflète l'intensité de la synthèse protéique. Dans le MM, la MET est donc un marqueur de l'intense production d'immunoglobulines des plasmocytes tumoraux (197). Dans une étude de 78 patients atteints de plasmocytome (N=4), MM indolent (N=5) et MM symptomatique (N=69), Lapa et al. ont montré que la TEP-TDM à la ¹¹C-Méthionine (TEP-MET) permet la détection d'une atteinte osseuse chez 12 patients supplémentaires en comparaison à la TEP-FDG (198). La majorité des patients présentaient plus de FL détectées par la TEP-MET (44/78), alors que les examens étaient comparables chez 32/78 patients et que la TEP-FDG était supérieure chez 2/78 patients. La TEP-MET semble permettre également la détection d'un nombre plus important d'EMD. Ces résultats restent à pondérer dans les limites de l'absence de standard de référence (198).

La TEP-MET a également été comparée à la TEP-Choline chez 19 patients atteints de MM préalablement traités (199). La TEP-MET détectait plus de lésions que la TEP-Choline chez 8/19 patients. Un seul patient était positif uniquement sur la TEP-MET. Un meilleur rapport signal/bruit était observé avec l'utilisation de la TEP-MET (18,7 vs. 8,8 ; $P=0.0001$).

Bien que la TEP-MET semble être un traceur présentant d'excellente capacité diagnostique dans le MM, son utilisation reste limitée aux centres ayant un cyclotron sur site du fait de la faible demi-vie du ^{11}C .

2.2.5.3 Ligands du CXCR4

Le récepteur 4 à chémokine à motif C-X-C (CXCR4) est un facteur clé de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique de nombreux cancers. Il est également surexprimé par les cellules de MM (200).

La présence du CXCR4 peut être détectée in vivo par un ligand radiomarqué, le ^{68}Ga -Pentixafor (201). Ce traceur offre l'avantage contrairement au 18-FDG de ne pas présenter de captation cérébrale et contrairement à la Choline ou à la Méthionine de ne pas présenter de captation hépatique intense. La TEP-TDM au ^{18}Ga -Pentixafor semblerait apporter une meilleure détection de l'atteinte osseuse des patients atteints de MM avec, dans une étude prospective de 30 MM de novo, un taux de positivité de 93% vs. 53.3% avec la TEP-FDG ($P=0.0005$) (202). Cependant cette différence de positivité était essentiellement due à la détection fréquente d'une hyperfixation diffuse du ^{18}Ga -Pentixafor intéressant 15/30 patients contre seulement 5/30 patients en TEP-FDG. La différence de détection d'une atteinte focale n'était pas significative (12/30 vs. 9/30, $P=0.3$). On peut soulever la question de la spécificité de cet aspect diffus fréquemment observé en TEP-TDM au ^{18}Ga -Pentixafor, d'autant plus qu'il existait une corrélation faible entre le SUVmax et le taux de plasmocytes médullaires ($R=0.34$). L'absence de standard de référence dans cette étude ne permet pas de conclure.

Le ^{68}Ga -Pentixafor offre l'intérêt supplémentaire de réaliser une cartographie des lésions surexprimant le CXCR4 avant d'envisager un traitement de radiothérapie interne vectorisée par un second ligand du CXCR4, le Pentixather marqué au ^{177}Lu ou à l' ^{90}Y . Les premiers résultats publiés de cette approche théranostique sont encourageants (203, 204).

2.2.5.4 Anticorps radiomarqués

L'immuno-TEP permet d'établir une cartographie diagnostique précise et spécifique d'un antigène au sein d'un organisme vivant grâce au radiomarquage d'anticorps monoclonaux. Elle offre également l'avantage de pouvoir envisager dans un second temps une approche thérapeutique par couplage à des émetteurs α ou β^- (205).

Le cluster de différenciation CD38 est hautement exprimé par les cellules tumorales du MM. Le Daratumumab est le premier anticorps monoclonal humain dirigé contre le CD38 à des fins thérapeutiques. Utilisée en association avec d'autres traitements spécifiques du MM, le Daratumumab permet d'augmenter la profondeur et la durée de la réponse (106, 107). A des fins théranostiques, le Daratumumab peut être radiomarqué au ^{89}Zr ou au ^{64}Cu (206, 207). Des résultats prometteurs de l'imagerie diagnostique du CD38 ont été publiés dans des études pré-cliniques mais également plus récemment chez l'homme. L'immunoradiothérapie anti-CD38 par radiomarquage par émetteur β^- (^{90}Y) ou émetteurs α (^{223}Bi ou ^{212}Pb) a également fait l'objet de résultats pré-cliniques encourageants (208-210).

2.3 Radiomique en TEP-TDM

2.3.1 Définition

La Radiomique est une analyse computationnelle de l'image dont le but est l'extraction d'un grand nombre de paramètres quantitatifs sans hypothèse a priori, afin de mettre en évidence des modèles répondant à des problématiques cliniques d'ordre diagnostique ou pronostique (211, 212). Ces données d'imagerie médicale peuvent être associées à des données dites "omiques" apportant des informations concernant les gènes (génomique), les protéines (protéomique) ou tout autre donnée reflétant le processus physiopathologique étudié.

Les données apportées par la biopsie tumorale sont limitées car elles peuvent ne pas forcément rendre compte de l'hétérogénéité de l'ensemble de la tumeur. L'analyse radiomique permettrait donc de rendre compte de l'entière complexité d'une tumeur, représentant ainsi un nouveau phénotype pouvant être le reflet plus complet de l'expression génomique (213). L'interprétation médicale repose sur une analyse visuelle et semi-quantitative des images. L'utilisation d'outils quantitatifs objectifs et reproductibles permet de dépasser les limites de cette analyse.

2.3.2 Challenges et fondamentaux en Radiomique

Plusieurs étapes sont nécessaires pour l'extraction des paramètres radiomiques. Chaque étape est source de variabilité et une approche standardisée et reproductible est donc nécessaire.

2.3.2.1 Acquisition des images et pré-traitement

L'amélioration continue de la qualité de l'imagerie par TEP-TDM et l'hétérogénéité du parc de machines présentes dans le monde représente un important facteur de variabilité de la qualité des images, dépendant de la chaîne de détection, des paramètres d'acquisition ainsi que des protocoles de reconstruction employés. L'amélioration de la résolution spatiale induit par exemple une modification significative des SUV mesurés (214). La durée d'acquisition, la méthode de reconstruction et les filtres de post-reconstruction sont aussi des facteurs

pouvant faire varier les paramètres radiomiques de manière significative qui présenteront alors une distribution statistique différente (215-219). Une harmonisation des données inter-machines est donc une étape nécessaire afin d'éviter « l'effet machine ». En cas de données provenant de machines différentes, une première étape consiste à donc à uniformiser la résolution spatiale des images analysées (220, 221). Il s'agit d'opérer un ré-échantillonnage de la matrice de l'image de façon à uniformiser la taille des voxels dans les trois plans de l'espace à l'aide de techniques d'interpolation. En TEP-TDM cette opération est donc nécessaire aussi bien sur les données du provenant du TDM que sur les données provenant de la TEP. Si plusieurs machines sont utilisées, cette opération doit également s'accompagner d'une méthode d'harmonisation des datas *a posteriori*, s'appuyant sur la correction du facteur de confusion liée à l'effet machine en harmonisant les distributions statistiques des variables après extraction de ces dernières. A cet effet, la méthode Combat présente de bons résultats (222).

2.3.2.2 Segmentation

En TEP-TDM, il est recommandé de convertir l'intensité du signal mesurée au sein des voxels des images TEP en une mesure standardisée telle que le SUV. Une segmentation des lésions d'intérêt à analyser est ensuite réalisée. L'extraction de ces régions d'intérêt permet la génération de volumes d'intérêt. Il a été montré que les indices de texture variaient selon le type de segmentation employée (223). Toutes les images doivent donc être segmentées avec la même méthode, qui doit présenter une bonne reproductibilité. La méthode optimale de segmentation dépend beaucoup du type de tumeur analysée et de l'environnement de la tumeur comme la présence de structures physiologiques hypermétaboliques pouvant gêner certaines méthodes automatisées (224). Il a été montré qu'une segmentation selon un seuil de 40% du SUVmax de cancers non à petites cellules apportait la plus importante reproductibilité inter-observateur et la meilleure corrélation des caractéristiques radiomiques avec la survie des patients (225). La méthode FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian) a montré également son intérêt dans les limites d'une étude basée sur des simulations sur fantômes (226).

2.3.2.3 Discrétisation

Afin de calculer les indices de textures, chaque volume d'intérêt doit être ré-échantillonné en niveaux de gris. Deux méthodes de ré-échantillonnage existent. Le ré-échantillonnage relatif consiste à discrétiser, en un nombre fixe D de niveaux de gris (ou nombre de bins), les valeurs de SUV comprises entre le SUV_{min} et le SUV_{max} du volume d'intérêt selon la formule suivante (223, 227) :

$$Rr(i) = D \times \frac{SUV(i) - SUV_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}}$$

$Rr(i)$ est l'intensité après ré-échantillonnage ; $SUV(i)$ est la valeur de SUV d'origine ; D est le nombre de valeur discrètes ou de niveaux de gris aussi appelées bins.

En TEP-TDM on considère qu'un nombre de bins compris entre 32 et 64 est le plus adapté (223, 228). Avec le ré-échantillonnage relatif les valeurs de SUV_{min} et SUV_{max} varient donc selon le volume analysé. La taille des bins est donc différente pour chaque volume d'intérêt. Le ré-échantillonnage absolu, consiste à discrétiser les valeurs de SUV en utilisant deux bornes fixes ainsi qu'une taille de bin fixe. La méthode de ré-échantillonnage absolue est rapportée comme étant la plus adaptée à l'analyse radiomique TEP-TDM (229). Elle se formalise ainsi :

$$AD(i) = D \times \frac{SUV(i) - a}{b - a}$$

$AD(i)$ est l'intensité après ré-échantillonnage ; (a, b) sont les bornes minimale et maximale fixes de valeurs de SUV choisies. Les bornes choisies doivent comprendre l'ensemble des valeurs de SUV observées dans la cohorte étudiée (230). Une discrétisation absolue utilisant une taille de bin de 0,3 unité de SUV conduisant à l'utilisation de 64 valeurs discrètes entre un SUV de 0 et 20 est la méthode la plus adaptée et celle que nous employons dans ce travail de thèse (231, 232).

2.3.3 Caractéristiques étudiées en analyse radiomique des images de TEP

Afin de favoriser une bonne reproductibilité des résultats entre les centres, les caractéristiques étudiées doivent répondre à des définitions non ambiguës. Pour cela, une

liste de formules validée par un comité de validation international, l'Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI), a été proposée à des fins d'harmonisation (233).

2.3.3.1 Paramètres de 1^{er} ordre

2.3.3.1.1 Valeurs dérivées du SUV

Plusieurs caractéristiques dérivées de la mesure du SUV au sein du volume d'intérêt peuvent être extraites :

- SUVmax : intensité maximale de SUV retrouvée au sein des voxels analysés
- SUVmin : intensité minimale de SUV retrouvée au sein des voxels analysés
- SUVmoyen : moyenne des SUV des voxels du volume d'intérêt
- SUVpeak : moyenne maximale des SUV dans un volume de 1cc
- TLG : produit du SUVmoyen et du volume tumoral métabolique

2.3.3.1.2 Valeurs dérivées de l'histogramme de fréquence des intensités

Ces paramètres dérivent de l'histogramme représentant le nombre de voxels en fonction du SUV ou de l'intensité mesurée. Ces histogrammes rendent compte de la distribution statistique de l'intensité des voxels au sein du volume d'intérêt. La forme de l'histogramme représente le degré d'homogénéité des SUV au sein du volume d'intérêt. Ainsi, l'histogramme d'une image homogène sera distribué sur une plage étroite de valeurs d'intensité alors qu'une image hétérogène sera représentée comme une image à large plage d'intensité. Les paramètres de 1^{er} ordre ne permettent pas de rendre compte de la distribution spatiale des voxels.

Les paramètres de 1^{er} ordre les plus couramment utilisés sont résumés dans la *Figure 14*.

Paramètre de 1 ^{er} ordre	Formule mathématique
Variance	$\sigma^2 = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^2$
Coefficient d'asymétrie ou Skewness	$S = \frac{\mu_3}{\sigma^3} = \frac{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^2} \right)^3}$
Coefficient d'aplatissement ou Kurtosis	$K = \frac{\mu_4}{\sigma^4} = \frac{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^4}{\left(\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^2 \right)^2}$
Énergie	$E = \sum_{i=1}^{N_p} [\mathbf{X}(i)]^2$
Entropie	$H = -\sum_{i=1}^{N_g} p(i) \log_2(p(i) + \epsilon)$

Où X est un groupe de N_p voxels inclus dans le volume d'intérêt
P(i) est l'histogramme de 1^{er} ordre avec N_g valeurs discrètes d'intensité
p(i) est l'histogramme normalisé de 1^{er} ordre et est égal à $\frac{\mathbf{P}(i)}{N_p}$
 ϵ est une constante

Figure 14 Principaux paramètres radiomiques de 1er ordre

2.3.3.2 Paramètres de second ordre et d'ordre supérieur

Les paramètres de second ordre et d'ordre supérieur, permettent de fournir une représentation numérique de la distribution spatiale des voxels, rendant compte de leurs rapports les uns par rapport aux autres. Ces indices sont dits de texture car ils permettent au mieux de refléter l'hétérogénéité d'une image. Les indices de textures peuvent être calculés en 2D, mais la plupart des études en oncologie utilisent un calcul opéré en 3D afin de mieux refléter l'hétérogénéité globale d'une tumeur. Quatre matrices sont couramment utilisées pour calculer les indices de texture :

- La matrice de cooccurrence de niveaux de gris (Gray-Level Co-occurrence Matrix, GLCM), définie par Haralick en 1973 (234), reflète la probabilité d'observer une paire de valeurs parmi les voxels, pour une distance et une direction données (13 directions pour une analyse 3D) ;
- La matrice de longueurs de plages homogènes (235) (Gray-Level Run Length Matrix, GLRM) mesure le nombre consécutif de voxels avec une même valeur pour une direction donnée et pour toutes les valeurs possibles de voxels ;
- La matrice de longueurs de zones homogènes (236) (Gray-Level Size Zone Matrix, GLSZM) mesure le nombre de voxels voisins ayant la même valeur, pour toute valeur possible de voxel ;
- La matrice de différence de niveaux de gris de voisinage (237) (Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix, NGTDM) mesure la différence de valeur entre des voxels voisins.
- La matrice dépendante des niveaux de gris (Gray Level Dependence Matrix, GLDM) mesure la dépendance entre un voxel central et ses voisins à une distance déterminée, en fonction de l'appartenance à une différence de niveaux de gris pré-définie (238).

Les indices de texture d'ordre supérieur au 2nd ordre peuvent être générés par l'utilisation de filtres de Law, tels que les transformations gaussiennes ou laplaciennes (239) qui permettent de révéler les contours de l'image ou encore la décomposition en ondelettes permettant de mettre en évidence des transitions abruptes au sein du spectre de fréquence des intensités (240).

2.3.3.3 Paramètres de formes

Ces paramètres décrivent les propriétés géométriques des volumes d'intérêt telles que leur diamètre, surface, volume, sphéricité ou compacité. Ils ne sont pas utilisés dans ce travail de thèse étant donné le caractère uniforme de l'ensemble des volumes d'intérêt étudiés.

2.3.4 Apports de la radiomique en oncologie nucléaire

Le décodage du phénotype tumoral peut être envisagé avec l'analyse radiomique des données d'imagerie, ce qui peut permettre alors une classification pronostique basée sur

l'hétérogénéité tumorale (18). Il a été notamment montré une corrélation entre les données génomiques et l'aspect en imagerie.

L'approche radiogénomique en TEP a principalement été évaluée dans le cancer non à petites cellules. Plusieurs études ont ainsi montré le caractère prédictif de certains paramètres radiomiques dérivés de la TEP pour le diagnostic de la mutation de l'EGFR. D'autres études ont montré un intérêt pour le diagnostic histologique dans le cancer du poumon avec distinction entre adénocarcinome ou carcinome épidermoïde pulmonaire ou dans le cancer du sein avec le diagnostic des triple négatifs (241).

Les données radiomiques TEP peuvent également permettre de prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante comme cela a été montré dans le cancer du sein ou de l'œsophage (242-244).

De nombreuses études ont également montré l'apport de la radiomique en TEP pour l'évaluation pronostique des cancers pulmonaires (19, 245-248), ORL (249-252), gastriques (253) ou des lymphomes (254, 255).

La radiomique peut également être utilisée à des fins diagnostiques afin d'améliorer le staging tumoral comme cela a pu être montré dans le cancer de l'œsophage (20). Dans les maladies hématologiques l'apport de la radiomique en TEP dans le staging semble être intéressante pour le diagnostic des atteintes ostéo-médullaires diffuses qui est souvent difficilement appréciable qualitativement. Ainsi l'étude d'Aide et al. a retrouvé chez 82 patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules que l'indice de 1^{er} ordre Skewness était le meilleur paramètre pour prédire une atteinte ostéo-médullaire diffuse avec une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 81,7% (la biopsie ostéo-médullaire étant le standard de référence) ; cet indice permet de dépasser les performances de l'évaluation visuelle (21).

Une autre étude a également montré l'apport d'une analyse radiomique couplée aux techniques de machine-learning pour le diagnostic d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse chez 41 patients présentant une suspicion de rechute de leucémie aiguë (256). La signature radiomique individualisée dans cette étude a permis le diagnostic d'atteinte ostéo-médullaire diffuse avec une exactitude de 88,6% dans la cohorte d'entraînement et de 83,3% dans une validation sur échantillon indépendant (256).

Des travaux ont également montré l'intérêt de l'utilisation de la radiomique en TEP-FDG à des fins pronostiques dans le MM (257, 258).

2.3.5 Considérations statistiques

L'analyse radiomique de l'image permet d'extraire un nombre considérable de variables. Dans un objectif de diagnostic, plusieurs approches statistiques univariées peuvent être utilisées afin de déterminer les variables quantitatives les plus discriminantes. Une comparaison des moyennes par tests paramétriques (Student) ou non paramétriques (Kruskal Wallis) peut être utilisée en fonction de la distribution statistique de la variable étudiée. Une approche complémentaire par évaluation modélisation de la courbe ROC permet de déterminer un seuil optimal permettant de différencier les vrais positifs des faux positifs. L'évaluation de l'aire sous la courbe (AUC) permet de quantifier les performances statistiques de ce cut-off.

Cependant, l'utilisation itérative de méthodes statistiques univariées conduit irrémédiablement à une augmentation du risque de « fausses découvertes » par une majoration de l'erreur statistique de type I. L'étude de Chalkidou et al montre ainsi parmi 15 articles identifiés utilisant les caractéristiques de textures en TEP et TDM une probabilité moyenne d'erreur de type I de 76% (259).

Plusieurs solutions existent afin de pallier des résultats biaisés sur la base d'erreurs statistiques. Des corrections statistiques par la méthode de Benjamini-Hochberg permettent de corriger le degré de significativité d'un test univarié en fonction du nombre de tests réalisés (260). Un taux d'évènement de 10 à 15 observations par caractéristique testée est également recommandé (259). Enfin l'utilisation d'une cohorte de validation externe est également préconisée (259).

Les analyses statistiques conventionnelles sont cependant limitées par leur objectif primaire qui est l'inférence statistique, décrivant la relation entre plusieurs variables. L'utilisation de telles méthodes est moins adaptée à la prédiction diagnostique. C'est en revanche le but des méthodes d'IA d'apprentissage par notamment par machine-learning, qui permettent de modéliser la fonction représentant les données permettant d'obtenir la meilleure prédiction. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ces méthodes pour exploiter les données issues de l'analyse radiomique. Ces méthodes sont détaillées au chapitre suivant.

2.4 Intelligence artificielle en imagerie médicale

2.4.1 Définitions

2.4.1.1 Intelligence artificielle (IA)

Le terme d'IA a été pour la première fois décrit en 1955 et désigne au sens large les algorithmes informatiques capables d'accomplir des tâches associées normalement à l'intelligence humaine comme l'apprentissage ou la résolution de problèmes (261). A partir de 2015, l'émergence de l'IA dans l'imagerie médicale s'est accélérée depuis la mise en évidence d'algorithmes ayant un taux d'erreur de reconnaissance visuelle inférieure à celui de l'humain (262).

2.4.1.2 Machine Learning

Le Machine learning (ML) est un sous-type d'IA dont la particularité est de pouvoir analyser des données à l'aide d'algorithmes non explicitement programmés (263). Plus concrètement, si un algorithme de ML est confronté à un jeu de données d'entraînement (exemple : des images de tumeurs) ainsi qu'à un savoir associé à ce jeu de données (dans notre exemple, tumeur bénigne ou maligne), alors l'algorithme peut apprendre à partir de ce jeu d'entraînement et appliquer ce qu'il a appris pour faire une prédiction sur une nouvelle donnée (ici, si une nouvelle image représente une tumeur maligne ou bénigne). Si l'algorithme parvient à optimiser ses propres paramètres de sorte que ses performances s'améliorent, c'est-à-dire qu'il parvient à diagnostiquer correctement la majorité des cas, alors il est considéré que l'algorithme apprend.

La majorité des algorithmes de ML sont des techniques d'« apprentissage supervisé » : chaque caractéristique du jeu de donnée d'entraînement (données d'entrée) est associée à une catégorie ou une valeur (donnée de sortie). L'ensemble de ces données est fourni à l'algorithme. L'algorithme de ML établit un modèle en fonction des données d'entrée de façon à prédire les données de sortie. On parle d'algorithme de classification ou « classifieur » si la variable de sortie à prédire est discrète alors qu'on parle d'algorithme ou fonction de régression si la variable de sortie à prédire est continue.

2.4.1.3 Representation Learning

Les algorithmes de Representation Learning sont un sous-type de ML. Dans ce sous-type, l'apprentissage est dit « non supervisé ». L'algorithme apprend à distinguer des aspects qui sont plus fréquents que d'autres au sein du jeu de data d'entrée sans connaître les données de sortie. On peut citer comme exemple les méthodes de clustering comme la méthode des k moyennes (264) ou la méthode du regroupement hiérarchique (265).

2.4.1.4 Deep Learning

Le Deep Learning correspond à un sous-type de Representation Learning. Il repose sur de multiples couches de traitement dont le but est d'apprendre une représentation des données au travers de multiples niveaux d'abstraction (266). Les différentes couches de ces algorithmes sont utilisées pour détecter au sein d'une structure hiérarchisée des caractéristiques allant du simple (lignes, bords, intensité) au plus complexe (formes, lésions, organes) (267).

2.4.2 Grands principes de l'analyse par machine-learning

2.4.2.1 Sélection des variables d'intérêt

Il est fréquent qu'un très grand nombre de variables par observation soit analysé lors des problèmes résolus par ML. Cependant utiliser toutes ces variables peut ne pas être la meilleure approche. Les variables qui sont en effet très éloignées de la prédiction finale de l'algorithme peuvent affecter le processus d'apprentissage en diminuant l'effet des variables importantes. De plus, les variables fortement corrélées à d'autres variables du modèle n'apportent pas d'information supplémentaire et biaisent le résultat. Enfin, une analyse avec un nombre restreint de variables permet d'accroître la rapidité de traitement de l'algorithme. La première étape dans la sélection de variables est la sélection par le jugement de l'expert du problème à résoudre. Ceci est notamment important lors de l'étape du recueil de données qui peut être chronophage. Cependant, une attention toute particulière est requise afin de ne pas éliminer de variables potentiellement importantes, ce qui n'est pas toujours évident. Plusieurs techniques de réduction de dimensions de l'espace vectoriel existent.

La première grande catégorie est celle des techniques de sélection. De simples techniques d'élimination manuelle des variables à haute corrélation peuvent être opérées après analyse de la magnitude de corrélation par méthode de Spearman ou Pearson. D'autres techniques de sélection des variables par filtrage sélectionnent les variables en se basant sur des scores d'analyse univariée obtenus par analyse du chi-2, de l'information mutuelle ou du gain d'information. Enfin, les techniques appelées « wrappers » sont plus lourdes en termes de calculs. Ces techniques utilisent l'algorithme d'apprentissage et procèdent à une sélection antérograde ou rétrograde. Dans la sélection antérograde ou ascendante, la recherche est débutée sans variable. A chaque étape, une variable est ajoutée au sein du modèle et l'importance de l'erreur de l'algorithme est mesurée. La variable qui diminuera le plus l'erreur de l'algorithme par la suite sera sélectionnée au sein du modèle. Puis, chaque variable continuera d'être intégrée au modèle selon le même principe jusqu'à ce qu'aucune amélioration ne puisse être obtenue. La sélection rétrograde ou descendante part d'un jeu complet de variables. Chaque étape consistant à éliminer les variables qui causent le moins d'augmentation de l'erreur.

Les secondes grandes techniques de réduction de dimensions sont les techniques d'extraction de variables qui comprennent notamment l'analyse en composantes principales (PCA). L'objectif de la PCA est d'identifier les directions (axes principaux ou composantes principales) le long desquelles la variance des données est maximale. Ces nouvelles directions correspondent à une combinaison linéaire de variables d'origine.

2.4.2.2 Organisation des données

Afin d'estimer les performances d'un algorithme, les données sont habituellement divisées en trois parties. Le set d'entraînement contient en général près de 70% des données et permet d'entraîner le modèle. L'autre partie des données est généralement divisée en set de validation et set de test. Le set de validation est utilisé après entraînement et sert à ajuster les hyperparamètres de l'algorithme. Une fois l'algorithme validé, le set de test est ensuite utilisé pour l'évaluation finale des performances de l'algorithme et donc évaluer son degré de généralisation.

2.4.2.3 Généralisation du modèle

Pour une bonne généralisation, la complexité du modèle doit être adaptée à la complexité de la fonction sous-jacente aux données analysées. Si le modèle choisi est trop simple, alors il sera sous-ajusté à la fonction avec un biais important, on parle d'« underfitting ». Le modèle n'apportera pas de bons résultats aussi bien durant l'entraînement que pour l'évaluation de nouvelles données. A l'inverse, si le modèle choisi est trop complexe, le risque est d'être sur-ajusté à la fonction observée avec une forte variance. On parle alors d'« overfitting ». Dans ce cas-là, l'algorithme obtiendra de très bons résultats lors de l'entraînement mais présentera une faible généralisation.

Certaines techniques permettent de limiter le risque d'overfitting : la randomisation couplée à la cross-validation. Il s'agit de diviser aléatoirement le set d'entraînements en K parties. K-1 parties sont utilisées pour l'entraînement et la partie restante pour le set de validation. La procédure est répétée pour toutes les combinaisons possibles de K, avec en général au moins 100 itérations.

2.4.2.4 Évaluation des performances métriques employées

L'estimation des performances d'un algorithme de classification fait appel à plusieurs métriques. La précision et le rappel (ou « recall ») sont les deux métriques les plus utilisées.

La précision correspond à la valeur prédictive positive alors que le rappel est le terme employé pour la sensibilité. Un indice couramment utilisé et résumant ces deux métriques est le score F1. Il se formalise ainsi : $F1 = \frac{2 \times \text{Precision} \times \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}}$.

Enfin l'analyse par courbe de la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) permet de rendre compte de l'exactitude diagnostique en fonction du seuil de discrimination utilisé. Le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) est utilisé pour comparer plus facilement les performances de l'algorithme.

2.4.3 Algorithmes principaux de Machine Learning

2.4.3.1 Régression logistique

La régression logistique est un modèle de régression binomiale (la sortie Y ne peut prendre que deux valeurs possibles, 0 ou 1) (268). Elle s'applique donc tout à fait aux tâches de classification binaire. Si je considère $X^{(i)}$ une observation de mon jeu de données

d'entraînement, ce vecteur contient plusieurs variables prédictives x_1, x_2, \dots, x_n . Chaque variable x_i est assortie d'un coefficient β_i dans l'équation :

$S(X_i) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$ où β_0 est une constante nommée le biais.

Soit $P(1)$ la probabilité que $Y=1$; $P(0)$ la probabilité que $Y=0$ et $P(1|X)$ la probabilité que $Y=1$ sachant X .

Ainsi, le ratio entre $P(1|X)$ et $P(0|X)$ peut s'écrire $P(1|X) / (1 - P(1|X))$.

Il en découle que nous cherchons les valeurs de β_i telles que :

$$\ln(P(1|X)/(1 - P(1|X))) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n.$$

Lors de l'entraînement, l'algorithme de régression logistique va donc trouver les meilleurs coefficients β pour minimiser l'erreur entre la prédiction de Y et la vraie valeur de Y .

2.4.3.2 Algorithme des K plus proches voisins (K-nearest Neighbors)

L'algorithme des K plus proches voisins (KNN) (269) considère chaque vecteur d'entrée associé à un vecteur de sortie. Lorsque l'algorithme doit classifier un nouveau vecteur d'entrée x , la méthode des K plus proches voisins considère les K échantillons d'apprentissage dont l'entrée est la plus proche du nouveau vecteur d'entrée, selon une distance à définir. La fonction de similarité, qui détermine de combien le vecteur x est proche des vecteurs d'apprentissage, peut être par exemple la distance euclidienne entre les valeurs de chaque vecteur. Cela nécessite une normalisation des données avant analyse par l'algorithme.

2.4.3.3 Classification naïve Bayésienne

Le théorème de Bayes énonce des probabilités conditionnelles : étant donné deux événements A et B , on peut déterminer la probabilité de A sachant B (soit A dans les conditions de B) si l'on connaît les probabilités de A , de B et de B sachant A (270).

Un classifieur bayésien naïf suppose que chaque caractéristique étudiée est indépendante. Bien que la présomption d'indépendance s'applique peu aux données réelles, les classifieurs naïfs Bayésiens obtiennent de bons résultats dans un grand nombre de problèmes. L'utilisation de tels algorithmes peut être adaptée à l'analyse d'un jeu de données limité, la présomption d'indépendance permettant de réduire le nombre de paramètres à estimer du modèle (271).

2.4.3.4 Machines à vecteurs de support (Support Vector Machines)

Les algorithmes de machines à vecteurs de support (Support Vector Machine ou SVM), ou séparateurs à vastes marges, cherchent à séparer l'espace vectoriel dans lequel il est possible qu'il existe une séparation linéaire. Dans l'espace vectoriel de haute dimension, chaque vecteur, considéré comme un point, est donc réparti de part et d'autre d'une frontière de séparation ou frontière de décision (272).

La marge maximale de part et d'autre de cette frontière correspond à la distance entre la frontière de séparation et les points les plus proches de part et d'autre de la frontière. Ces points sont appelés « vecteurs de support ». En pratique, il n'est souvent pas possible de séparer complètement les données d'entraînement, certaines se retrouvant soit du mauvais côté de la frontière de séparation soit au sein des marges. Un paramètre de complexité, nommé C , permet de contrôler la largeur des marges afin d'optimiser les résultats de l'algorithme (271).

2.4.3.5 Arbres décisionnels et forêts aléatoires

Les arbres décisionnels ont l'avantage de présenter un processus de classification plus compréhensible pour l'humain fonctionnant sur le principe « si, alors ».

Le principe est le suivant : pour chaque composante du vecteur, un seuil décisionnel est déterminé (273). A chaque nœud décisionnel de l'arbre est utilisée une des composantes du vecteur permettant de diviser le nœud en deux branches selon la décision binaire prise. Sont définis à l'avance la profondeur maximale de l'arbre (i.e. le nombre maximal de nœuds) et le nombre de caractéristiques utilisables. Le processus est répété jusqu'à atteinte d'une feuille (leaf node), qui est la classification finale (1 ou 0) de mon observation ou vecteur. A chaque division de nœud, la justesse de classification est évaluée par la mesure de l'impureté. Une division est pure si dans une branche toutes les instances (ou vecteurs) appartiennent à la même classe. Lors de l'entraînement sur un jeu de données, un arbre décisionnel va donc chercher à minimiser son impureté.

Les forêts aléatoires (274, 275) sont une méthode d'apprentissage ensembliste où plus d'1 arbre décisionnel est construit. Chaque arbre décisionnel émet un vote quant à la classe de l'instance analysée. Le vote majoritaire permet de définir la classification finale de l'instance.

2.4.4 Applications en imagerie médicale

2.4.4.1 Traitement de l'image

Plusieurs applications sont possibles afin d'optimiser les examens d'imagerie médicale. Une étude a ainsi montré la possibilité de réduire la durée d'acquisition des séquences de diffusion en IRM à l'aide d'algorithmes de Deep Learning (276).

L'IA peut être utilisée pour la synthèse d'images intermodalité avec par exemple la génération d'images de TDM à partir d'images IRM à l'aide d'un algorithme de Deep Learning (277).

L'IA peut aussi être utilisée à des fins de réductions de dose. Une étude a ainsi montré l'apport des algorithmes de réseaux neuronaux pour la réduction de bruit de l'image lors d'acquisitions de TDM faible dose, avec obtention d'une qualité similaire à une TDM pleine dose (278). Une autre application possible du Deep Learning est le recalage d'images notamment dans le cadre de l'imagerie hybride avec la TEP-TDM (279).

2.4.4.2 Segmentation

Plusieurs études ont montré l'intérêt de techniques d'IA pour la segmentation en imagerie médicale.

Ainsi, une étude a montré une exactitude de 96,8% de réseaux convolutionnels neuronaux pour la segmentation du tissu adipeux en TDM, importante donnée pour l'évaluation du pronostic médical chez les patients atteints de cancer (280).

La segmentation d'organes peut également être réalisée en TDM (281) ou en IRM avec l'utilité de techniques de Deep Learning pour la segmentation anatomique du cerveau (282). La segmentation automatique de tumeurs pour le suivi volumique ou l'extraction de données d'hétérogénéité tumorale est aussi un enjeu important des techniques d'IA (283, 284).

2.4.4.3 Détection

Les algorithmes d'IA peuvent aussi être une aide à la détection des lésions d'intérêt.

Ainsi plusieurs études ont montré un intérêt pour la détection de nodules pulmonaire en TDM (285, 286) ou en TEP-TDM (287).

D'autres travaux ont montré également un intérêt du Deep Learning pour la détection automatique des localisations secondaires de cancer prostatiques en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-PSMA (288).

2.4.4.4 Diagnostic

L'analyse radiomique de l'hétérogénéité tumorale à partir des données d'imagerie peut générer un très grand nombre de données. Les algorithmes de ML ont ainsi leur place pour identifier des aspects diagnostiques au sein d'un important jeu de données. Ainsi l'analyse Radiomics couplée au ML a montré son intérêt pour la caractérisation du caractère néoplasique des nodules pulmonaires en TDM (289), des lésions mammaires en IRM (290) ou encore des lésions osseuses en ^{18}F -NaF PET/CT (291).

2.4.4.5 Pronostic

Les techniques d'IA appliquées à l'analyse radiomique permettraient de décrypter des aspects d'imagerie tumorale à caractère pronostique aussi bien sur l'imagerie morphologique que sur l'imagerie fonctionnelle par TEP-TDM par exemple. En outre, elles offrent également la possibilité de combiner les données radiomiques provenant de multiples modalités d'imagerie à celles de la biologie ou de la génomique, dans le but d'aboutir à une prise en charge personnalisée au pronostic individuel (18).

OBJECTIFS

Les techniques actuelles d'imagerie du MM que sont l'IRM et la TEP-FDG montrent leur complémentarité dans l'évaluation diagnostique et pronostique de la maladie. Chacune de ces deux techniques présentent des points forts mais aussi des points faibles dans cette indication.

L'IRM est la technique de référence pour le diagnostic d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse (113). Elle manque cependant de sensibilité pour la détection des FL des os longs et du gril costal (5). Au diagnostic, la littérature ne montre pas de différence entre l'IRM conventionnelle et la TEP-FDG pour la détection d'une atteinte osseuse (13). Cependant l'IRM conventionnelle présentait un champ d'exploration plus restreint que la TEP-FDG, centré sur le rachis et le bassin (6, 13, 177). La diffusion en IRM est de plus en plus utilisée dans le bilan du MM. Elle permet une imagerie corps-entier et une quantification du signal qui pourrait apporter un gain de sensibilité dans la détection des FL (159).

Cependant, nous manquons actuellement de données dans la littérature évaluant l'apport de la DW-MRI en comparaison avec la TEP-FDG dans l'évaluation de la charge tumorale au diagnostic du MM.

Le diagnostic d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse en TEP-FDG est difficile car basé sur une évaluation visuelle, en l'absence de critères semi-quantitatifs clairement établis actuellement. La radiomique permet une quantification fine de l'hétérogénéité tumorale et a montré son intérêt pour le diagnostic en TEP-FDG des atteintes ostéo-médullaires diffuses dans certaines pathologies onco-hématologiques (21, 256). Cette technique pourrait être utilisée dans le MM afin d'améliorer le diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse en TEP-FDG.

Au diagnostic, les limites de la TEP-FDG comprennent d'une part le diagnostic des lésions du crâne, en raison d'une intense captation du 18-FDG par le parenchyme cérébral et d'autre part, une faible captation du 18-FDG en raison d'une mutation de l'hexokinase-2 des plasmocytes tumoraux dans environ 10% des MM (168, 191). La FCH est un radiotracteur TEP qui pourrait permettre un gain de sensibilité avec 70% de FL supplémentaires détectées en TEP-Choline (24). Cependant sa comparaison à la TEP-FDG n'a été réalisée qu'au sein de petites études rétrospectives, chez des MM déjà traités et en l'absence de standard de référence.

Si la TEP-FDG présente de bonnes performances pour l'évaluation de la réponse au traitement de première ligne, l'IRM conventionnelle ne montre pas d'intérêt, limitée par une faible spécificité (12, 13). Les techniques de diffusion en IRM pourraient apporter un gain de

spécificité. Si cette technique est de plus en plus employée pour l'évaluation de la réponse thérapeutique du MM, aucune étude n'a cependant évalué sa valeurs pronostique.

L'objectif général de ce travail a été d'évaluer les performances de ces nouvelles approches lors du diagnostic initial et de l'évaluation thérapeutique du MM.

Dans la première partie de ce travail, nous avons comparé la détection de la charge tumorale par TEP-FDG et DW-MRI au diagnostic initial du MM de novo.

En seconde partie, nous avons élaboré par IA un modèle radiomique visant à améliorer le diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse en TEP-FDG.

En troisième partie, nous avons comparé les valeurs pronostiques de la TEP-FDG et de la DW-MRI lors de deux temps de l'évaluation thérapeutique du MM (pré-greffe, post-consolidation).

Enfin, en dernière partie de ce travail, nous avons initié une étude comparant les performances diagnostiques de la TEP-Choline et de la TEP-FDG lors du diagnostic initial du MM, en utilisant la DW-MRI comme standard de référence.

RESULTATS

4.1 Comparaison de la TEP-TDM au 18-FDG (TEP-FDG) et de l'IRM de diffusion corps-entier (DW-MRI) dans le bilan d'extension du myélome multiple de novo

4.1.1 Introduction

Des travaux prospectifs de référence ont comparé la TEP-FDG et l'IRM conventionnelle dans le bilan initial de l'atteinte osseuse du MM de novo (12, 13, 167). Ces études ont montré qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux modalités d'imagerie pour la détection de l'existence d'une atteinte osseuse chez les patients atteints de MM. Cependant ces études comparaient pour la majorité deux techniques avec des champs d'acquisition différents, la TEP-FDG étant réalisée corps-entier et l'IRM sur le rachis et le bassin. La comparaison aux RS nous a également montré que la TEP-FDG est limitée pour le diagnostic des lésions du crâne et que l'IRM peut être mise en défaut pour l'analyse du gril costal ou des os longs (5). Une comparaison directe de la détectabilité des lésions osseuses par région squelettique semble donc nécessaire afin de rendre compte de la spécificité et de l'éventuelle complémentarité de chacune de ces modalités d'imagerie. Les nouvelles techniques d'imagerie de diffusion en IRM permettent une analyse détaillée en coupe axiale corps-entier et apportent une information quantifiable supplémentaire pouvant potentiellement améliorer la certitude du diagnostic de l'atteinte osseuse focale. Au vu de ces avancées technologiques, il apparaît donc important de réévaluer la place de la TEP-FDG vis-à-vis de la DW-MRI dans le bilan diagnostique initial de l'atteinte osseuse du MM.

Les études antérieures nous ont également montré que si l'IRM est le gold standard pour le diagnostic des atteintes diffuses, le diagnostic de ces atteintes en TEP-FDG semble être plus difficile (6, 113, 177, 178). L'absence de critères diagnostiques consensuels en TEP-FDG est également un frein potentiel à l'obtention de performances optimales pour le diagnostic de cette atteinte. Il y a donc nécessité d'évaluer les performances de la TEP-FDG pour le diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse, et ce, au vu des différents critères existants dans la littérature, afin de déterminer quel est le meilleur de ces critères.

L'objectif général de l'article 1 était de comparer l'évaluation de la charge tumorale du MM par la TEP-FDG et la DW-MRI. Cette étude a nécessité la mise en place d'un protocole prospectif monocentrique au CHU de Bordeaux, autorisée par le comité de protection des personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer III et déclarée à la CNIL, avec assurance contractée par le CHU de Bordeaux. La TEP-FDG et la DW-MRI étaient donc réalisées de manière appariée chez des patients atteints de MM de novo.

L'objectif primaire était de comparer ces deux modalités d'imagerie pour :

- le diagnostic de l'existence d'une atteinte osseuse

Pour cela le caractère « positif » ou « négatif » de chaque examen était comparé patient par patient.

- l'évaluation de la charge tumorale osseuse

Pour cela le nombre total de FL dans le squelette était mesuré et comparé. La comparaison du nombre de FL détectées selon la région squelettique analysée était également effectuée. L'article correspondant à ce premier travail est reproduit dans les pages ci-après et sera suivi de quelques lignes de conclusions.

Les objectifs secondaires étaient :

- 1) l'évaluation de la concordance de ces deux modalités d'imagerie pour la détection d'une atteinte osseuse selon la zone squelettique analysée
- 2) l'évaluation des performances de la TEP-FDG pour le diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse

Pour cela nous avons testé les performances diagnostiques de différents critères utilisés en TEP-FDG dans la littérature, l'IRM conventionnelle étant utilisé comme standard de référence.



Prospective comparison of 18-FDG PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI in the assessment of multiple myeloma

Charles Mesguich^{1,2} · Cyrille Hulin³ · Valerie Latrabe⁴ · Axelle Lascaux³ · Laurence Bordenave¹ · Elif Hindié¹ · Gerald Marit²

Received: 28 January 2020 / Accepted: 7 September 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography (¹⁸F-FDG PET-CT) are standard procedures for staging multiple myeloma (MM). Diffusion-weighted sequences applied to whole-body MRI (WB-DWI) improve its sensitivity. We compared the number of MM bone focal lesions (FLs) detected by ¹⁸F-FDG PET-CT and WB-DWI and evaluated the diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET-CT for diffuse infiltration. Thirty newly diagnosed MM patients prospectively underwent ¹⁸F-FDG PET-CT and WB-DWI. The criteria for skeletal region positivity were ≥ 1 focal bone lesions (FLs) and/or diffuse disease. MRI with the MY-RADS criteria was used as a reference standard for the diagnosis of diffuse infiltration. ¹⁸F-FDG PET-CT and WB-DWI were both interpreted as positive in 28/30 patients with an agreement of 1.00 (95% CI 0.77–1.00) between the two methods. The mean numbers of FLs were 16.7 detected by ¹⁸F-FDG PET-CT and 23.9 detected by WB-DWI ($P = 0.028$). WB-DWI detected more FLs in the skull ($P = 0.001$) and spine ($P = 0.006$). Agreement assessed using the prevalence and bias-corrected kappa index was moderate (0.40–0.60) for the spine, sternum–ribs and upper limbs and substantial (0.60–0.80) for the pelvis and lower limbs. As regards the diagnosis of diffuse bone marrow infiltration, the sensitivity, specificity and accuracy of ¹⁸F-FDG PET-CT were 0.75, 0.79 and 0.77, respectively. Although WB-DWI detected more FLs than did ¹⁸F-FDG PET-CT, there was no difference in the detection of bone disease on a per-patient basis. ¹⁸F-FDG PET-CT showed high performance, including for evaluation of diffuse infiltration.

Keywords Multiple myeloma · Magnetic resonance imaging · Diffusion magnetic resonance imaging · Fluorodeoxyglucose F18 · Positron emission tomography–computed tomography

Introduction

Multiple myeloma (MM) is the second most common haematological malignancy with an annual incidence rate of 6 per 100,000 individuals worldwide [1]. Over the last decade, the median survival of MM patients has improved from 3 to 6 years due to the development of novel therapeutic approaches [2]. This has led to a paradigm change with a need for

better prediction of prognosis and better assessment of response to therapies. Tumour burden at baseline is one of the main factors contributing to patient prognosis and can be evaluated using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography (¹⁸F-FDG PET-CT) or magnetic resonance imaging (MRI) [3–5]. Both imaging techniques are included in the updated International Myeloma Working Group (IMWG) definition of MM and are used to define patterns of bone involvement in MM as minimal (normal appearing), focal, diffuse or both diffuse and focal [6]. In addition, ¹⁸F-FDG PET-CT is recommended over MRI for assessment of the response to treatment, as several studies have shown its superior prognostic value [4, 6–9].

With regard to staging, a recent prospective study indicated no difference in the detection of bone involvement between MRI of the spine and pelvis and whole-body ¹⁸F-FDG PET-CT [8]. However, this conclusion was made based on an

✉ Charles Mesguich
charles.mesguich@chu-bordeaux.fr

¹ Nuclear Medicine Department, CHU Bordeaux,
33000 Bordeaux, France

² INSERM U1035, University of Bordeaux, Bordeaux, France

³ Haematology Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

⁴ Radiology Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

analysis comparing the rates of positive and negative ^{18}F -FDG PET-CT and MRI. No comparison of the number of detected focal bone lesions (FLs) was provided. Whole-body diffusion-weighted MRI (WB-DWI) acquisitions improve the sensitivity of MRI and is increasingly being used for MM work-up [10]. In addition, diffusion-weighted imaging is thought to improve the diagnostic performance of MRI in evaluation of the response to treatment [11]. Therefore, a comparison of ^{18}F -FDG PET-CT and WB-DWI MM lesion detectability is needed. Diffuse infiltration of the spine identified on MRI is associated with poor overall survival (OS) of MM patients [12, 13]. Assessment of diffuse infiltration on ^{18}F -FDG PET-CT can be hampered by the lower spatial resolution or lack of specificity [14]. However, limited information is available regarding diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET-CT in diffuse infiltration.

The main objective of the present prospective study was to compare the number of FLs detected by ^{18}F -FDG PET-CT and WB-DWI in a population of patients with newly diagnosed MM eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). The secondary objectives were to evaluate the agreement between ^{18}F -FDG PET-CT and WB-DWI for detection of bone involvement in each of six predefined skeletal regions and to assess the diagnostic value of ^{18}F -FDG PET-CT in the evaluation of diffuse infiltration.

Material and methods

Patients

Patients with newly diagnosed MM eligible for autologous stem cell transplantation from February 2017 to February 2019 were prospectively enrolled in this study. The diagnosis of MM was based on the IMWG criteria [15]. In cases with < 10% bone marrow clonal plasma cells, MM was defined as biopsy-proven plasmacytoma associated with the presence of more than one FL [15]. The inclusion criteria included informed consent to undergo ^{18}F -FDG PET-CT and WB-DWI at diagnosis. Exclusion criteria were corticosteroid therapy during the 2 weeks prior to imaging or having already started chemotherapy. The Ethics Committee of the District of Bordeaux approved this research.

End points

The primary end point was comparison of the number of FLs detected by ^{18}F -FDG PET-CT versus WB-DWI. Six skeletal regions were defined: skull, spine, sternum–ribs, pelvis, upper limbs, and lower limbs. The number of FLs was counted up to 10 lesions per skeletal region (12 was assigned to cases with > 10 FLs). The whole-body number of FLs was calculated by summing the number of FLs in each skeletal area.

The secondary end points were (1) evaluation of the agreement between ^{18}F -FDG PET-CT and WB-DWI for detection of bone involvement in skeletal regions, as defined above; and (2) assessment of the diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET-CT in diagnosing diffuse bone marrow infiltration of the spine, using MRI as the reference standard [14].

^{18}F -FDG PET-CT

^{18}F -FDG PET-CT examinations were performed on the GE-710-16S PET-CT instrument (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) with an injected ^{18}F -FDG activity of 3 MBq/kg. Patients fasted for 6 h before ^{18}F -FDG injection. ^{18}F -FDG PET-CT was performed from the vertex to the knees, with an average total scan time of 20 min. After anonymisation, ^{18}F -FDG PET-CT results were reviewed on a dedicated workstation (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL) by one experienced nuclear medicine physician (10 years of experience) blinded to the MRI, clinical and biological data. As regard the definition of an FL, choosing a reference standard among other whole-body imaging modalities is difficult as it is known that osteolytic manifestations on CT appear later than functional anomalies on PET or MRI [16, 17]. For that reason, no performance was reported for the diagnosis of FLs. According to the literature [4, 8, 17], an FL was defined as an area of increased uptake within the bone with a higher intensity compared with the surrounding background uptake, with or without an underlying osteolytic lesion on CT. Typical osteolytic lesions without uptake were also considered FLs. ^{18}F -FDG PET-CT positivity was defined as the presence of at least one FL. Bone marrow SUVmax was measured on the lumbar spine at the L2 level. As part of the protocol reading criteria, diffuse bone marrow infiltration was defined as diffuse bone marrow uptake greater than the liver SUVmax, as described previously [8, 18]. We also assessed the normalised bone marrow SUVmax, which was defined as the bone marrow SUVmax divided by the liver SUVmax. Finally, extramedullary disease was defined as focal uptake outside the bones that did not arise from a bone structure.

Whole-body diffusion-weighted MRI

Whole-body MRI examinations were performed using a 1.5 Tesla device (Aera; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with an average total scan time of 45 min. T1-weighted turbo spin echo (repetition time [TR] 785 ms; echo time [TE] 10 ms) and T2-weighted short-tau inversion recovery (TR 13,850 ms; TE 90 ms) coronal sequences were performed at pelvis. T1-weighted turbo spin echo sequences (TR 453 ms; TE 12 ms) and T2-weighted short-tau inversion recovery (TR 7450 ms; TE 62 ms) sagittal sequences were performed at spine. Axial diffusion-weighted sequences were

acquired from vertex to knees with seven to nine stacks and b values of 50 and 800 s/mm². Each stack was composed of 50 slices of 5 mm thickness (TR 7959 ms, TE 61 ms, inversion time 180 ms). Fused 3D maximal intensity projection of DW images was built.

After anonymisation, MRI results were reviewed by one experienced radiologist blinded to the ¹⁸F-FDG PET-CT, clinical and biological data. An FL was defined on coronal and sagittal sequences as a lesion > 5 mm with low and high signal intensity on T1- and T2-weighted imaging, respectively [8]. On DW images, an FL was defined visually as an area of focal intensity above the bone marrow background signal. Diffuse bone marrow infiltration was defined in line with the MY-RADS criteria [19]. Among patients having diffuse infiltration according to MY-RADS criteria, the intensity of diffuse infiltration was further defined according to previously published criteria [20], based on measurements performed on the lumbar spine at L2 level, as follows: a vertebral body/vertebral disk signal < 1.3 on T1-weighted images, a vertebral body/psoas muscle signal > 2 on T2-weighted images and a vertebral body/kidney signal > 1 on DW images. Diffuse infiltration was mild if pathological finding was found on T2-weighted or DW sequences, moderate if pathological on both T2-weighted and DW images and severe if pathological on T2-weighted, DW and T1-weighted images. Bone marrow ADC was measured at the lumbar vertebra L2 level. ADC measurements of focal lesions with 1 cm or more diameter was also performed.

Statistical analysis

The mean numbers of FLs detected by ¹⁸F-FDG PET-CT and MRI were compared by Wilcoxon's signed-rank test for paired data. Differences in the detection of bone involvement between the two modalities in each skeletal area were compared using the McNemar test. Bone involvement was also compared on a per-patient basis using the McNemar test. Agreement between ¹⁸F-FDG PET-CT and MRI was evaluated using Cohen's kappa index and the kappa index corrected for prevalence and bias to overcome the limitations of Cohen's kappa in terms of disease prevalence [21] (Table 1). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the performance of the ¹⁸F-FDG PET-CT normalised bone marrow SUV_{max} in detecting bone marrow diffuse infiltration. The Youden index was used to calculate the best cut-off value. The correlations between the normalised bone marrow SUV_{max}, the bone marrow ADC and the bone marrow plasma cell percentage were performed using Pearson's or Spearman's correlation depending on statistical distribution of variables. The diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET-CT for diffuse infiltration was computed using MRI evaluation of diffuse disease with MY-RADS criteria as a reference standard [14].

Table 1 Interpretation guidance for the strength of agreement on Cohen's kappa index and prevalence and bias-corrected kappa index

Kappa coefficient	Strength of agreement
< 0.00	Poor
0.00–0.20	Slight
0.21–0.40	Fair
0.41–0.60	Moderate
0.61–0.80	Substantial
0.81–1.00	Almost perfect

Results

Thirty consecutive patients were included in the analysis. The median age of the study population was 56 years (range, 34–66 years). The revised International Staging System score was 1 in 15/30 patients and 2 or 3 in 15/30 patients [22]. The characteristics of the patients are summarised in Table 2. ¹⁸F-FDG PET-CT and WB-DWI were performed in indeterminate order depending on scheduling opportunities. The median time between ¹⁸F-FDG PET-CT and WB-DWI was 9 days (range, 1–23 days). The median glucose level in patients proceeding to ¹⁸F-FDG PET-CT was 0.97 g/L (range, 0.78–1.37 g/L). The median interval between ¹⁸F-FDG injection and scanning was 65.5 min (range, 45–105 min).

The average numbers of focal lesions detected in the whole body were 16.7 for ¹⁸F-FDG PET-CT and 23.9 for WB-DWI ($P = 0.028$). When considering the number of FLs per skeletal region, the average number of FLs detected was significantly greater for WB-DWI than ¹⁸F-FDG PET-CT in the skull ($P = 0.001$) and spine ($P = 0.006$) (Table 3) (Figs. 1 and 2). There were no significant differences in the number of bone lesions detected in the pelvis, sternum–ribs, upper limbs or lower limbs (Table 3) (Fig. 3). The mean ADC of focal lesions was 872 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ with a median of 832 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ [Q1–Q3, 810–910 $\mu\text{m}^2/\text{s}$].

Agreements and disagreements in the classification of a skeletal region as positive or negative were analysed. There was a significant difference between WB-DWI and ¹⁸F-FDG PET-CT in the classification of the skull region ($P = 0.0009$). There were no significant differences in the overall analysis of the spine ($P = 0.37$), pelvis ($P = 0.37$), sternum–ribs ($P = 0.57$), upper limbs ($P = 0.07$) or lower limbs ($P = 0.13$). The prevalence and bias-corrected kappa indices for skeletal region assessment were 0.13 for the skull ($P = 0.5$), 0.60 for the spine ($P < 0.001$), 0.53 for the sternum–ribs ($P = 0.001$), 0.47 for the upper limbs ($P = 0.006$), 0.67 for the pelvis ($P < 0.001$) and 0.73 for the lower limbs ($P < 0.001$) (Table 4). The Cohen's kappa indices are also shown for comparison (Table 5).

¹⁸F-FDG PET-CT and WB-DWI were both interpreted as positive in 28/30 patients, with an almost perfect agreement between the two methods (prevalence and bias-corrected kappa index: 1.00; $P < 0.001$). The median SUV_{max} of the most

Table 2 Patient characteristics

Characteristic	Value n = 30	Range or %
Median age	56	34–66
Sex		
Male	17	56
Type of myeloma		
IgG	12	40
IgA	5	17
IgD	1	3
Light chain	12	40
Kappa	10	33
Lambda	2	7
Anaemia	19	63
Thrombocytopenia	3	10
Altered renal function	4	13
Hypercalcemia	3	10
Elevated LDH	13	43
Beta-2 microglobulin		
> 3.5 mg/L	15	50
> 5.5 mg/L	5	17
Median serum free light chain (mg/L)	343	3.2–17,600
R-ISS score		
1	15	50
2	9	30
3	6	20
Unfavourable cytogenetics	4	13
Median bone marrow plasma cell infiltration (%)	28	0–87

LDH lactate dehydrogenase, R-ISS Revised-International Staging System

intense MM lesion on ¹⁸F-FDG PET-CT was 5.25 (range, 2.4–33.9). PET alone (without companion CT) was positive in 26/30 patients. Two patients exhibited low uptake in MM

Table 3 Comparison of the average number of focal bone lesions detected by PET/CT versus WB-DMRI

	Mean number of bone lesions		P value*
	PET/CT	WB-DMRI	
Skull	0.4	2.6	0.001
Spine	3.9	9	0.006
Sternum–ribs	2.8	3.3	0.59
Pelvis	4.0	5.9	0.08
Upper limbs	2.2	1.1	0.08
Lower limbs	3.5	4.1	0.39
Whole body	16.7	23.9	0.028

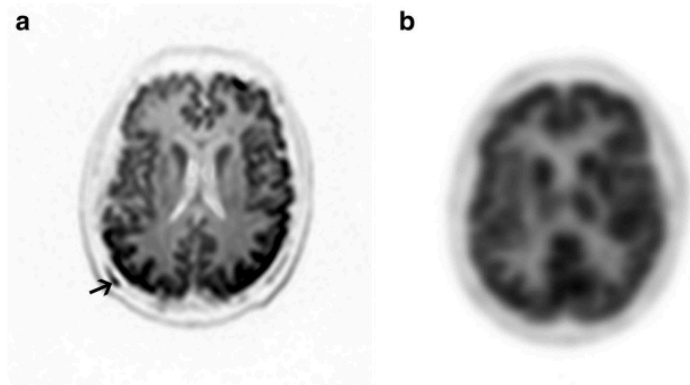
PET/CT 18Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography computed tomography, WB-DMRI whole-body MRI including diffusion-weighted imaging sequences

*Wilcoxon’s matched pair signed-rank test

lesions despite the presence of large osteolytic areas on companion CT. Both patients, however, were positive when the companion CT of the combined ¹⁸F-FDG PET-CT reading was taken into consideration. These osteolytic lesions were also depicted by WB-DWI. The proportion of patients with osteolytic lesions on ¹⁸F-FDG PET-CT was 19/30 (63%). The following distributions of disease patterns on ¹⁸F-FDG PET-CT vs. WB-DWI were found: diffuse and focal (13 vs. 15), focal (14 vs. 12), diffuse (1 vs. 1) and normal (2 vs. 2), respectively. ¹⁸F-FDG PET-CT detected 5 extramedullary lesions in 3 patients, involving axillary lymph nodes, lung, maxillary sinuses, pancreas and peritoneum, which were not reported by WB-DWI reader. Follow-up imaging was available for 1 patient with axillary lymph nodes uptake, which completely regressed after induction chemotherapy. No histological proof was obtained for the other lesions. One patient (with 3 extra-medullary lesions) progressed very rapidly and died 8 months after inclusion.

On MRI, 16 patients had diffuse infiltration, categorised as moderate (n = 7) or severe (n = 9), with no patients with mild infiltration. The mean bone marrow ADC in patients with diffuse disease was 667 μm²/s vs.

Fig. 1 A 65-year-old woman with R-ISS stage 1 Kappa Light Chain MM with skull involvement. Diffusion-weighted MRI sequence ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) of the skull shows 1 focal lesion compatible with a MM lesion (arrow) (a). No focal lesion within the skull is seen on ^{18}F -FDG PET-CT (b)



$489 \mu\text{m}^2/\text{s}$ in patients without diffuse disease ($P = 0.0003$). With an ADC cut-off of $590 \mu\text{m}^2/\text{s}$, diffuse disease was diagnosed with an area under the curve of 0.82 (95% CI 0.67–0.97) yielding a sensitivity and a specificity of 0.81 and 0.78, respectively. The percentage of bone marrow plasma cells was significantly different according to the level of diffuse infiltration (ANOVA, $P = 0.02$) (Fig. 4a). There was a weak correlation between bone marrow ADC value on DW-MRI and the bone

marrow plasma cells percentage ($R = 0.34$) (Fig. 5a). There was a moderate correlation between bone marrow ADC and bone marrow normalised SUVmax ($R = 0.48$, $P = 0.008$). There was a moderate linear correlation between the normalised bone marrow SUVmax (relative to liver uptake) and the percentage of bone marrow plasma cells ($R = 0.56$) (Fig. 5b). The average normalised bone marrow SUVmax was higher in patients with severe bone marrow infiltration on WB-DWI than in patients with no or moderate bone marrow infiltration ($P = 0.001$) (Fig. 4b). The mean normalised bone marrow SUVmax was significantly higher in patients with diffuse disease (normalised SUVmax = 1.50) than in patients without diffuse disease (normalised SUVmax = 0.95) ($P = 0.004$). Using the liver SUVmax as diagnostic cut-off (i.e. normalised SUVmax = 1.0), the sensitivity, specificity and accuracy were 0.75 (0.48–0.93), 0.79 (0.49–0.95) and 0.77 (0.58–0.90), respectively. After ROC analysis, the optimal diagnostic cut-off for the diagnosis of diffuse bone marrow infiltration on ^{18}F -FDG PET-CT was a normalised bone marrow SUVmax of 1.06 (area under the curve: 0.81; 95% CI 0.65–0.91) with a sensitivity, a specificity and an accuracy of 0.69 (95%CI 0.41–0.89) and 0.86 (95% CI 0.57–0.98) and 0.77 (0.58–0.90), respectively. The detailed diagnostic performance according to the SUVmax cut-off level is shown in Table 6.



Fig. 2. A 60-year-old man with R-ISS stage 1 Kappa Light Chain MM with discrepancy between PET/CT and MRI findings. ^{18}F -FDG PET-CT sagittal view of the spine shows a moderate and slightly heterogeneous diffuse uptake of the spine that is superior to liver uptake, which is compatible with diffuse disease. No focal lesions are individualized (a). Sagittal T2 STIR MRI sequence shows innumerable small focal lesions throughout the entire spine, forming a variegated pattern also called “salt and pepper” pattern (b). Bone marrow biopsy found 25% of plasma cells

Discussion

This study showed that WB-DWI detects more FLs than does ^{18}F -FDG PET-CT during the initial work-up of MM, which was consistent with the findings of previous studies in patients of different disease stages [23, 24]. However, this observation differed from the results of a retrospective study involving 17 patients, which concluded that WB-DWI and ^{18}F -FDG PET-CT had an equivalent sensitivity for FL detection, probably because of a lack of statistical power [25]. The overall

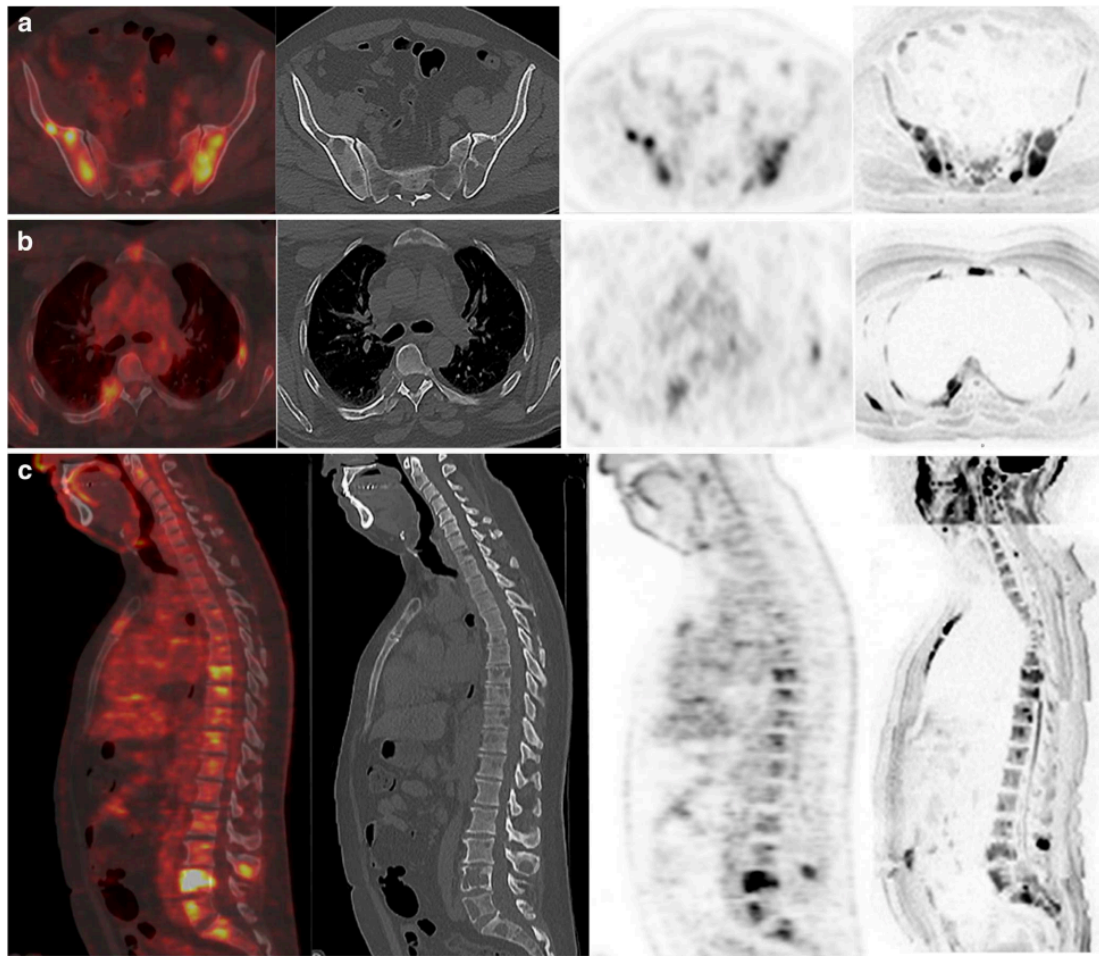


Fig. 3 A 55-year-old man with R-ISS stage 1 kappa IgA MM with focal and diffuse pattern on ^{18}F -FDG PET/CT (first three images of a panel) and WB-DWI ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) (last image). First panel (a) shows multiple focal lesions on ^{18}F -FDG PET/CT with osteolytic component and on WB-DWI with very similar information provided by both imaging. Very small additional lesions can be seen on WB-DWI. Second panel (b) shows multiple focal lesions of the ribs, the sternum and the scapulas on both imaging modalities, with no difference in the number of focal

lesions that are individualized. There is a breakout lesion of a rib with a large prominent soft tissue component that is better appreciated on ^{18}F -FDG PET/CT than on WB-DWI. Third panel (c) shows on ^{18}F -FDG PET/CT multiple focal osteolytic lesions. There is a diffuse uptake of the spine compatible with diffuse disease. WB-DWI shows multiple focal lesions that are similar to the ones found on PET/CT. Diffuse disease was characterized as severe on MRI. Bone marrow biopsy showed a moderate concentration of plasma cells (40%)

differences between the two imaging modalities can be explained by several factors. First, in the skull area, WB-DWI detected more lesions and was more frequently positive compared with ^{18}F -FDG PET-CT. Indeed, the high physiological brain uptake of FDG hampers ^{18}F -FDG PET-CT analysis of the skull region (Fig. 1). Within the spine, WB-DWI also detected more FLs than did ^{18}F -FDG PET-CT on average. We defined skeletal areas showing FLs and/or diffuse uptake as positive. Interestingly, we found no significant differences in the ratings of each modality in the spine. This observation

may be explained by the frequent coexistence within the spine of $> 1 \text{ cm}$ FLs, which can be well visualised on ^{18}F -FDG PET-CT, with smaller FLs of 5 mm to 1 cm. Indeed, for small FLs, ^{18}F -FDG PET-CT sensitivity can be hampered by its lower spatial resolution and the lack of underlying bone lysis on companion CT. Additionally, multiple lesions in the millimetre size range on WB-DWI may translate as diffuse uptake on ^{18}F -FDG PET-CT (Fig. 2).

In other areas of the skeleton, the number of FLs detected was similar between the two imaging

Ann Hematol

Table 4 Prevalence and bias-corrected kappa index of agreement between FDG-PET and DW-MRI for assessment of bone involvement by MM

	Kappa (95% CI)	P value	Interpretation
Skull	0.13 (-0.25–0.49)	0.50	NS
Spine	0.60 (0.23–0.85)	< 0.001	Moderate agreement
Pelvis	0.67 (0.31–0.89)	< 0.001	Substantial agreement
Sternum–ribs	0.53 (0.15–0.80)	0.001	Moderate agreement
Upper limbs	0.47 (0.08–0.75)	0.006	Moderate agreement
Lower limbs	0.73 (0.39–0.92)	< 0.001	Substantial agreement
Whole body	1.00 (0.77–1.00)	< 0.001	Perfect agreement

NS not statistically significant

Table 5 Cohen’s kappa index of agreement between FDG-PET and DW-MRI for assessment of bone involvement by MM

	Kappa (95% CI)	P value	Interpretation
Skull	0.08 (-0.30–0.45)	0.35	NS
Spine	0.21 (-0.42–0.84)	0.28	NS
Pelvis	0.56 (0.21–0.91)	0.008	Moderate agreement
Sternum–ribs	0.49 (0.16–0.82)	0.006	Moderate agreement
Upper limbs	0.45 (0.12–0.78)	0.008	Moderate agreement
Lower limbs	0.74 (0.50–0.98)	< 0.001	Substantial agreement
Whole body	1.00 (1.00–1.00)	0.019	Perfect agreement

NS Not statistically significant

techniques, which corroborated the moderate-to-substantial agreement found with kappa analysis. In the spine, the prevalence and bias-corrected kappa index was moderate and more informative than the uncorrected Cohen’s kappa index, which was low and did not reach significance. This was explained by the low prevalence of spine negative findings in our population, which hampered the agreement with Cohen’s kappa index. Overall, WB-DWI showed a more extensive evaluation of the baseline tumour burden but no superiority over ¹⁸F-FDG PET-CT in the detection of bone disease on a per-patient basis. Precise knowledge of the extent of disease would be valuable for disease response assessment, even though ¹⁸F-FDG PET-CT remains the only imaging modality with proven prognostic value

for response assessment during and after treatment [7, 8]. Therefore, baseline ¹⁸F-FDG PET-CT imaging remains necessary for appropriate therapeutic response assessment. In addition, WB-DWI lacked diagnostic value for the detection of extramedullary disease (EMD), which is associated with more severe prognosis [26]. Extramedullary disease is easily detected on ¹⁸F-FDG PET-CT, as hybrid imaging facilitates lesion localisation. Nevertheless, because of the greater number of FLs detected, WB-DWI may be the imaging modality of choice for surveillance of smouldering myeloma.

On a per-patient basis, the agreement between ¹⁸F-FDG PET-CT and WB-DWI was almost perfect, consistent with the IMAJEM study, despite the addition of diffusion sequences in the present study [8]. This showed that although

Table 6 FDG-PET performance for the diagnosis of diffuse bone marrow infiltration in MM using variable cut-off for positivity of bone marrow SUVmax

Criteria	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
SUVmax > 106% of liver SUVmax	0.69 (0.41–0.89)	0.86 (0.57–0.98)	0.85 (0.59–0.95)	0.71 (0.53–0.84)	0.77 (0.58–0.90)
Deauville score > 3	0.75 (0.48–0.93)	0.79 (0.49–0.95)	0.80 (0.59–0.92)	0.73 (0.53–0.87)	0.77 (0.58–0.90)
Deauville score > 2	0.94 (0.71–1.00)	0.08 (0.02–0.36)	0.57 (0.52–0.62)	0.50 (0.06–0.94)	0.57 (0.37–0.75)
SUVmax > 2	1.00 (0.79–1.00)	0.00 (0.00–0.26)	0.57 (0.57–0.57)	N/A	0.57 (0.37–0.76)

PPV positive predictive value, NPV negative predictive value; Deauville score > 3 is defined as an SUVmax > liver SUVmax; Deauville score > 2 is defined as an SUVmax > mediastinal blood pool SUVmax

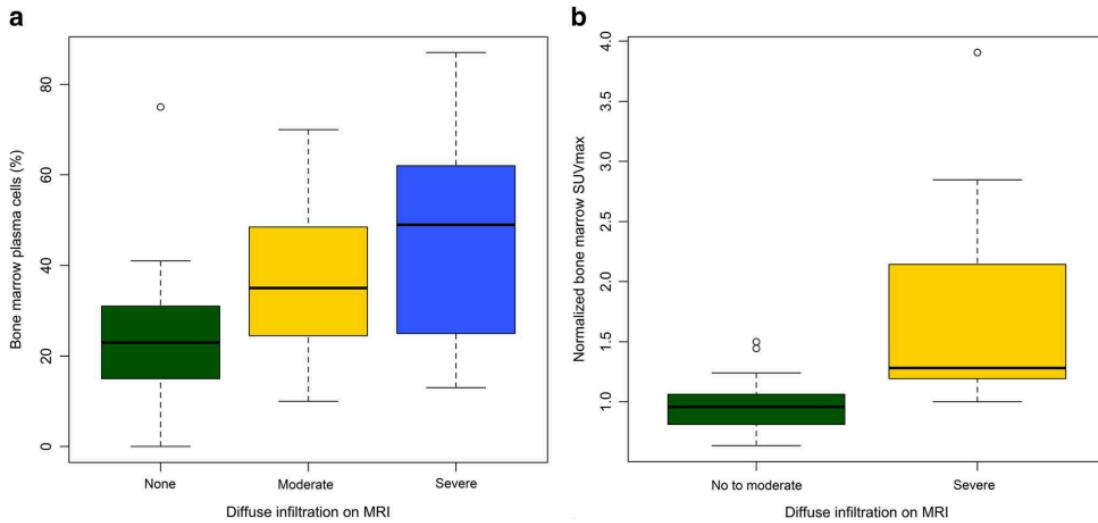


Fig. 4 Comparison of MRI intensity of diffuse infiltration with ¹⁸F-FDG PET/CT SUVmax and bone marrow plasma cells percentage. Box plots show a comparison of the mean percentage of bone marrow plasma cells among patients with no, moderate and severe diffuse infiltration on MRI. Difference was statistically significant between the three groups

(ANOVA, $P = 0.02$) (a). Box plots illustrate a comparison of the mean normalised bone marrow SUVmax between patients with no or moderate diffuse infiltration and patients with severe diffuse infiltration on MRI. Difference between the two groups was statistically significant (Wilcoxon's test, $P = 0.001$) (b)

it detected fewer FLs than did WB-DWI, ¹⁸F-FDG PET-CT was equally effective for detection of bone involvement in MM. Whether the additional lesions discovered by WB-

DWI can provide substantial prognostic information should be evaluated further in future studies.

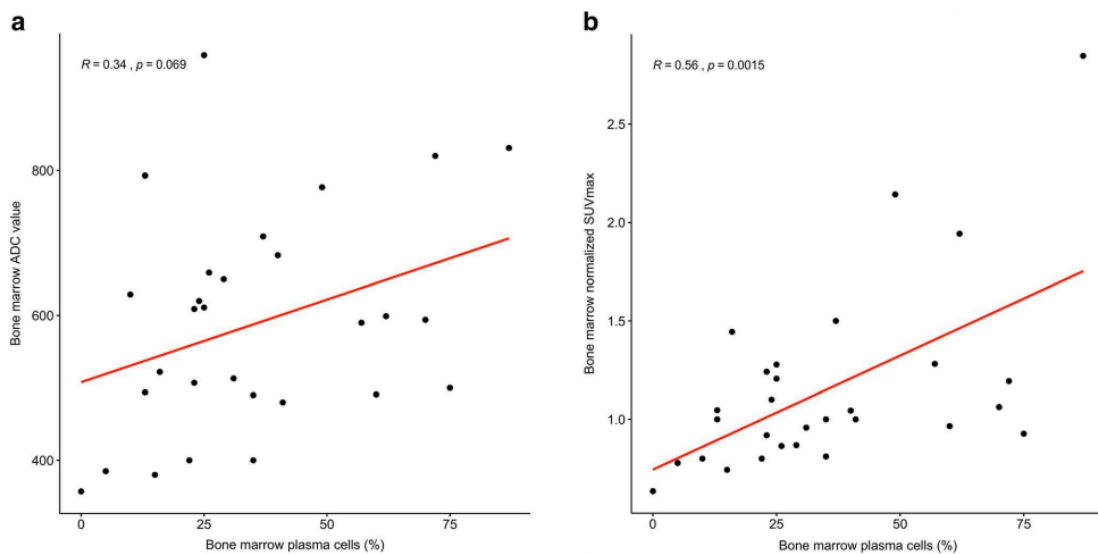


Fig. 5 Correlations between bone marrow plasma cells percentage with ¹⁸F-FDG PET/CT normalised bone marrow SUVmax and WB-DWI ADC measured within bone marrow at the L2 level. Pearson's correlation between bone marrow ADC value and bone marrow plasma cells was low ($R = 0.34$, $P = 0.069$) (a). Normalised bone marrow SUVmax was defined

as bone marrow SUVmax/liver SUVmax. Pearson's correlations show a moderate positive correlation between the percentage of bone marrow plasma cells and normalised bone marrow SUVmax ($R = 0.56$, $P = 0.0015$) (b)

The intensity of FDG uptake of MM lesions as assessed by SUVmax was variable among the patients (range 2.4–33.9). Two patients in our study (7%) showed no uptake despite the presence of osteolytic lesions. This was consistent with a recent prospective study that showed that 11% of MM patients had negative PET results (without CT) but positive WB-DWI results [27]. However, it is unclear whether patients in that study had positive WB-DWI because of diffuse infiltration undetected by ^{18}F -FDG PET-CT or non-FDG-avid FLs. In our study, these non-FDG avid osteolytic lesions were positive on WB-DWI.

Diffusion-weighted imaging with the measurement of the ADC of focal lesions and bone marrow can further increase diagnostic confidence, assisting characterization in cases of equivocal findings. With b values of 50 and 800 s/mm^2 , the mean ADC of ≥ 1 cm focal lesions was 872 $\mu\text{m}^2/\text{s}$, which is line with the literature [28]. Additionally, we found that a bone marrow ADC value above 590 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ was the optimal cut-off for diffuse disease diagnosis, which echoes the recent recommendations [19].

Different criteria have been used in previous studies for the diagnosis of diffuse infiltration on ^{18}F -FDG PET-CT, using either the spleen SUVmax or an SUVmax of 2 as a cut-off for positivity [4, 29]. However, these criteria lack comparisons with a reference standard procedure. MRI is considered the optimal imaging modality for MM diffuse infiltration assessment and was therefore used as the reference standard for this diagnosis [6, 10, 30, 31]. We chose to normalise the bone marrow SUVmax to the liver SUVmax to account for disparities in body FDG uptake among patients, which depends on several factors, including the timing of the procedure regarding FDG injection, obesity and reconstruction parameters. This approach was similar to that adopted in lymphoma using the Deauville 5-point scale [32]. This scale has also recently been incorporated into the IMPETUS criteria for standardisation of the interpretation of ^{18}F -FDG PET-CT results in MM [33]. We found that the optimal cut-off for diagnosis of diffuse infiltration on ^{18}F -FDG PET-CT was a bone marrow FDG uptake $> 106\%$ of the liver SUVmax. However, this diagnostic cut-off identified in a post hoc manner achieved equal accuracy with only slightly higher specificity and lower sensitivity than when using 100% of the liver SUVmax as a cut-off. Overall, our findings suggest that using liver uptake as a diagnostic cut-off for diffuse disease assessment is appropriate. A validation from larger prospective data is necessary.

We found that the normalised bone marrow SUVmax was moderately correlated to bone marrow plasma cell infiltration, consistent with the literature [34]. The percentage of bone marrow plasma cells also varied positively with the degree of diffuse infiltration found on MRI. However, diffuse infiltration on both modalities remained imperfectly correlated to the percentage of bone marrow plasma cells. Figure 6

illustrates an important discrepancy between both imaging modalities and the results of bone marrow biopsy. Although there is a significantly greater chance of having diffuse infiltration when the percentage of bone marrow plasma cells is high, the reality is probably more complex. Furthermore, there is likely variability in the degree of infiltration throughout the axial skeleton, that a single sampling using bone marrow biopsy or a myelogram would fail to assess, illustrating the spatial heterogeneity of multiple myeloma [35, 36].

The limitations of this study were the small population size and the lack of histopathological confirmation for all bone lesions detected, which would not be possible in clinical practice. Therefore, we cannot exclude the possibility of false positive findings on both imaging modalities. This is why we only compared the number of FL detected. Performance analysis was not performed for FL detection, as there was no reference standard.

In summary, WB-DWI detected more FLs than did ^{18}F -FDG PET-CT in newly diagnosed MM eligible for transplantation, especially in the spine and skull. However, on a per-patient basis, WB-DWI and ^{18}F -FDG PET-CT showed no

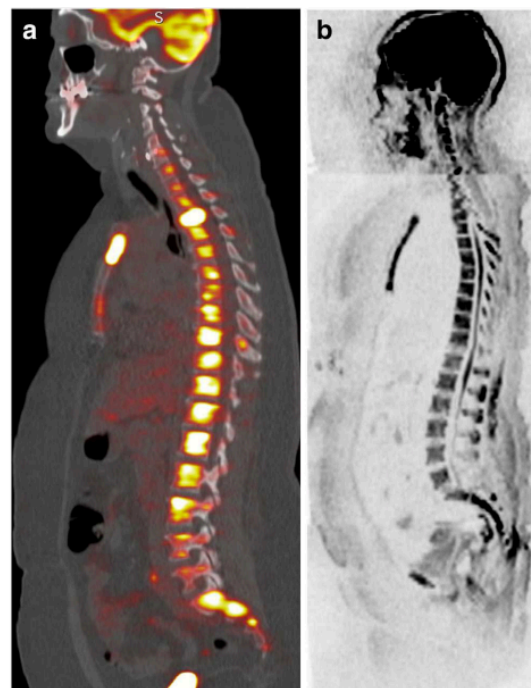


Fig. 6 A 51-year-old woman with R-ISS stage 2 Lambda Light Chain MM. ^{18}F -FDG PET-CT sagittal views of the spine shows an intense and diffuse spine uptake compatible with a severe diffuse infiltration (a). Diffusion-weighted MRI sequence ($b = 800 \text{ s}/\text{mm}^2$) shows a severe diffuse disease of the spine, concordant with ^{18}F -FDG PET-CT findings (b). Surprisingly, bone marrow biopsy found a low percentage of bone marrow plasma cells (16%)

differences in the detection of bone involvement, with almost perfect agreement between the two methods. In addition, ¹⁸F-FDG PET-CT can be considered a high-performance imaging procedure for diagnosis of diffuse infiltration, when using liver SUVmax as a cut-off for positivity. These findings should be validated in further larger prospective studies.

Acknowledgement The English in this document has been checked by at least two professional editors, both native speakers of English. For a certificate, please see: <http://www.textcheck.com/certificate/w8vkZn>

Authors' contributions CM, GM and EH designed the study. CM, CH, VL and AL collected the data. CM, EH and GM analysed the data. CM, EH, GM and LB wrote the manuscript. All authors approved the submitted version of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee (Institutional Ethics Committee protocol no. 352/18) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, Richardson P (2017) Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia* 31(9):1915–1921. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.380>
2. Rollig C, Knop S, Bornhauser M (2015) Multiple myeloma. *Lancet* 385(9983):2197–2208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60493-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60493-1)
3. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD Jr, van Rhee F, Anaissie E, Alpe T, Angtuaco E, Walker R, Epstein J, Crowley J, Barlogie B (2009) F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 114(10):2068–2076. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213280>
4. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, Tacchetti P, Buttignol S, Perrone G, Brioli A, Pantani L, Terragna C, Carobolante F, Bacarani M, Fanin R, Fanti S, Cavo M (2011) Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 118(23):5989–5995. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-361386>
5. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, Heggelman BG, Nievelstein RJ, Otten RH, van Lammeren-Venema D, Zijlstra JM, Arens AI, de Rooy JW, Hoekstra OS, Raymakers R, Sonneveld P, Ostelo RW, Zweegman S (2013) Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol* 162(1):50–61. <https://doi.org/10.1111/bjh.12346>

6. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, Joao C, Anderson KC, Garcia-Sanz R, Riva E, Du J, van de Donk N, Berdeja JG, Terpos E, Zamagni E, Kyle RA, San Miguel J, Goldschmidt H, Giral S, Kumar S, Raje N, Ludwig H, Ocio E, Schots R, Einsele H, Schjesvold F, Chen WM, Abildgaard N, Lipe BC, Dytfield D, Wirk BM, Drake M, Cavo M, Lahuerta JJ, Lentzsch S (2019) International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The lancet oncology* 20(6):e302–e312. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30309-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30309-2)
7. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, Brown T, Bartel T, Anaissie E, van Rhee F, Barlogie B (2013) Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 121(10):1819–1823. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-451690>
8. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, Facon T, Benboubker L, Escoffre-Barbe M, Stoppa AM, Laribi K, Hulin C, Perrot A, Marit G, Eveillard JR, Caillon F, Bodet-Milin C, Pegourie B, Dorvaux V, Chateleix C, Anderson K, Richardson P, Munshi NC, Avet-Loiseau H, Gaultier A, Nguyen JM, Dupas B, Frampas E, Kraeber-Bodere F (2017) Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35(25):2911–2918. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.2975>
9. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J, Engelhardt M, Usmani SZ, Vesole DH, San-Miguel J, Kumar SK, Richardson PG, Mikhael JR, da Costa FL, Dimopoulos MA, Zingaretti C, Abildgaard N, Goldschmidt H, Orlowski RZ, Chng WJ, Einsele H, Lonial S, Barlogie B, Anderson KC, Rajkumar SV, Durie BGM, Zamagni E (2017) 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. *The lancet oncology* 18(4):e206–e217. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30189-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30189-4)
10. Hillengass J, Bauerle T, Bartl R, Andrusis M, McClanahan F, Laun FB, Zechmann CM, Shah R, Wagner-Gund B, Simon D, Heiss C, Neben K, Ho AD, Schlemmer HP, Goldschmidt H, Delorme S, Stieltjes B (2011) 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* 153(6):721–728. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08658.x>
11. Giles SL, Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Simpkin CJ, West S, Davies FE, Morgan GJ, deSouza NM (2014) Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology* 271(3):785–794. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131529>
12. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Christoulas D, Kastritis E, Anagnostou D, Koureas A, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Iakovaki M, Gkotzamanidou M, Tasidou A, Terpos E (2010) Diffuse MRI marrow pattern correlates with increased angiogenesis, advanced disease features and poor prognosis in newly diagnosed myeloma treated with novel agents. *Leukemia* 24(6):1206–1212. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.70>
13. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, Hielscher T, Moehler TM, Egerer G, Neben K, Ho AD, Kauczor HU, Delorme S, Goldschmidt H (2010) Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*

- : official journal of the American Society of Clinical Oncology 28(9):1606–1610. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5356>
14. Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A, Nanni C, Zamagni E, Albisinni U, Cavo M, Fanti S, Battista G, Salizzoni E (2012) Contrast enhanced MRI and (1)(8)F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 81(12):4013–4018. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.06.028>
 15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology* 15(12):e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(14)70442-5)
 16. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, Reiser MF (2008) Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 190(4):1097–1104. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2635>
 17. Zamagni E, Nanni C, Gay F, Pezzi A, Patriarca F, Bello M, Rambaldi I, Tacchetti P, Hillengass J, Gamberi B, Pantani L, Magarotto V, Versari A, Offidani M, Zannetti B, Carobolante F, Balma M, Musto P, Rensi M, Mancuso K, Dimitrakopoulou-Strauss A, Chauvie S, Rocchi S, Fard N, Marzocchi G, Storto G, Ghedini P, Palumbo A, Fanti S, Cavo M (2016) 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia* 30(2):417–422. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.291>
 18. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L (2014) State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 83(12):2203–2223. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.012>
 19. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Mouloupoulos LA, Collins DJ, Blackledge MD, Abildgaard N, Ostergaard B, Schlemmer HP, Landgren O, Asmussen JT, Kaiser MF, Padhani A (2019) Guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body MRI in myeloma: myeloma response assessment and diagnosis system (MY-RADS). *Radiology* 291(1):5–13. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181949>
 20. Duvauferrier R, Valence M, Patrat-Delon S, Brillet E, Niederberger E, Marchand A, Rescan M, Guillin R, Decaux O (2013) Current role of CT and whole body MRI in multiple myeloma. *Diagn Interv Imaging* 94(2):169–183. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.12.001>
 21. Byrt T, Bishop J, Carlin JB (1993) Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 46(5):423–429
 22. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P (2015) Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(26):2863–2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
 23. Sachpekidis C, Mosebach J, Freitag MT, Wilhelm T, Mai EK, Goldschmidt H, Haberkorn U, Schlemmer HP, Delorme S, Dimitrakopoulou-Strauss A (2015) Application of (18)F-FDG PET and diffusion weighted imaging (DWI) in multiple myeloma: comparison of functional imaging modalities. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 5(5):479–492
 24. Chen J, Li C, Tian Y, Xiao Q, Deng M, Hu H, Wen B, He Y (2019) Comparison of whole-body DWI and (18)F-FDG PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 213(3):514–523. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20989>
 25. Pawlyn C, Fowkes L, Otero S, Jones JR, Boyd KD, Davies FE, Morgan GJ, Collins DJ, Sharma B, Riddell A, Kaiser MF, Messiou C (2016) Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 30(6):1446–1448. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.338>
 26. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, Alsayed Y, Waheed S, Haider S, Restrepo A, Van Rhee F, Crowley J, Barlogie B (2012) Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 97(11):1761–1767. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698>
 27. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, Thanendrarajan S, Schinke C, Samant R, Yaccoby S, Walker BA, Epstein J, Zangari M, van Rhee F, Meissner T, Goldschmidt H, Hemminki K, Houlston R, Barlogie B, Davies FE, Morgan GJ, Weinhold N (2017) Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 130(1):30–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-774422>
 28. Bourillon C, Rahmouni A, Lin C, Belhadj K, Beaussart P, Vignaud A, Zerbib P, Pigneur F, Cuenod CA, Bessalem H, Cavet M, Boutekadjirt A, Haioun C, Luciani A (2015) Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of multiple myeloma lesions: correlation with whole-body dynamic contrast agent-enhanced MR imaging. *Radiology* 277(3):773–783. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141728>
 29. Waheed S, Mitchell A, Usmani S, Epstein J, Yaccoby S, Nair B, van Hemert R, Angtuaco E, Brown T, Bartel T, McDonald J, Anaisie E, van Rhee F, Crowley J, Barlogie B (2013) Standard and novel imaging methods for multiple myeloma: correlates with prognostic laboratory variables including gene expression profiling data. *Haematologica* 98(1):71–78. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066555>
 30. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Malgheem J, Maldague BE, Jamart J, Ferrant A, Michaux JL (1998) Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology* 209(3):653–660. <https://doi.org/10.1148/radiology.209.3.9844655>
 31. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, Tosi P, Tacchetti P, Cangini D, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Buttignol S, Fanin R, Salizzoni E, Baccarani M, Fanti S, Cavo M (2007) 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. *Haematologica* 92(1):50–55
 32. Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A (2012) Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 53(10):1876–1881. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.677535>
 33. Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, Bello M, Gallamini A, Patriarca F, Gay F, Gamberi B, Ghedini P, Cavo M, Fanti S, Zamagni E (2018) Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPETUs): final results. IMPETUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45(5):712–719. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3909-8>

34. Lapa C, Knop S, Schreder M, Rudelius M, Knott M, Jorg G, Samnick S, Herrmann K, Buck AK, Einsele H, Luckerath K (2016) 11C-Methionine-PET in multiple myeloma: correlation with clinical parameters and bone marrow involvement. *Theranostics* 6(2):254–261. <https://doi.org/10.7150/thno.13921>
35. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Anthonissen J, Dochy F, Verstraete KL (2014) 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 Radiol* 24(11):2754–2765. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3324-5>
36. Rasche L, Kortum KM, Raab MS, Weinhold N (2019) The impact of tumor heterogeneity on diagnostics and novel therapeutic strategies in multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 20(5). <https://doi.org/10.3390/ijms20051248>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

4.1.2 Conclusions

Cette première étude du travail de thèse montre donc qu'il n'y a pas de différence significative entre DW-MRI et TEP-FDG pour le diagnostic d'une atteinte osseuse chez les patients atteints de MM de novo. La DW-MRI ne semble donc pas apporter un gain diagnostique pour déterminer la mise en traitement d'un patient atteint de MM.

Le nombre total de FL était cependant significativement supérieur en DW-MRI. L'analyse par région squelettique montre que c'est au niveau du crâne et du rachis que la TEP-FDG détecte moins de FL. Ceci était attendu au niveau du crâne en raison de l'important métabolisme cérébral masquant les petites lésions osseuses. En revanche, au niveau du rachis, il est probable que ces deux modalités détectent de manière similaire les lésions supra-centimétriques. Mais la DW-MRI permet également la détection de plus petites lésions non détectées par la TEP-FDG du fait d'une résolution spatiale moindre ou détectées sous la forme d'un métabolisme diffus si ces lésions sont focales multiples sont disséminées à l'instar de ce que l'on peut retrouver dans les atteintes micronodulaires « poivre et sel ». Cette même tendance est observée au niveau du bassin mais n'est pas significative probablement en raison du faible nombre de patients inclus. L'analyse par région squelettique permet par ailleurs de confirmer une tendance de la TEP-FDG à détecter plus de lésions au niveau des membres supérieurs, ces régions pouvant être parfois dans les limites de champ de l'IRM. Si la DW-MRI permet de détecter plus de FL, il est donc probable que ces lésions soient de petite taille et l'impact pronostique d'une telle atteinte supplémentaire reste à démontrer. En effet, Rasche et al. ont montré que, avec les thérapeutiques actuelles, ce n'est pas le nombre de FL en IRM mais plutôt le volume de la lésion la plus volumineuse qui présente un impact pronostique pour le patient (292).

Des travaux récents comparant DW-MRI et TEP-FDG sont parus pendant et après le déroulement de notre étude. Le travail le plus important est celui de l'équipe de Little Rock qui montre que près de 10% des patients atteints de MM de novo présentent une TEP-FDG négative et une IRM positive. Les auteurs expliquent que cela est dû à une sous-expression du gène de l'hexokinase-2. Cependant plusieurs études n'ont pas retrouvé de cause à ce défaut de métabolisme. Cette situation concernait 2 patients de notre étude, ce qui semble refléter un pourcentage similaire aux données publiées, dans les limites d'un effectif plus restreint de notre étude. Ces deux patients présentaient cependant une atteinte ostéolytique extensive.

L'analyse des données TDM de la TEP permettaient de faire le diagnostic de l'atteinte osseuse de manière non équivoque.

Contrairement à notre étude, Pawlyn et al. n'ont pas détecté de différence dans la détection du nombre de FL (15). Cependant cette étude était limitée par son schéma rétrospectif, son faible effectif (N=17) et l'analyse d'une population hétérogène à de multiples stades d'évolution de la maladie. Dyberg et al. ont retrouvé une positivité de l'atteinte osseuse plus importante en DW-MRI chez 13 MM de novo (293). Cependant, 5 patients avaient initié une corticothérapie pouvant potentiellement négativer la fixation du 18-FDG. De plus, les critères de diagnostic d'une FL en TEP-FDG nécessitaient la présence d'une ostéolyse sur la TDM, limitant ainsi la sensibilité de l'examen. L'étude rétrospective de Abe et al. incluant 90 MM de novo ayant réalisé les deux modalités d'imagerie à 1 semaine d'intervalle confirme l'existence d'environ 10% de patients avec TEP-FDG négative et DW-MRI positive ; cependant les auteurs ne fournissent pas d'élément concernant les images TDM de la TEP chez ces patients.

La réalisation de notre étude a été confrontée aux difficultés d'une inclusion prospective monocentrique. Ainsi le nombre de patients inclus est inférieur à celui escompté, en raison du nombre de patients n'ayant pu être inclus du fait d'un important nombre de patients exclus du fait d'une corticothérapie ou d'une chimiothérapie nécessaires en urgence. Au vu de la littérature, il n'est pas certain que l'effet de la chimiothérapie soit aussi rapide sur les lésions de MM que ce qui peut être observé dans d'autres pathologies onco-hématologique comme les lymphomes. De prochains protocoles d'imagerie dans le MM pourraient discuter l'inclusion de patients ayant débuté le traitement d'induction.

Avec ce travail, nous avons pu déterminer quel était le meilleur critère diagnostique en TEP-FDG pour la détermination d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse. Avec une exactitude de 77%, nous montrons que le SUVmax hépatique est le seuil de positivité le plus approprié pour déterminer s'il existe une atteinte diffuse. L'utilisation de la fixation hépatique a l'avantage d'être un critère simple et pourrait offrir une bonne reproductibilité comme cela a été analysé lors de l'élaboration des critères de standardisation d'interprétation de la TEP-FDG dans le MM (critères IMPETUS), initiée par l'équipe de Bologne (169). Cette exactitude est satisfaisante mais reste imparfaite. C'est pourquoi dans l'étude suivante, nous avons examiné l'apport d'autres techniques d'analyse de l'image, notamment par la prise en compte de l'hétérogénéité de la moelle osseuse par analyse radiomique.

4.2 Diagnostic de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse du myélome multiple par analyse radiomique

4.2.1 Introduction

L'étude précédente nous a donc montré que l'analyse semi-quantitative de la TEP-FDG a des performances imparfaites pour le diagnostic d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse dans le MM. Les critères visuels pouvant aider au diagnostic d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse sont l'intensité du métabolisme ostéo-médullaire mais également le caractère hétérogène de cet hypermétabolisme. Cependant cette hétérogénéité est difficilement quantifiable et peut être appréciée de manière variable selon l'observateur.

De nouvelles techniques de mesures de l'hétérogénéité spatiale de l'image sont de plus en plus employées afin d'apporter une aide au diagnostic en imagerie de coupe. Ces techniques permettent, à partir d'indices dérivées de différentes matrices d'analyse de l'image, de quantifier précisément le degré d'hétérogénéité de l'image. De multiples indices sont ainsi générés, mais souvent en très grand nombre, ce qui peut être un frein à une analyse statistique conventionnelle. En TEP-FDG, l'approche radiomique a ainsi montré son utilité diagnostique dans le bilan d'extension des cancers de l'œsophage ou encore dans la caractérisation des lésions du sein (20, 241). Plus récemment, l'analyse radiomique a également montré son intérêt dans les pathologies onco-hématologiques (leucémie aiguë, lymphome B diffus à grandes cellules) pour la caractérisation diagnostique du métabolisme ostéo-médullaire diffus du rachis (21, 256).

Les algorithmes d'IA sont optimisés pour les tâches de régression ou de classification, c'est-à-dire de diagnostic, à partir d'un très grand nombre de variables. Nous avons choisi d'utiliser des algorithmes de ML car ils sont utilisables avec des ressources matérielles simples, permettent un apprentissage « supervisé », et apportent une information interprétable d'un point de vue clinique. Ainsi, dans notre étude, la DW-MRI a été choisi pour définir la « vérité terrain » (soit le standard de référence) servant à l'apprentissage de nos algorithmes.

L'objectif général de l'article 2 était donc de définir une signature radiomique permettant un diagnostic optimal de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse à l'aide de techniques de ML. Cette

étude ancillaire a donc utilisé les données des patients inclus prospectivement lors l'étude de l'article 1. Les performances des algorithmes de ML ont été comparées à celle de l'analyse visuelle indépendante de deux médecins nucléaires confirmés en onco-hématologie nucléaire.

**Improved 18-FDG PET/CT Diagnosis of Multiple Myeloma Diffuse Disease
by Radiomics Analysis**

Charles Mesguich¹²³, Elif Hindie¹, Baudouin Denis de Senneville³, Ghoufrane Tlili¹, Jean-Baptiste Pinaquy¹, Christèle Etchegaray³, Gerald Marit²

1. CHU Bordeaux, Nuclear Medicine department, F-33000 Bordeaux, France
2. INSERM U1035, University of Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France
3. University of Bordeaux, IMB, UMR CNRS 5251, INRIA Project team Monc, Talence, France

Corresponding author: Dr. Charles Mesguich

Service de Médecine Nucléaire

Hôpital Haut-Lévêque

Avenue Magellan

33604 Pessac, France

Tel : +33-5-57656335 ; Fax : +33-5-57656839

E-mail : charles.mesguich@chu-bordeaux.fr

Abstract

Background In Multiple Myeloma (MM), the diagnosis of diffuse bone marrow infiltration on 18-FDG PET/CT can be challenging. We aimed to develop a PET/CT radiomics-based model, that could improve the diagnosis of MM diffuse disease on 18-FDG PET/CT.

Methods We prospectively performed PET/CT and Whole-Body diffusion-weighted MRI in 30 newly diagnosed MM. MRI was the reference standard for diffuse disease assessment. Twenty patients were randomly assigned to a training set and 10 to an independent test set. Visual analysis of PET/CT was performed by two nuclear medicine physicians. Spine volumes were automatically segmented and a total of 174 IBSI-compliant radiomics features were extracted from PET and CT. Selection of best features was performed with Random Forest features importance and correlation analysis. Machine-learning algorithms were trained on the selected features with cross-validation and evaluated on the independent test set.

Results Eighteen patients had established diffuse disease on MRI. The sensitivity, specificity and accuracy of visual analysis was 67%, 75% and 70%, respectively, with a moderate kappa coefficient of agreement of 0.6. Five radiomics features were selected. On the training set, Random Forest classifier reached a sensitivity, specificity and accuracy of 93%, 86% and 91%, respectively, with an AUC of 0.90 (95% CI 0.89-0.91). On the independent test set, the model achieved an accuracy of 80%.

Conclusions Radiomics analysis of 18-FDG PET/CT images with machine-learning overcame the limitations of visual analysis, providing a highly accurate and more reliable diagnosis of diffuse bone marrow infiltration in multiple myeloma patients.

Keywords: Multiple Myeloma; 18-FDG PET/CT; MRI; Radiomics

Background

Multiple Myeloma (MM) is characterized by the proliferation of clonal plasma cells in the bone marrow. It is the second most common hematological malignancy. 18-FDG PET/CT and MRI have progressively replaced conventional skeletal survey for MM initial work-up, as these modalities more extensively evaluate tumor burden [1]. 18-FDG PET/CT is superior to MRI for treatment response assessment, allowing to monitor tumor metabolic activity with higher specificity [2, 3]. It is able to detect medullary and extra-medullary focal lesions, that both carry a significant prognostic value. However, MM diffuse disease can be difficult to diagnose on 18-FDG PET/CT. Patients with diffuse disease belong to a high-risk category, with frequent association with high-risk cytogenetics features [4, 5]. While MRI is the modality of choice for the diagnosis of diffuse disease [6, 7], the lower spatial resolution of 18-FDG PET/CT could make it less sensitive. Additionally, anemia or inflammation may increase bone marrow uptake, mimicking diffuse disease, potentially altering PET/CT specificity. Different criteria for the diagnosis of diffuse disease on 18-FDG PET/CT have been proposed [8, 9]. These criteria are based on semi-quantitative analysis of bone marrow uptake, but their diagnostic performance has not yet been evaluated. Additionally, such approach might be limited by not considering the heterogeneity of bone marrow uptake, that a visual approach could appreciate but not objectively quantify.

Radiomics involves the extraction of a large number of quantitative features from medical images, providing image-based signatures that can help for disease diagnosis, prognostication or treatment response assessment [10-12]. Indices extracted from the histogram of voxel values and texture features are able to quantify intratumoral heterogeneity. We hypothesized that a quantification of bone marrow heterogeneity through Radiomics analysis would help improving the diagnosis of diffuse disease on 18-FDG PET/CT in multiple myeloma patients.

We aimed to develop a radiomics-based model derived from PET and CT images, that could improve the diagnosis of multiple myeloma diffuse disease on 18-FDG PET/CT.

Methods

Patients

Between February 2017 and February 2019, patients with newly diagnosed MM eligible for autologous stem cell transplantation were prospectively enrolled in this study. The diagnosis of MM was based on the IMWG criteria [13]. Written informed consent to undergo PET/CT and Whole-Body diffusion-weighted MRI at diagnosis was obtained from all individual participants included in the study. Exclusion criteria were corticosteroid therapy during the 2 weeks prior

to imaging or having already started chemotherapy. The Ethics Committee of the District of Bordeaux approved this research.

18F-FDG PET/CT

PET/CT examinations were performed either on a GE-710-16S PET-CT instrument (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) (N=29) or on a Philips VEREOS PET/CT instrument (Philips Healthcare, Eindhoven, The Netherlands) (N=1) with an injected ¹⁸F-FDG activity of 3 MBq/kg. Patients fasted for 6 hours before ¹⁸F-FDG injection. PET/CT was performed from the vertex to the knees, with an average total scan time of 20 minutes. Image findings were reported to clinicians for staging purposes. For the purpose of the present radiomics' analysis, and following data anonymization, PET/CT results were reviewed on a dedicated workstation (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL) by two experienced nuclear medicine physicians (JB and GT) blinded to the MRI, clinical and biological data. Visual assessment of bone marrow was performed twice by each reader with sufficient time elapsed between reading sessions for intra-observer and inter-observer variability assessment. Visual interpretation was based on the uptake intensity (bone marrow uptake > liver uptake) and heterogeneity of bone marrow uptake on PET/CT images [3]. CT was performed with a tube voltage of 120 Kv. CT matrix size was 5122 with a voxel size of 1x1x2mm (Philips) and 1x1x2.5mm (GE). PET matrix size was 2882 (Philips) 2562 (GE) with a voxel size of 2x2x2mm (Philips) and 3x3x3mm (GE). PET images were reconstructed with an iterative algorithm: 3 iterations, 5 subsets; 2mm full width half maximum (Philips); 2 iterations, 24 subsets; 6.4mm full width half maximum (GE).

Whole-body diffusion-weighted MRI

Whole-body diffusion-weighted MRI (WB-MRI) was the standard of reference for the diagnosis of diffuse disease. Examinations were performed using a 1.5 Tesla device (Aera; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). The following imaging protocol was applied for an average total scan time of 45 minutes. First, we obtained coronal T1-weighted turbo spin echo sequences at the pelvis (repetition time [TR] 785 ms; echo time [TE] 10 ms), coronal T2-weighted short-term inversion recovery sequences at the pelvis (TR 13850 ms; TE 90 ms), sagittal T1-weighted turbo spin echo sequences at the spine (TR 453 ms; TE 12 ms), and sagittal T2-weighted short-term inversion recovery sequences at the spine (TR 7450 ms; TE 62 ms). Second, axial diffusion-weighted (DW) sequences were acquired from the vertex to the knees seven to nine stacks with b values of 50 and 800 s/mm². Each stack was composed of 50 slices of 5 mm thickness (TR 7959 ms, TE 61 ms, inversion time 180 ms).

After anonymization, MRI results were reviewed by one experienced radiologist blinded to the PET/CT, clinical and biological data. The definition of diffuse disease was adapted from previously published criteria [14], based on measurements performed on the lumbar spine, as follows: a vertebral body/vertebral disk signal <1.3 on T1-weighted images, a vertebral body/psoas muscle signal >2 on T2-weighted images, and a vertebral body/kidney signal >1 on DW images. Mild infiltration was defined as a pathological finding only on T2-weighted sequences or on DW sequences. Moderate infiltration was defined as a pathological finding on both T2-weighted and DW images. Severe infiltration was defined as a pathological finding on T2-weighted, DW and T1-weighted images.

Feature extraction

The whole spine volume of interest (VOI) of a single patient was manually segmented on a CT template scan using Horos software (v3.3.5, Nimble Co LLC d/b/a Purview Annapolis, MD USA) by an experienced nuclear medicine physician. Subsequently, we employed a 3D deformable image registration (DIR) algorithm to propagate the obtained VOI on the CT-scan of each of the 30 patients. The employed DIR algorithm was designed to provide voxel-wise 3D motion estimates, in order to cope with inter-patients' anatomical variabilities. We employed the EVolution solution which was initially proposed for mono- and multi-modal DIR [15, 16]. A visual inspection of propagated delineations was done, and local manual corrections were performed when needed. Extracted Region of Interests (ROIs) corresponding to focal lesions were then subtracted from the CT and PET VOI of the spine. This allowed to analyze the whole bone marrow signal of the spine without focal lesions, in order to properly individualize diffuse disease.

Because two different PET/CT instruments were used for this study, PET VOI were resampled to a voxel size of $2\text{mm} \times 2\text{mm} \times 2\text{mm}$ and CT VOI were resampled to a voxel size of $1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 2\text{mm}$. PET images were normalized between patients by using the SUV formula. Radiomics features from VOI of CT and PET were extracted by using the Pyradiomics package [17]. Features extracted comply with the features definitions described by the Imaging Biomarker Standardisation Initiative (IBSI) [18]. For the purpose of features extraction on CT, we used a fixed bin width of 10 HU between -1000 and 3000 HU in line with the absolute resampling method [19]. For PET SUV, we used a fixed bin width of 0.3 between an intensity of 0 and 20, following the absolute resampling method [19]. Conventional PET metrics were extracted and included in the model: SUVmax, SUVmean, SUVmin and Metabolic Tumor Volume. The following extracted radiomics features were: first order statistics ($n=19$), second order features

derived from Gray Level Cooccurrence matrix (n=20), third order features derived from Gray Level Run Length matrix (n=16), from Gray Level Size Zone matrix (n=16), from Gray Level Dependent matrix (n=12) and from Neighboring Gray Tone Difference matrix (n=4). Radiomics features are listed in the Supporting Table 1.

Modelling

For each patient, a total number of 174 Radiomics features were obtained from CT (N=87) and PET images (N=87). Data analysis was performed using the scikit-learn library [20]. Patients were randomly assigned to a training set (2/3) or a test set (1/3). Features were pre-selected on the training set by Random Forest tree importance with a cut-off >0.01 [21]. A correlation matrix of the pre-selected variables was performed (figure 1) and features with high correlation were discarded: a total of five features were kept in the model. Machine-learning (ML) methods were trained to find the best model, using the selected features. Different ML classifiers from the scikit-learn library were considered: logistic regression, single vector machine (SVM), k-nearest neighbors, gaussian naïve bayesian classifiers and random forests. Classifiers hyperparameters were optimized using a cross-validated grid-search. Each model metrics were then evaluated using a 5-fold shuffled cross validation, which was iterated 100 times with a different initialization seed. The following average test metrics were calculated: recall (sensitivity), specificity, precision (positive predictive value), negative predictive value, F1-score [$F1=2x(\text{precision} \times \text{recall})/(\text{precision}+\text{recall})$], accuracy and area under the curve after ROC analysis. The Radiomics flowchart is shown in figure 2.

Results

Thirty consecutive patients were prospectively included in the analysis. The characteristics of the patients are summarized in Table 1. PET/CT and WB-MRI were performed in indeterminate order depending on scheduling opportunities. The median time between PET/CT and WB-MRI was 9 days (range, 1-23 days). The median glucose level in patients proceeding to PET/CT was 0.97 g/L (range, 0.78–1.37 g/L). The median interval between ¹⁸F-FDG injection and scanning was 65.5 minutes (range, 45–70 minutes).

Eighteen patients (18/30) had diffuse bone marrow disease of the spine on WB-MRI which was classified as mild (n=1), moderate (n=8) or severe (n=9). The training set was composed of 13 patients with diffuse disease and 7 patients without diffuse disease. The accuracies, sensitivity and specificity of first and second PET/CT readers for detecting diffuse disease were 55%, 62%, 43% and 65%, 62%, 71%, on this training set respectively. The intra-observer variability

was evaluated: the first reader had a Cohen's kappa coefficient of agreement of 0.71 ($p < 0.001$) and the second reader 0.80 ($p < 0.001$), which corresponds to a substantial agreement. After consensus reading, the combined reading accuracy reached 70% and the AUC of the ROC curve was 0.71 (CI 95% 0.54-0.88). Kappa coefficient of agreement between the two readers was 0.60 ($P = 0.006$), which corresponds to a moderate agreement. Detailed diagnostic performances of readers are provided in Table 2.

Five radiomics features on PET-CT were selected in our analysis. Two extracted from CT images were derived from the gray level co-occurrence matrix: Contrast and Joint Energy also defined as Angular Moment by IBSI. Three were extracted from PET images and were derived from the neighboring gray tone difference matrix: Busyness, Coarseness and Strength. There was no significant correlation between PET features ($P > 0.05$) and CT features ($P > 0.05$) as shown by the correlation matrix in figure 1. These parameters were also not correlated to their corresponding volume: Busyness - $R = 0.14$ (95% CI -0.32-0.55; $P = 0.55$) ; Coarseness - $R = 0.25$ (95% CI -0.21-0.62; $P = 0.29$) ; Strength - $R = 0.18$ (95% CI -0.58-0.29; $P = 0.45$) ; Joint Energy - $R = -0.07$ (95% CI -0.50-0.38; $P = 0.76$) ; Contrast - $R = -0.39$ (95% CI -0.71-0.07 ; $P = 0.09$). There was no correlation between Coarseness and SUVmax ($R = -0.18$; 95% CI -0.58-0.28 ; $P = 0.43$), no high correlation between Busyness and SUVmax ($R = -0.56$; 95% CI -0.80-0.15; $P = 0.01$) and a high correlation between Strength and SUVmax ($R = 0.92$; 95% CI 0.80-0.97; $P < 0.001$). Performance of each classifier after 5-fold cross-validation with the training set using these five features are provided in Table 3. Random forest classifier reached the highest mean accuracy of 0.91 (95% CI 0.90-0.92) with an AUC of 0.90 (95% CI 0.89-0.91). ROC curves of the different classifiers are showed in figure 3. The independent test set was balanced with 5 patients with diffuse disease and 5 patients without diffuse disease. Out of the different classifiers evaluated, the trained Random Forest classifier reached the highest sensitivity on the independent test set with an accuracy of 80%. Gaussian Naïve-Bayes also showed similar accuracy in the test set. Detailed performance is provided in Table 3. Examples of diagnostic errors made by visual analysis with correct classification by texture analysis are shown in Figures 4 and 5. The most frequent errors made after texture analysis were similar between all the algorithms. The patient for whom a systematic error was made had a severe diffuse disease. Visual analysis for this patient was discordant between the two readers.

Discussion

We aimed at developing a reliable and automated method based on computational imaging analysis of PET and CT images in order to accurately diagnose MM diffuse infiltrative disease

at initial diagnosis. Currently, there are no recommended criteria for the diagnosis of diffuse disease on 18FDG PET-CT imaging. Authors have suggested using either the spleen or the liver uptake as a diagnostic cut-off, mainly based on an empirical approach [8, 9]. Therefore, current interpretation of PET/CT mainly relies on a visual approach. In our study, when PET/CT images were read visually, accuracies of both readers were moderate. Agreement between readers was moderate and there was some intra-observer variation at two different readings. Moreover, accuracy only slightly improved after consensual reading (0.7) (Table-2). This reflects the limitations of a visual approach for the diagnosis of diffuse MM disease. The requirement for quantitative and/or standardized PET/CT interpretation criteria to be used in various settings of multiple myeloma patients have been pointed out [22].

We found that a radiomic signature based on five different features extracted from PET and CT images was the most accurate for the diagnosis of diffuse disease. The risk of overfitting our model on the training set was minimized by filtering features and operating cross-validation [23]. After a 5-fold shuffled cross-validation iterated 100 times with a different initialization seed our model kept high performances, that were superior to visual reading. Furthermore, the model was stable after testing on an independent test set. In a post-hoc analysis, our model was also stable when randomizing 100 times the training and testing set distribution (training set: AUC=0.86; 95% CI 0.84-0.88; testing set: accuracy = 0.80; 95%CI = 0.78-0.82). Interestingly, these five biomarkers were extracted from both CT and PET, highlighting the importance of both imaging modalities for the diagnosis of diffuse disease.

The non-correlation of these five parameters between themselves reflects that they represent different information. It has been demonstrated that there is a correlation between Radiomics parameters and volume but that this correlation decreases as the volume increases [10]. This explains why our selected features presented no significant correlation with volume, as a very large volume was extracted for each patient (median Volume = 660682cm³). Although a high correlation was found between Strength and SUV_{max}, the two other selected PET features had none to moderate correlation to SUV_{max}, suggesting that the combination of the 3 PET features provides sufficient additional information as compared to SUV_{max}.

Two studies have shown that texture parameters have a valuable diagnostic value for the diagnosis of bone marrow infiltration in diffuse large B-cell lymphoma and acute leukemia respectively [24, 25]. As the diseases explored are different, the texture parameters that were found relevant in these studies are different from our model. The methodology used was different in the study by Aides and colleagues. In this study, a one-feature model was selected with univariate analysis [24]. Skewness, a first order parameter, was selected as the best feature

with a ROC AUC of 0.821 [24]. Interestingly, in our study, this parameter also had a significant value with a ROC AUC of 0.78 and an accuracy of 0.70 on the training set. However, these results remained inferior to what we obtained with our model, and the single feature performed poorly in the test set (accuracy = 0.40). Busyness was the best feature after univariate analysis on the training set. However, using only Busyness as a predictor reached unsatisfying results on the test set with an accuracy of 0.67, which plead in favor of our model.

Improving PET/CT diagnosis of MM diffuse infiltrative disease is crucial for the following reasons: 1) 18-FDG PET/CT is the only imaging modality that has been proved as prognostic in the evaluation of MM response to treatment [2, 3]. Therefore, in order to properly assess disease response to treatment, it is necessary to have the most comprehensive PET/CT imaging study at baseline, being able to more accurately diagnose diffuse disease. 2) Although the diagnosis of diffuse disease is not a criteria that will trigger the start of a treatment, it is known that smoldering myeloma presenting with only diffuse infiltration are at high risk of progression to multiple myeloma [26]. It is recommended that these patients be closely monitored with follow-up imaging every 3 to 6 months [13]. 3) Diffuse disease intensity is not a simple reflect of bone marrow plasma cells percentage on the single BMB. Indeed, BMB cannot be a surrogate of imaging for diffuse disease assessment, probably partly because of the heterogeneity of plasma cells distribution throughout the entire bone marrow [27]. This is the reason why we chose Whole-Body diffusion MRI as the reference standard in our study. This highlights the pivotal role of MM whole-body imaging at diagnosis, including PET/CT, in order to improve MM patient risk stratification. We here provide a tool that improves diffuse disease assessment by FDG-PET contributing to make of FDG-PET the most comprehensive imaging procedure in MM, being able to accurately diagnose focal lesions, extra-medullary lesions and diffuse disease as well.

Our study had some limitations. First, although this study was conducted prospectively, the population of our study was small. Second, whether combination of radiomics features with some biological features might further improve prediction also deserves investigation on a larger patient sample. Third, although we used two different PET/CT systems, this study was monocentric, and external validation will be needed. Nevertheless, we tried to build a robust and standardized algorithm that comply with IBSI guidelines. As our final model relies on identified imaging features extracted with an open-source package, we hope it will be further tested in studies from other centers.

Conclusions

We elaborated a bone marrow radiomics-based model that allows to more accurately diagnose MM diffuse infiltrative disease on 18-FDG PET/CT. This reinforces 18-FDG PET/CT position as a one stop-shop procedure for assessing MM disease extent and being a baseline reference for subsequent therapeutic evaluation. Our results need validation in a larger and multicentric population.

List of Abbreviations

18FDG-PET/CT: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computerized Tomography

AUC: Area Under the ROC Curve

DW: Diffusion Weighted

IBSI : Image Biomarker Standardisation Initiative

MM : Multiple Myeloma

MRI: Magnetic Resonance Imaging

WB-MRI: Whole-Body diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging

Declarations

Ethical approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III of the CHU de Bordeaux approved the conduct of this research (reference number: DC 2016/169).

Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by Philips Healthsystems. Philips Healthsystems was not implied in the data collection, design of study, analysis, interpretation of data or writing.

Authors' contributions

CM, EH, GM, OS and BDS contributed to the conception and the design of the study

CM, GT, JBP, and BDS contributed to analysis and interpretation of data

All authors participated to the drafting of the manuscript

All authors approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgements

Not applicable.

References

1. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British journal of haematology*. 2013; 162(1):50-61.
2. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 2013; 121(10):1819-1823.
3. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017; 35(25):2911-2918.
4. Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Weber D, Alexanian R, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005; 16(11):1824-1828.
5. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, Gkotsamanidou M, Roussou M, et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic

patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *American journal of hematology*. 2012; 87(9):861-864.

6. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, 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. *Haematologica*. 2007; 92(1):50-55.
7. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The lancet oncology*. 2019; 20(6):e302-e312.
8. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(19):4384-4390.
9. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *European journal of radiology*. 2014; 83(12):2203-2223.
10. Hatt M, Majdoub M, Vallieres M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med*. 2015; 56(1):38-44.
11. Orhac F, Theze B, Soussan M, Boisgard R, Buvat I. Multiscale Texture Analysis: From 18F-FDG PET Images to Histologic Images. *J Nucl Med*. 2016; 57(11):1823-1828.
12. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014; 5:4006.
13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014; 15(12):e538-548.
14. Duvauferrier R, Valence M, Patrat-Delon S, Brillet E, Niederberger E, Marchand A, et al. Current role of CT and whole body MRI in multiple myeloma. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(2):169-183.
15. Denis de Senneville B, Zachiu C, Ries M, Moonen C. EVolution: an edge-based variational method for non-rigid multi-modal image registration. *Phys Med Biol*. 2016; 61(20):7377-7396.

16. Lafitte L, Zachiu C, Kerkmeijer LGW, Ries M, Denis de Senneville B. Accelerating multi-modal image registration using a supervoxel-based variational framework. *Phys Med Biol.* 2018; 63(23):235009.
17. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res.* 2017; 77(21):e104-e107.
18. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S, Initiative f. Image biomarker standardisation initiative - feature definitions. 2016.
19. Orhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One.* 2015; 10(12):e0145063.
20. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research.* 2011; 12:2825-2830.
21. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001; 45(1):5-32.
22. Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPETUs): final results. IMPETUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2018; 45(5):712-719.
23. Reuze S, Schernberg A, Orhac F, Sun R, Chargari C, Dercle L, et al. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 102(4):1117-1142.
24. Aide N, Talbot M, Fruchart C, Damaj G, Lasnon C. Diagnostic and prognostic value of baseline FDG PET/CT skeletal textural features in diffuse large B cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2018; 45(5):699-711.
25. Li H, Xu C, Xin B, Zheng C, Zhao Y, Hao K, et al. (18)F-FDG PET/CT Radiomic Analysis with Machine Learning for Identifying Bone Marrow Involvement in the Patients with Suspected Relapsed Acute Leukemia. *Theranostics.* 2019; 9(16):4730-4739.
26. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010; 28(9):1606-1610.

27. Rasche L, Alapat D, Kumar M, Gershner G, McDonald J, Wardell CP, et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia*. 2019; 33(7):1713-1722.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Value <i>n</i> =30	Range or %
Median age	56	34–66
Sex		
Male	17	56
Type of myeloma		
IgG	12	40
IgA	5	17
IgD	1	3
Light chain	12	40
Anemia	19	63
Thrombocytopenia	3	10
Altered renal function	4	13
Hypercalcemia	3	10
Elevated LDH	13	43
Beta-2 microglobulin		
>3.5 mg/L	15	50
>5.5 mg/L	5	17
Median serum free light chain (mg/L)	343	3.2–17,600
R-ISS score		
1	15	50
2	9	30
3	6	20
Unfavorable cytogenetics	4	13
Median bone marrow plasma cell infiltration (%)	28	0–87

LDH, lactate dehydrogenase; R-ISS, Revised-International Staging System.

Table 2. Visual reader performance (on the training set)

	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)	Accuracy (95%CI)
Reader 1	0.62 (0.35-0.88)	0.43 (0.06-0.80)	0.67 (0.40-0.93)	0.38 (0.04-0.71)	0.55 (0.32-0.77)
Reader 2	0.62 (0.35-0.88)	0.71 (0.38-1.00)	0.80 (0.55-1.00)	0.50 (0.19-0.81)	0.65 (0.41-0.85)
Consensus reading	0.67 (0.45-0.88)	0.75 (0.51-0.99)	0.80 (0.60-1.00)	0.60 (0.35-0.85)	0.70 (50.6-85.3)

Table 3. Classifier diagnostic performances on the training set and on the independent test set with the radiomics signature.

Classifier	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	F1-Score (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Training Set*						
Logistic Regression	0.82 (0.81-0.83)	0.76 (0.74-0.77)	0.89 (0.87-0.92)	0.65 (0.58-0.72)	0.83 (0.81-0.85)	0.80 (0.79-0.81)
Gaussian Naive-Bayes	0.56 (0.53-0.60)	0.85 (0.82-0.88)	0.80 (0.75-0.85)	0.54 (0.45-0.62)	0.63 (0.60-0.66)	0.66 (0.63-0.69)
K-Nearest Neighbors	0.79 (0.78-0.80)	0.82 (0.78-0.86)	0.91 (0.88-0.94)	0.69 (0.62-0.76)	0.82 (0.81-0.84)	0.80 (0.78-0.82)
Support Vector Machine	0.78 (0.77-0.81)	0.77 (0.73-0.81)	0.88 (0.85-0.91)	0.65 (0.58-0.71)	0.81 (0.78-0.83)	0.78 (0.76-0.80)
Random Forest	0.93 (0.91-0.96)	0.86 (0.84-0.88)	0.94 (0.93-0.96)	0.85 (0.76-0.94)	0.93 (0.92-0.94)	0.91 (0.90-0.92)
Test Set						
Logistic Regression	0.80	0.40	0.57	0.67	0.67	0.60
Gaussian Naive-Bayes	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
K-Nearest Neighbors	0.67	0.57	0.40	0.80	0.67	0.60
Support Vector Machine	0.50	0.50	0.40	0.60	0.55	0.50
Random Forest	1.00	0.71	0.60	1.00	0.75	0.80

PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value.

*Results of the training set were obtained after a 5-fold shuffled cross-validation iterated 100 times with a different initialization seed.

Supplementary Table 1. Radiomics features used in our model

Features Class	Features	Number
First Order Statistics	Energy ; Total Energy ; Entropy ; Minimum ; 10 th percentile ; 90 th percentile ; Maximum ; Mean ; Median ; Interquartile Range ; Range ; Mean Absolute Deviation ; Robust Mean Absolute Deviation ; Robust Mean Squared ; Standard Deviation ; Skewness ; Kurtosis ; Variance ; Uniformity	19
Gray Level Cooccurrence Matrix (GLCM)	Autocorrelation ; Joint Average ; Cluster Prominence ; Cluster Shade ; Cluster Tendency ; Contrast ; Correlation ; Difference Average ; Difference Entropy ; Difference Variance ; Joint Energy ; Joint Entropy ; Informational Measure of Correlation 1 ; Informational Measure of Correlation 2 ; Inverse Difference Moment ; Maximum Correlation Coefficient ; Inverse Difference Moment Normalized ; Inverse Difference ; Inverse Difference Normalized ; Inverse Variance ; Maximum Probability ; Sum Average ; Sum Entropy ; Sum of Squares	20
Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM)	Small Area Emphasis ; Large Area Emphasis ; Gray Level Non Uniformity ; Gray Level Non Uniformity Normalized ; Size-Zone Non Uniformity ; Size-Zone Non Uniformity Normalized ; Zone Percentage ; Gray Level Variance ; Zone Variance ; Zone Entropy ; Low Gray Level Zone Emphasis ; High Gray Level Zone Emphasis ; Small Area Low Gray Level Emphasis ; Small Area High Gray Level Emphasis ; Large Area Low Gray Level Emphasis ; Large Area High Gray Level Emphasis	16
Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)	Short Run Emphasis ; Long Run Emphasis ; Gray Level Non-Uniformity ; Gray Level Non Uniformity Normalized ; Run Length Non Uniformity ; Run Length Non Uniformity Normalized ; Run Percentage ; Gray Level Variance ; Run Variance ; Run Entropy ; Low Gray Level Run Emphasis ; High Gray Level Run Emphasis ; Short Run Low Gray Level Emphasis ; Short Run High Gray Level Emphasis ; Long Run	16

	Low Gray Level Emphasis ; Long Run Low High Level Emphasis ;	
Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)	Coarseness ; Busyness ; Complexity ; Strength ;	4
Gray Level Dependence Matrix (GLDM)	Small Dependence Emphasis ; Large Dependence Emphasis ; Gray Level Non Uniformity ; Dependence Non-Uniformity ; Dependence Non-Uniformity Normalized ; Gray Level Variance ; Dependence Variance ; Dependence Entropy ; Low Gray Level Emphasis ; High Gray Level Emphasis ; Small Dependence Low Gray Level Emphasis ; Small Dependence High Gray Level Emphasis ; Large Dependence Low Gray Level Emphasis ; Large Dependence High Gray Level Emphasis	12

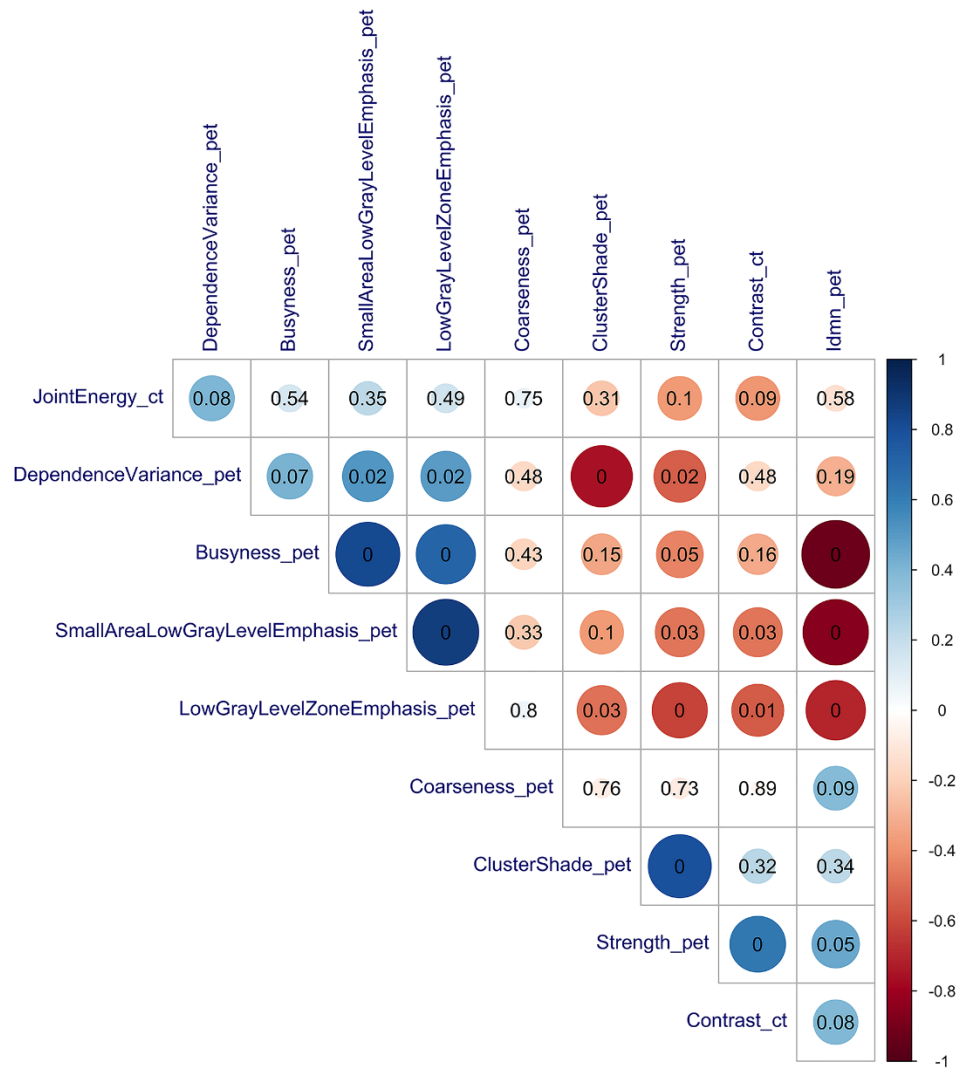


Figure 1. Correlation Matrix of the features pre-selected by random forest tree importance. Circle diameter and color represent the magnitude of feature correlation. The *P* value of correlation test is showed at the center of each circle.

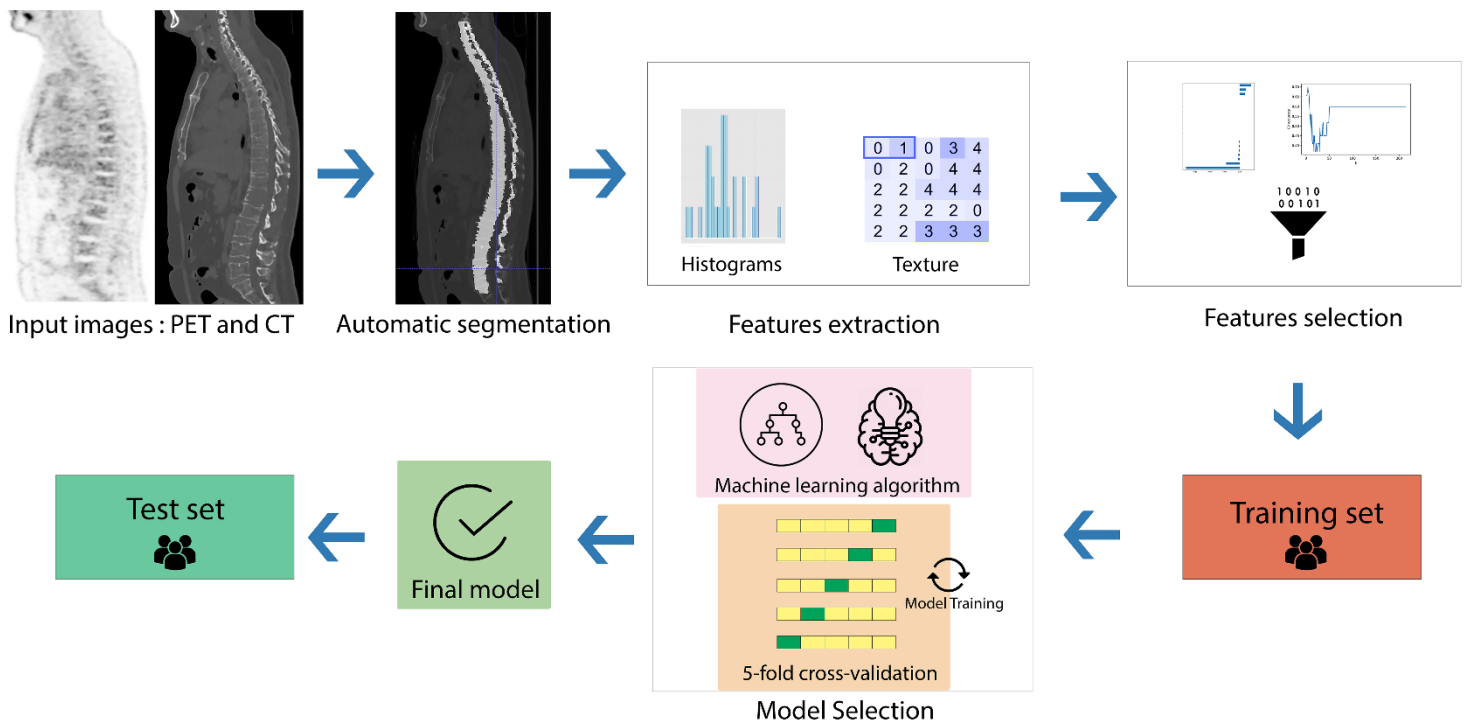


Figure 2. Flowchart of Radiomics analysis (this figure was solely created by the corresponding author of this manuscript).

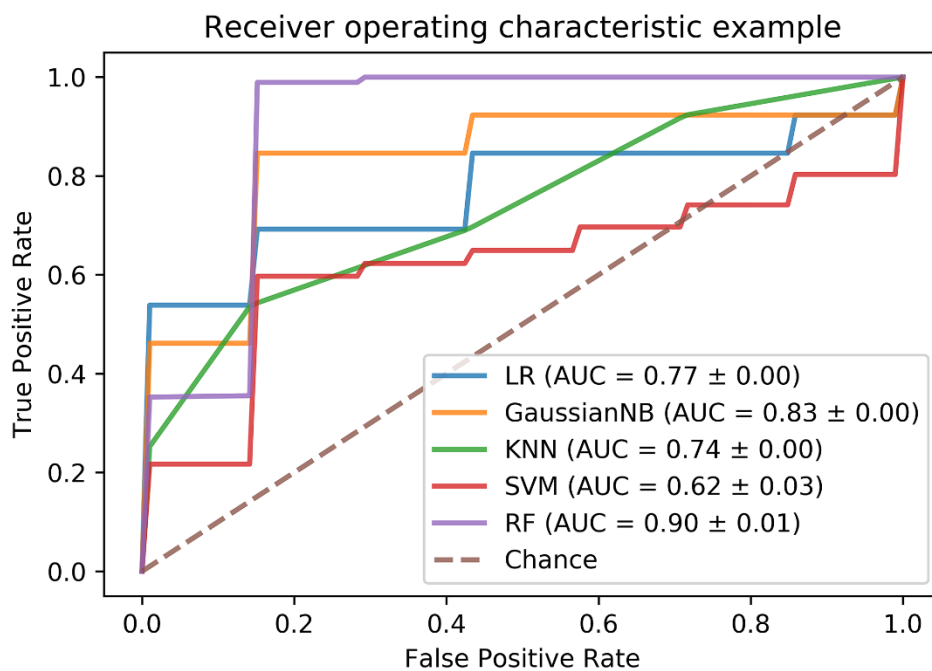


Figure 3. ROC curves of the different classifier's performance on the training set

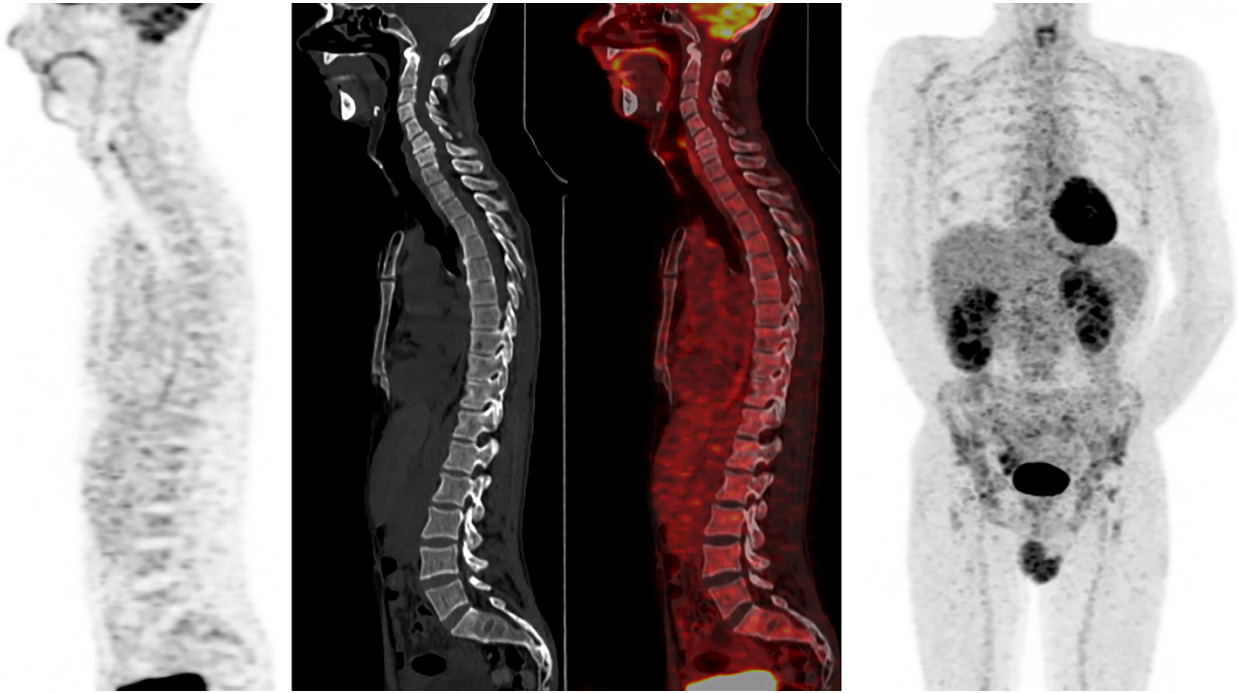


Figure 4. 54-year-old male with IgD lambda ISS1 Multiple Myeloma. Sagittal 18-FDG PET images show a mild diffuse uptake of the bone marrow of the spine without underlying bone lesions on the companion CT. Bone marrow biopsy showed 24% of clonal plasma cells. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI was positive for diffuse disease with the presence of a severe diffuse infiltration. Visual analysis failed to detect bone marrow diffuse disease. The Machine Learning algorithm based on Radiomics data extracted from PET/CT images correctly predicted the presence of diffuse disease.

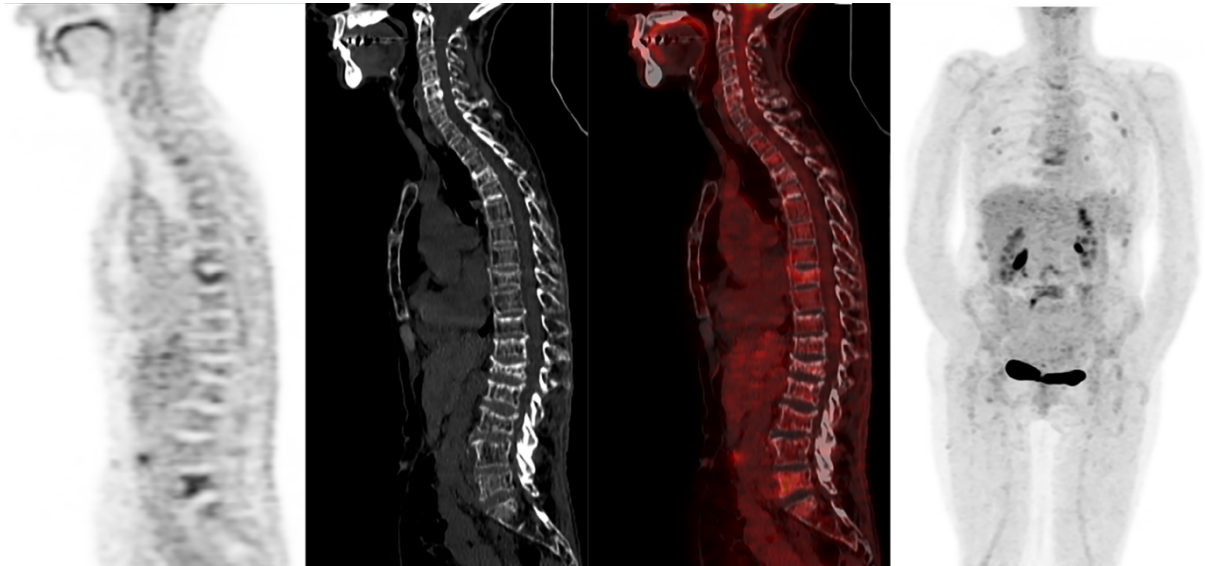


Figure 5. 62-year-old female with ISS1 kappa IgG Multiple Myeloma. Sagittal 18-FDG PET images show a mild and diffuse bone marrow uptake of the spine assorted with focal uptakes of few vertebral bodies. Sagittal CT images show multiple vertebra fractures and a diffuse alteration of bone density. Other focal uptakes are seen within the ribs. Bone marrow biopsy showed 41% of clonal plasma cells. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI was negative for diffuse disease. Visual analysis of 18-FDG PET/CT images was wrongly positive. The machine learning algorithm correctly predicted the absence of diffuse disease.

4.2.2 Conclusions

Nous montrons ainsi dans la deuxième étude de ce travail de thèse que l'analyse radiomique aidées des techniques d'IA peut améliorer le diagnostic d'atteinte ostéo-médullaire diffuse du MM en TEP-FDG. Grâce à la quantification précise de l'hétérogénéité de l'image, cette signature radiomique de 5 variables offre une évaluation objective de l'atteinte ostéo-médullaire, permettant une reproductibilité théorique optimale. La comparaison avec l'analyse visuelle montre une variabilité inter-observateur non négligeable et des performances modérées, reflétant la difficulté du diagnostic visuel de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse. Ceci peut notamment être dû à l'absence de critères diagnostiques consensuels pour le moment.

Dans notre étude, les performances de l'algorithme de forêts aléatoires sont excellentes sur le set d'entraînement avec cross-validation mais restent un peu inférieures sur le set de test indépendant. Li et al. ont montré les bonnes performances d'une signature radiomique de 3 variables combinées aux techniques de ML pour le diagnostic des atteintes ostéo-médullaire des leucémies aiguës en TEP-FDG, avec des résultats similaires sur le set indépendant de validation (256).

Même si l'approche radiomique semble présenter de meilleures performances que l'analyse visuelle, elle demeure imparfaite, probablement limitée par les performances intrinsèques de la technique TEP-TDM pour la détection des volumes tumoraux peu denses (effet de volume partiel) mais également par le faible nombre de patients fournis à l'algorithme pour l'apprentissage dans notre étude tout comme dans celle de Li et al (256). L'analyse radiomique du signal ostéo-médullaire par IA pourrait néanmoins être envisagée comme une approche complémentaire de l'analyse visuelle, afin d'améliorer la certitude diagnostique du lecteur.

La signature radiomique que nous avons individualisée a plusieurs limites. Bien que des techniques d'apprentissage veillant à limiter l'overfitting aient été utilisées, notamment par l'utilisation de méthodes de cross-validation et de validation finale sur un set de données indépendant, il existe un risque de fausses découvertes compte tenu du faible nombre de patients. De plus, nos données ont été extraites pour majorité (29/30 patients) des images d'une seule et même machine TEP-TDM. Nous ne pouvons donc pas garantir la robustesse des variables radiomiques employées sur des images provenant de machines différentes. L'application de nos résultats à des cohortes de validation externe est donc nécessaire.

4.3 Comparaison de la TEP-TDM au 18-FDG et de l'IRM de diffusion corps-entier dans l'évaluation thérapeutique du Myélome Multiple éligible à une autogreffe de moelle osseuse

4.3.1 Introduction

La TEP-FDG a une valeur pronostique établie lors de l'évaluation thérapeutique du MM (11-13, 167). Des études princeps ont en effet montré son fort impact sur la PFS mais également sur l'OS plus particulièrement lors de l'évaluation métabolique réalisée après greffe (11-13). Les quelques études comparatives publiées dans la littérature montrent également que l'IRM conventionnelle ne présente pas de valeur pronostique au cours du traitement, étant donné la forte proportion d'IRM faussement positives (12, 13, 177, 189). Des travaux récents avancent que les techniques d'IRM fonctionnelles avec notamment l'utilisation de l'imagerie de diffusion permettraient d'améliorer la discrimination entre des lésions de MM en réponse thérapeutique et la persistance de cellules tumorales viables (16, 17, 162). Plusieurs travaux montrent une corrélation entre la profondeur de la réponse biochimique et la variation du signal de diffusion, pouvant être quantitativement évaluée via la mesure de l'ADC (16, 17, 162). Nous avons vu dans la première étude que la DW-MRI permettait une meilleure évaluation de la charge tumorale au bilan d'extension initial que la TEP-FDG. En imagerie, disposer d'un examen « baseline » exhaustif contribue à évaluer de manière optimale la réponse thérapeutique lors d'imageries itératives réalisées au cours du traitement. Il paraît donc intéressant d'évaluer la contribution de la DW-MRI à l'évaluation thérapeutique du MM. De plus, de récents critères d'imagerie intégrant les données provenant de l'imagerie de diffusion ont récemment été publiés afin de classifier la réponse thérapeutique dans le MM (131). S'il existe bien des données concernant la variation de l'ADC en fonction de la réponse biochimique du MM et ce à des temps variables entre la chimiothérapie et l'imagerie, il n'existe aucune étude à ce jour ayant évalué la valeur pronostique de l'IRM de diffusion dans le MM. De surcroît, il n'existe pas non plus de comparaison appariée de la DW-MRI et de la TEP-FDG dans l'évaluation thérapeutique du MM de novo. L'impact pronostique de la TEP-

FDG ayant surtout été démontré dans une population de patients traités par ASCT nous nous sommes donc intéressés à cette population précise pour effectuer notre étude.

L’objectif principal de l’article 3 était donc de comparer l’impact pronostique de la DW-MRI et de la TEP-FDG dans le MM de novo éligible à une autogreffe de moelle osseuse, et ce à deux temps importants de la prise en charge du MM c’est-à-dire après chimiothérapie d’induction (lors du bilan pré-greffe) et après autogreffe-chimiothérapie de consolidation.

Article

Prospective comparison of 18-FDG PET/CT and Whole-Body MRI with Diffusion-Weighted Imaging in the evaluation of treatment response of Multiple Myeloma patients eligible to Autologous Stem Cell Transplant

Charles Mesguich^{1,2,*}, Valerie Latrabe³, Cyrille Hulin⁴, Axelle Lascaux⁴, Laurence Bordenave¹, Elif Hindie¹, Gerald Marit²

¹ CHU Bordeaux, Nuclear Medicine department, F-33000 Bordeaux, France

² INSERM U1035, University of Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

³ CHU Bordeaux, Radiology department, F-33000 Bordeaux, France

⁴ CHU Bordeaux, Haematology department, F-33000 Bordeaux, France

* Correspondence: charles.mesguich@chu-bordeaux.fr; Tel.: +33-5-57656335

Received: date; Accepted: date; Published: date

Simple Summary: Over the past decade, the imaging of multiple myeloma has evolved with the increasing use of modern imaging techniques such as 18-FDG PET/CT and MRI. Both imaging modalities have high sensitivity for the detection of bone involvement. 18-FDG PET/CT may help assessing treatment response but conventional MRI lacks prognostic value. Diffusion-Weighted is a newer MRI technique that could improve the assessment of tumor response. The aim of this prospective study was to compare the prognostic value of 18-FDG PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI in the evaluation of treatment response of multiple myeloma after induction chemotherapy and after transplant. After a median follow-up of 32 months in 30 patients, we found that only 18-FDG PET/CT had significant prognostic value at two important time points of patient’s treatment. Integrating PET/CT metabolic response to the overall monitoring of disease activity might be of value in further improving patient’s management in multiple myeloma.

Abstract: *Background:* To compare the prognostic values of 18-FDG PET/CT (FDG-PET) and Whole-Body MRI with Diffusion-Weighted Imaging (WB-DW-MRI) in the evaluation of treatment response of Multiple Myeloma (MM) patients eligible to ASCT. *Methods:* Thirty patients with newly diagnosed MM prospectively underwent FDG-PET and WB-DW-MRI at baseline, after induction chemotherapy and after ASCT. Response on WB-DW-MRI was evaluated with the MY-RADS criteria. FDG-PET was considered positive if residual uptake was superior to liver uptake. Imaging results were not used for treatment modification. Impact of imaging results on PFS was analyzed. *Results:* After a median follow-up of 32 months, 10 patients relapsed. With WB-DW-MRI, post-induction examination was positive in 3/25 and post-ASCT examination was positive in 3/27 patients. However, neither study showed prognostic impact on PFS. FDG-PET was positive in 5/22 post-induction and 3/26 patients post-ASCT, respectively. Positivity of FDG-PET, post-induction or post-ASCT, was associated with a shorter PFS (post induction: median PFS 19 months vs. not reached, log-rank $P=0.0089$; post-ASCT: median PFS 18 months vs. not reached, log-rank $P=0.0005$). *Conclusion:* Whether performed post-induction or post ASCT, FDG-PET has higher prognostic value than WB-DW-MRI for treatment response evaluation of newly diagnosed MM.

Keywords: Multiple Myeloma; FDG-PET/CT; MRI; DWI; Prognostic

1. Introduction

Over the past decade, the imaging of Multiple Myeloma (MM) has evolved with the increasing use of modern imaging techniques over radiographic skeletal survey (RSS). 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (18-FDG PET/CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have greater sensitivity than RSS for the detection of bone involvement and are now integrated in the guidelines for the staging of MM patients [1-3]. Several studies have demonstrated the prognostic role of 18-FDG PET/CT performed during the monitoring of MM patient’s response to treatment, owing to its ability to distinguish between metabolically active and fibrotic lesions [4-6]. Although conventional MRI is the gold standard for bone marrow imaging, it lacks prognostic value in the evaluation of MM response to treatment due to a high incidence of false positive results [5-8]. Functional MRI technique, such as Diffusion-Weighted imaging (DWI), may help improving the assessment of MM lesions response to treatment especially with the use of the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) as a quantifiable biomarker of disease activity [9-11]. Recent imaging guidelines have incorporated DWI as part of the MRI criteria for MM response assessment [12]. However, there is a lack of data regarding the prospective comparison of value 18-FDG PET/CT and Whole-Body MRI with diffusion-weighted imaging (WB-DW-MRI) in the evaluation of MM response to therapy. Therefore, we aimed to prospectively compare the prognostic value of 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI during the treatment response evaluation of MM patients eligible to autologous stem cell transplant response (ASCT) after induction chemotherapy and after ASCT followed by consolidation chemotherapy.

2. Results

Patients characteristics

Thirty consecutive patients were included in the analysis. The median follow-up was 32 months (Q1-Q3:23-35 months). Median age was 56-years (34-66 years) with 17/30 patients with an International Staging System (ISS) score of 1, 8 with an ISS of 2 and 5 with an ISS of 3. All patients underwent induction chemotherapy which included immunomodulatory and proteasome inhibitors drugs. The 25th percentile of PFS was 29 months with a median PFS almost reached (50.9 months) at 36 months (Figure 1). Ten patients relapsed during follow-up and three patients died because of disease progression with death occurring before ASCT in two of them. More detailed characteristics of the patients are provided in Table 1.

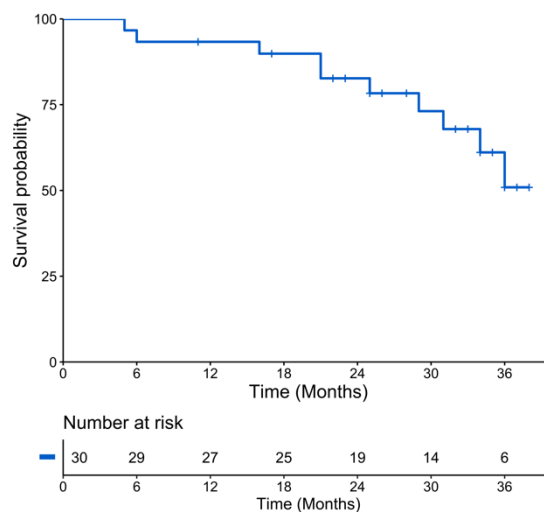


Figure 1. Kaplan-Meier plot of progression-free survival of the population.

Table 1. Patients characteristics

Characteristic	Value N=30	Range or %
Median age, years (range)	56	34-66
Male	17	56
Monoclonal protein isotype		
IgG	12	40
IgA	5	17
IgD	1	3
Light chain	12	40
kappa	10	33
lambda	2	7
Anemia	19	63
Thrombocytopenia	3	10
Hypercalcemia	4	13
Elevated LDH	13	43
Altered renal function	4	13
Beta-2 microglobulin		
3.5-5.5 mg/L	7	23
>5.5 mg/L	5	17
Median bone marrow plasmocytosis, %	28	0-87
Median serum free light chain (mg/L)	343	3.2-17600
High-risk cytogenetic: t(4;14) or del17p	2	7
ISS 1	17	57
ISS 2	8	27
ISS 3	5	17
Induction chemotherapy		
VRD	12	40
VTD	6	20
VTD-Dara	6	20
VRD-Dara	4	13
IRD	1	3
IRD-Dara	1	3

LDH: Lactate Dehydrogenase; ISS: International Staging System; VRD: Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone; VTD: Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone; Dara: Daratumumab; IRD: Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone.

Of the 30 included patients, 27 could proceed to ASCT as three patients presented early signs of progressive disease with marked alteration of general condition. Among the 27 patients who underwent ASCT, 22 had maintenance chemotherapy with Lenalidomide. Post-induction WB-DW-MRI was available in 25/27 patients, of whom 22 could also receive 18-FDG PET/CT evaluation (one patient opted not to receive the post-induction FDG-PET and there was difficulty in scheduling the exam with two other patients).

Post-induction chemotherapy imaging

The median time between post-induction 18-FDG PET/CT and post-induction WB-DW-MRI was ± 3 days (Q1-Q3:3-8.5 days). After induction chemotherapy, 18-FDG PET/CT was positive in 5/22 patients and negative in 17/22 patients. The Kaplan-Meier survival curves of PFS revealed a significant PFS difference between patients with a positive post-induction PET/CT with a median PFS of 19 months

while the median PFS was not reached for patients with a negative post-induction PET/CT (log-rank test $P=0.0096$) (Figure 2A). On univariate analysis, a positive 18-FDG PET/CT was associated with a shorter PFS (HR=6.79, 95% CI 1.30-35.5, $P=0.02$) (Table 2). Post-induction WB-DW-MRI was positive in 3/25 patients and negative in 22/25 patients with 13/22 patients categorized as highly likely to be responding and 9/22 patients as likely to be responding. The difference in Kaplan Meier survival curves of PFS by WB-DW-MRI status were not significant ($P=0.55$) (Figure 2B).

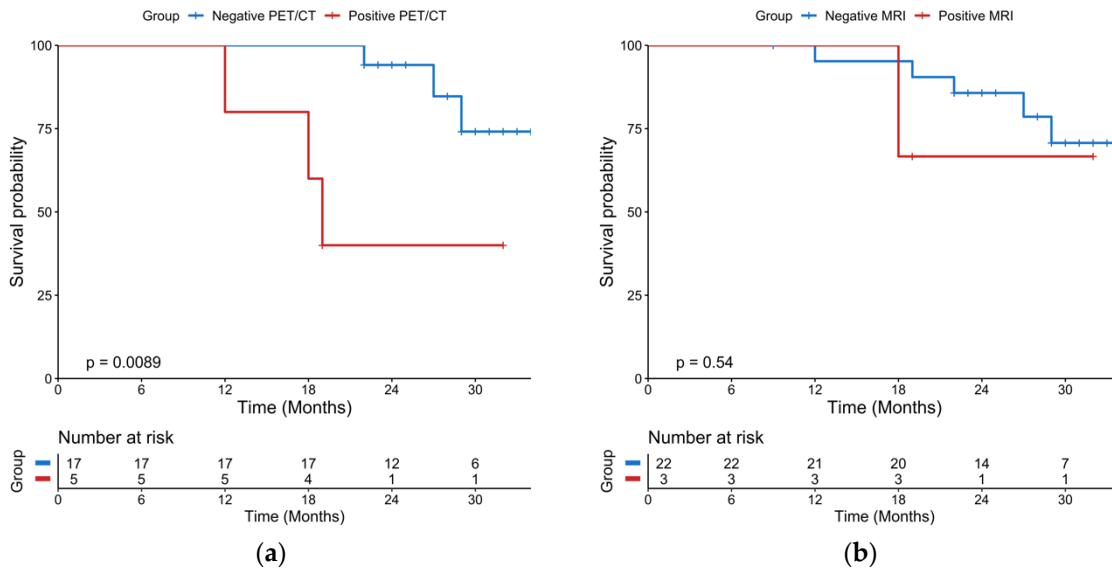


Figure 1. Kaplan-Meier plots of progression-free survival according to imaging performed after post-induction chemotherapy (landmarked at the end of induction chemotherapy). **(a)** 18-FDG PET/CT results; **(b)** WB-DW-MRI results.

Table 2. Univariate Analyses of Progression-Free Survival

Variable	Hazard Ratio		P
	Estimate	95% CI	
Age	0.99	0.92-1.09	0.96
Male sex	2.82	0.68-11.8	0.16
Anemia	2.37	0.61-9.21	0.21
Thrombocytopenia	1.55	0.15-13.2	0.59
Altered renal function	4.10	0.74-22.6	0.11
High calcium	1.81	0.20-16.3	0.60
High LDH	0.85	0.21-3.37	0.82
Low Albumin	2.50	0.26-24.5	0.43
High CRP	6.30	1.26-31.6	0.03
Cytogenetic t(4;14); del17p	12.84	2.06-80.1	0.006
ISS 2 to 3	6.00	1.23-29.1	0.03
FL SUV _{max} >4.2 on baseline PET/CT	2.47	0.31-19.6	0.39
>3FL on baseline PET/CT	2.95	0.33-0.63	0.17
Inferior limb involvement on baseline PET/CT	3.74	1.03-13.6	0.05
>4 skeletal areas involved on baseline PET/CT	5.46	1.49-20.0	0.01
Extramedullary disease on baseline PET/CT	7.00	1.34-36.5	0.02
Diffuse disease on baseline MRI	3.07	0.64-7.84	0.21
>7FL on baseline MRI	4.38	0.23-0.87	0.07
Response ≥ VGPR after induction chemotherapy	1.11	0.26-4.73	0.89
Response ≥ VGPR after ASCT	1.25	0.15-10.9	0.84
Positive PET/CT after induction chemotherapy	6.79	1.30-35.5	0.02
Positive PET/CT after ASCT	10.15	2.00-51.4	0.005
Positive WB-DW-MRI after induction chemotherapy	2.12	0.24-18.4	0.50
Positive WB-DW-MRI after ASCT	1.89	0.22-15.8	0.56

LDH: Lactate Dehydrogenase; CRP: C-reactive Protein; ISS: International Staging System; FL: Focal Lesion; PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography; MRI: Magnetic Resonance Imaging; VGPR: Very Good Partial Response; ASCT: Autologous Stem Cell Transplant; WB-DW-MRI: Whole-Body Diffusion-Weighted MRI

Post-ASCT imaging

Post-ASCT MRI was obtained in 27 patients, of whom 26 also had FDG PET/CT. The median time between post-ASCT PET/CT and post-ASCT MRI was ± 4.5 days (Q1-Q3:3-10.8 days). After transplantation and consolidation chemotherapy, 18-FDG PET/CT was positive in 3/26 patients and negative in 23/26 patients. The median PFS was 18 months for patients with a positive PET/CT and was not reached for patients with a negative PET/CT (log rank test $P=0.0005$) (Figure 3A). A positive PET/CT was associated with a shorter PFS on univariate analysis ($P=0.005$) (Table 2). WB-DW-MRI was positive in 3/27 patients and negative in 24/27 patients with 17/24 patients highly likely to be responders and 7/24 likely to be responders. There was no significant association between WB-DW-MRI results and PFS (log-rank test $P=0.55$) (Figure 3B).

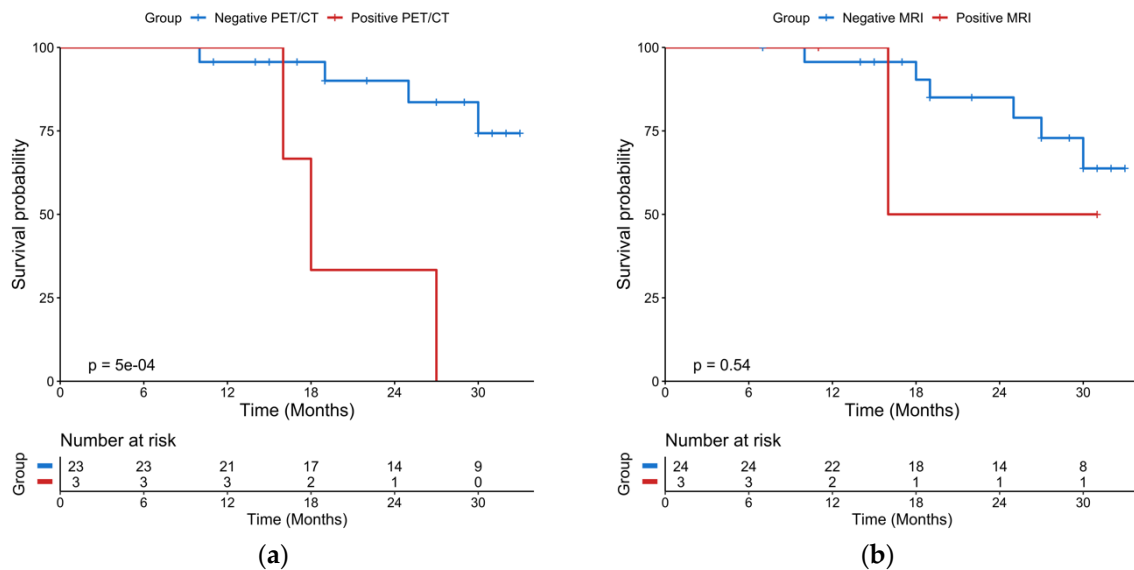


Figure 3. Kaplan-Meier plots of progression-free survival according to imaging performed after ASCT (landmarked at ASCT). (a) 18-FDG PET/CT results; (b) WB-DW-MRI results.

The prognostic influence of clinical and imaging factors at baseline are provided in Table 2. Extramedullary disease and more than 4 involved skeletal areas on baseline PET/CT were associated with shorter PFS.

3. Discussion

The evolution of MM imaging landscape with the advent of novel techniques such as 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI warrants the evaluation of the precise role of each of these specific newer modalities. To our knowledge, our study is the first to offer a prospective comparison of WB-DW-MRI and 18-FDG PET/CT prognostic values at two important time points of treatment response evaluation of newly diagnosed MM patients: after induction chemotherapy and after ASCT.

In our study, the prognostic value of 18-FDG PET/CT was superior to that of WB-DW-MRI both after induction chemotherapy and after ASCT. Our included population corresponds to current standard of care of younger MM patients, as all were treated with immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors (PIs) followed by a single ASCT and consolidation chemotherapy with or without maintenance [13]. Previous imaging studies have showed a good prognostic value of PET/CT performed either 7 days after the start of induction chemotherapy or after the end of induction chemotherapy [4,5]. In a population similar to our study consisting of 54 patients undergoing induction chemotherapy based on immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors (PIs), followed by ASCT, the IMAJEM study showed a trend to a significant prognostic impact of pre-transplant PET/CT on PFS [6]. Post-ASCT PET/CT was the strongest prognostic factor in our study. This is in line with previous studies from three different centres that demonstrated the ability of PET/CT to predict the outcome of patients after transplant [4,6,14]. Overall, in the era of PIs and IMiDs, 18-FDG PET/CT appears to provide useful information by complementing the biochemical evaluation of two important time points in the management of MM patients undergoing ASCT.

In this series, WB-DW-MRI didn't reach statistically significant impact on PFS despite standardized interpretation with the use of MY-RADS criteria [12]. This may be due to a small number of patients. Performing WB-DW-MRI in addition to PET/CT did not help to identify additional non responders as the only MRI-positive patient that relapsed was also depicted by 18-FDG PET/CT. The MY-RADS criteria that we used integrate morphological information combined with diffusion-weighted imaging in order to categorize patient response, potentially lessening the important rate of false positive findings of conventional MRI [12]. Our series shows that these criteria helped reducing the number of false

positive MRI studies. Previous works suggested that a rise in the ADC of MM focal lesions could be linked to cellular necrosis and biochemical response at 4 to up to 21 weeks after the start of chemotherapy [9-11]. However, other studies provided discrepant results [15,16]. Additionally, data regarding the impact of ADC measurements on survival were lacking. A study by Rasche et al. showed, in a mixed population of newly diagnosed MM and heavily pre-treated patients, that WB-DW-MRI read without standardized criteria could identify focal lesions with restricted diffusion after complete remission was achieved [14]. However, although less patients presented with residual focal lesions on 18-FDG PET/CT, its prognostic value remained superior to that of WB-DW-MRI [14]. Overall, the results of this study combined with ours seem to indicate that diffusion restriction is less specific of disease activity than FDG-uptake and that 18-FDG PET/CT should be the modality of choice in monitoring MM treatment response.

Some baseline factors on PET/CT were associated with PFS. Extra-medullary disease is a well-documented prognostic factor that concerned three patients in our study with one that died before ASCT could be performed [4-6,17] (Table 2). The existence of >4 skeleton areas involved on 18-FDG PET/CT at baseline had significant impact on the PFS (Table 2). Interestingly also, the presence of focal lesions in the inferior limbs at baseline was associated with a shorter PFS (Table 2). This is in accordance with a study that found an appendicular skeleton involvement on CT had a pejorative prognostic value [18]. This suggests that appendicular skeleton involvement may appear more frequently in high tumour burden patients who have an unfavourable prognosis.

Our study had some limitations. Three deaths occurred with two of them before imaging procedures for treatment response evaluation could be performed, both these patients had extensive bone disease was present at baseline. Furthermore, because only one patient died after all imaging procedures were performed, we couldn't provide overall survival analysis.

4. Materials and Methods

Patients

Patients with newly diagnosed MM eligible for ASCT from February 2017 to February 2019 were prospectively enrolled in this study. The diagnosis of MM was based on the IMWG criteria [3]. The inclusion criteria included written informed consent to undergo 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI at diagnosis, after induction chemotherapy and after ASCT-consolidation chemotherapy. Patients were not included in the study if corticosteroid therapy was started 2 weeks prior to baseline imaging or if chemotherapy had already begun. The Ethics Committee of the District of Bordeaux approved this research. Diagnostic of relapse was made by the referee haematologist based on standard International Myeloma Working Group (IMWG) criteria [19].

End points

The primary end point of the study was the prognostic impact of 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI after induction chemotherapy and after ASCT-consolidation chemotherapy.

We previously compared the diagnostic value of baseline 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI imaging but did not assess the prognostic value due to short follow-up [20]. The secondary end point of the study was the prognostic impact of baseline 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI.

18-FDG PET/CT

¹⁸F-FDG PET-CT examinations were performed on the GE-710-16S PET-CT instrument (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) with an injected ¹⁸F-FDG activity of 3 MBq/kg. Patients fasted for at least 6 hours before ¹⁸F-FDG injection. ¹⁸F-FDG PET-CT was performed from the vertex to the knees, with an average total scan time of 20 minutes. After anonymisation, ¹⁸F-FDG PET-CT results were reviewed on a dedicated workstation (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL) by one experienced nuclear medicine physician (10 years of experience) blinded to the MRI, clinical and biological data.

At baseline, an FL was defined as an area of increased uptake within the bone with a higher intensity compared with the surrounding background uptake, with or without an underlying osteolytic lesion on CT [4,6,21]. Diffuse bone marrow infiltration was defined as diffuse bone marrow uptake greater than the liver SUVmax, as described previously [6,22]. Extramedullary disease was defined as focal uptake outside the bones that did not arise from a bone structure [6]. After induction chemotherapy and after ASCT-consolidation chemotherapy, 18-FDG PET/CT was considered negative if residual uptake in FL or EMD was equal or inferior to liver uptake [6,22].

Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging

WB-DW-MRI examinations were performed using a 1.5 Tesla device (Aera; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with an average total scan time of 45 minutes. T1-weighted turbo spin echo (repetition time [TR] 785 ms; echo time [TE] 10 ms) and T2-weighted short-tau inversion recovery (TR 13850 ms; TE 90 ms) coronal sequences were performed at pelvis. T1-weighted turbo spin echo sequences (TR 453 ms; TE 12 ms) and T2-weighted short-tau inversion recovery (TR 7450 ms; TE 62 ms) sagittal sequences were performed at spine. Axial diffusion-weighted sequences were acquired from vertex to knees with seven to nine stacks and b values of 50 and 800 s/mm². Each stack was composed of 50 slices of 5 mm thickness (TR 7959 ms, TE 61 ms, inversion time 180 ms). Fused 3D maximal intensity projection of DW images was built.

After anonymisation, WB-DW-MRI results were reviewed by one experienced radiologist with more than 20 years of experience blinded to the 18-FDG PET/CT, clinical and biological data. At baseline, an FL was defined on coronal and sagittal sequences as a lesion >5 mm with low and high signal intensity on T1- and T2-weighted imaging, respectively [6]. On DW images, an FL was defined visually as an area of focal intensity above the bone marrow background signal. Bone marrow ADC was measured at the lumbar vertebra L2 level in every FL \geq 1cm. Diffuse bone marrow infiltration was defined in line with the MY-RADS criteria [12].

After induction chemotherapy and after ASCT-consolidation chemotherapy, WB-DW-MRI studies were reviewed with the MY-RADS criteria [12]. Patients classified as highly responding or likely responding by MY-RADS criteria were considered with a negative MRI whereas patients classified as with no change, likely or highly likely to be progressing were considered with a positive MRI [12].

Statistical Analysis

The impact of post-induction and post-ASCT 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI studies on Progression Free Survival (PFS) were evaluated with landmarking methods. PFS was defined as the time from each time point (i.e. at induction chemotherapy or at ASCT) to either relapse or death. Survival curves were based on the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. Cox proportional hazard models were employed to calculate the hazard ratios (HRs) of PFS predictors. Inclusion characteristics were considered as fixed covariates. Imaging and biochemical assessment of response to treatment were considered as time-dependant covariates using values at post-induction and post-ASCT time points. A two-sided P-value < 0.05 was considered to reflect statistical significance. All analyses were performed with the R software (ver. 3.0.2).

5. Conclusions

In conclusion, the prospective comparison of 18-FDG PET/CT and WB-DW-MRI performed at two important time points of treatment response evaluation shows that only 18-FDG PET/CT was able to predict outcomes of MM patients eligible to ASCT. Integrating PET/CT metabolic response to the overall monitoring of disease activity might be of value in further improving patient’s management in multiple myeloma.

Author Contributions: Conceptualization, C.M., E.H. and G.M.; methodology, C.M., E.H. and G.M.; software, C.M. and V.L.; validation, C.M., V.L., C.H., G.M., A.L., E.H. and L.B.; formal analysis, C.M., E.H. and G.M.; investigation, C.M., G.M., E.H., C.H., A.L. and V.L.; resources, C.M.; data curation, C.M. and V.L.; writing—original

draft preparation, C.M.,E.H. and G.M.; writing—review and editing, C.M.,V.L.,C.H.,G.M.,A.L.,E.H. and L.B.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Regelink, J.C.; Minnema, M.C.; Terpos, E.; Kamphuis, M.H.; Raijmakers, P.G.; Pieters-van den Bos, I.C.; Heggelman, B.G.; Nievelstein, R.J.; Otten, R.H.; van Lammeren-Venema, D., et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British journal of haematology* **2013**, *162*, 50-61, doi:10.1111/bjh.12346.
2. Hillengass, J.; Moulopoulos, L.A.; Delorme, S.; Koutoulidis, V.; Mosebach, J.; Hielscher, T.; Drake, M.; Rajkumar, S.V.; Oestergaard, B.; Abildgaard, N., et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J* **2017**, *7*, e599, doi:10.1038/bcj.2017.78.
3. Rajkumar, S.V.; Dimopoulos, M.A.; Palumbo, A.; Blade, J.; Merlini, G.; Mateos, M.V.; Kumar, S.; Hillengass, J.; Kastiris, E.; Richardson, P., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology* **2014**, *15*, e538-548, doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
4. Zamagni, E.; Patriarca, F.; Nanni, C.; Zannetti, B.; Englaro, E.; Pezzi, A.; Tacchetti, P.; Buttignol, S.; Perrone, G.; Brioli, A., et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* **2011**, *118*, 5989-5995, doi:10.1182/blood-2011-06-361386.
5. Usmani, S.Z.; Mitchell, A.; Waheed, S.; Crowley, J.; Hoering, A.; Petty, N.; Brown, T.; Bartel, T.; Anaissie, E.; van Rhee, F., et al. Prognostic implications of serial 18-fluorodeoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* **2013**, *121*, 1819-1823, doi:10.1182/blood-2012-08-451690.
6. Moreau, P.; Attal, M.; Caillot, D.; Macro, M.; Karlin, L.; Garderet, L.; Facon, T.; Benboubker, L.; Escoffre-Barbe, M.; Stoppa, A.M., et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2017**, *35*, 2911-2918, doi:10.1200/JCO.2017.72.2975.
7. Spinnato, P.; Bazzocchi, A.; Brioli, A.; Nanni, C.; Zamagni, E.; Albisinni, U.; Cavo, M.; Fanti, S.; Battista, G.; Salizzoni, E. Contrast enhanced MRI and (1)(8)F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *European journal of radiology* **2012**, *81*, 4013-4018, doi:10.1016/j.ejrad.2012.06.028.
8. Derlin, T.; Peldschus, K.; Munster, S.; Bannas, P.; Herrmann, J.; Stubig, T.; Habermann, C.R.; Adam, G.; Kroger, N.; Weber, C. Comparative diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *European radiology* **2013**, *23*, 570-578, doi:10.1007/s00330-012-2600-5.

9. Messiou, C.; Giles, S.; Collins, D.J.; West, S.; Davies, F.E.; Morgan, G.J.; Desouza, N.M. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *The British journal of radiology* **2012**, *85*, e1198-1203, doi:10.1259/bjr/52759767.
10. Giles, S.L.; Messiou, C.; Collins, D.J.; Morgan, V.A.; Simpkin, C.J.; West, S.; Davies, F.E.; Morgan, G.J.; deSouza, N.M. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology* **2014**, *271*, 785-794, doi:10.1148/radiol.13131529.
11. Lacognata, C.; Crimi, F.; Guolo, A.; Varin, C.; De March, E.; Vio, S.; Ponzoni, A.; Barila, G.; Lico, A.; Branca, A., et al. Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma. *Clin Radiol* **2017**, *72*, 850-857, doi:10.1016/j.crad.2017.05.004.
12. Messiou, C.; Hillengass, J.; Delorme, S.; Lecouvet, F.E.; Moulopoulos, L.A.; Collins, D.J.; Blackledge, M.D.; Abildgaard, N.; Ostergaard, B.; Schlemmer, H.P., et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology* **2019**, *291*, 5-13, doi:10.1148/radiol.2019181949.
13. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology* **2020**, *95*, 548-567, doi:10.1002/ajh.25791.
14. Rasche, L.; Alapat, D.; Kumar, M.; Gershner, G.; McDonald, J.; Wardell, C.P.; Samant, R.; Van Hemert, R.; Epstein, J.; Williams, A.F., et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia* **2019**, *33*, 1713-1722, doi:10.1038/s41375-018-0329-0.
15. Latifoltojar, A.; Hall-Craggs, M.; Bainbridge, A.; Rabin, N.; Popat, R.; Rismani, A.; D'Sa, S.; Dikaios, N.; Sokolska, M.; Antonelli, M., et al. Whole-body MRI quantitative biomarkers are associated significantly with treatment response in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma following bortezomib induction. *European radiology* **2017**, *27*, 5325-5336, doi:10.1007/s00330-017-4907-8.
16. Zhang, Y.; Xiong, X.; Fu, Z.; Dai, H.; Yao, F.; Liu, D.; Deng, S.; Hu, C. Whole-body diffusion-weighted MRI for evaluation of response in multiple myeloma patients following bortezomib-based therapy: A large single-center cohort study. *European journal of radiology* **2019**, *120*, 108695, doi:10.1016/j.ejrad.2019.108695.
17. Usmani, S.Z.; Heuck, C.; Mitchell, A.; Szymonifka, J.; Nair, B.; Hoering, A.; Alsayed, Y.; Waheed, S.; Haider, S.; Restrepo, A., et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* **2012**, *97*, 1761-1767, doi:10.3324/haematol.2012.065698.
18. Matsue, K.; Kobayashi, H.; Matsue, Y.; Abe, Y.; Narita, K.; Kitadate, A.; Takeuchi, M. Prognostic significance of bone marrow abnormalities in the appendicular skeleton of patients with multiple myeloma. *Blood Adv* **2018**, *2*, 1032-1039, doi:10.1182/bloodadvances.2017014720.
19. Kumar, S.; Paiva, B.; Anderson, K.C.; Durie, B.; Landgren, O.; Moreau, P.; Munshi, N.; Lonial, S.; Blade, J.; Mateos, M.V., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The lancet oncology* **2016**, *17*, e328-e346, doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

20. Mesguich, C.; Hulin, C.; Latrabe, V.; Lascaux, A.; Bordenave, L.; Hindie, E.; Marit, G. Prospective comparison of 18-FDG PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI in the assessment of multiple myeloma. *Annals of hematology* **2020**, 10.1007/s00277-020-04265-2, doi:10.1007/s00277-020-04265-2.
21. Zamagni, E.; Nanni, C.; Gay, F.; Pezzi, A.; Patriarca, F.; Bello, M.; Rambaldi, I.; Tacchetti, P.; Hillengass, J.; Gamberi, B., et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia* **2016**, *30*, 417-422, doi:10.1038/leu.2015.291.
22. Mesguich, C.; Fardanesh, R.; Tanenbaum, L.; Chari, A.; Jagannath, S.; Kostakoglu, L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *European journal of radiology* **2014**, *83*, 2203-2223, doi:10.1016/j.ejrad.2014.09.012.

1.



© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4.3.2 Conclusions

Nos résultats montrent que la DW-MRI n'a pas d'impact pronostique que ce soit lors de l'imagerie réalisée en pré-greffe ou lors de l'évaluation après autogreffe, et ce malgré l'utilisation de critères de lecture standardisés. On peut constater néanmoins que ces critères permettent une importante réduction du nombre de faux positifs en comparaison avec les résultats des études antérieures relatives à l'utilisation de l'IRM conventionnelle (12, 13, 177, 189). Malgré le faible nombre de patients inclus dans l'étude, la TEP-FDG montre un impact pronostique intéressant aux deux temps de l'évaluation thérapeutique. Pour comparaison avec la littérature, notre population monocentrique était de 26 patients évalués en post-greffe contre 54 dans l'étude IMAJEM multicentrique qui est l'étude la plus proche de la nôtre en termes de population et de design (13). Notre étude présente des résultats chez des patients bénéficiant d'un suivi médian comparable à l'étude IMAJEM et permet d'apporter un argument supplémentaire pour l'apport de la TEP-FDG dans une population de patients traités par le standard thérapeutique actuel : molécules de nouvelle génération en induction (IP et IMID) puis autogreffe, consolidation et chimiothérapie d'entretien par Lenalidomide.

De plus, notre étude apporte des données supplémentaires concernant l'apport de la TEP-FDG après chimiothérapie d'induction dans une population homogène de patients vis-à-vis du traitement, ce qui n'a pas été évalué par d'autres études que l'étude IMAJEM chez des patients traités par les standards thérapeutiques actuels. La persistance d'un hypermétabolisme focal supérieur à la fixation hépatique avant et après la greffe semble donc être un facteur de risque de rechute plus précoce et d'autres études utilisant ce critère seraient nécessaires avant de confirmer sa véracité (13, 168, 294).

Comme retrouvé dans la littérature, la TEP-FDG permet à deux temps importants de l'évaluation thérapeutique de compléter l'évaluation biochimique réalisée en pratique clinique courante (13, 184, 186, 295).

Il apparaît important que de plus amples données concernant l'apport pronostique de la DW-MRI soient publiées, notamment avec l'utilisation des critères MY-RADS utilisés dans notre étude (131). Il est en effet possible que nous ayons sous-estimé l'apport de cette technique d'imagerie compte-tenu de notre population de relativement faible effectif. Du fait d'une lecture simple en aveugle, notre étude a notamment pour limite de ne pas pouvoir rendre compte de la reproductibilité inter-observateur des deux examens d'imagerie évalués, chaque

technique d'imagerie nécessitant un certain niveau d'expertise. Si la TEP-FDG est un outil pronostique intéressant, elle reste un outil qui reste perfectible dans la discrimination pronostique des patients atteints de MM. Le développement de nouveaux outils permettant notamment l'amélioration du rapport signal/bruit ou la détection automatique des lésions par des techniques d'IA pourrait de faciliter et de standardiser la lecture de cet examen. A l'instar de ce qui a été réalisé dans le lymphome avec les critères de Deauville (296), l'adoption de critères standardisés de l'évaluation thérapeutique est nécessaire dans la prolongation des travaux déjà réalisés par les équipes de Bologne et de Nantes avec le développement des critères IMPETUS (169, 294).

L'utilisation d'autres traceurs est également une voie d'exploration et d'amélioration de l'évaluation thérapeutique du MM qui nécessitera toutefois en premier lieu la validation de ces traceurs lors du bilan d'extension initial de la maladie (24, 202, 205, 207).

4.4 Comparaison des performances de la TEP-Choline à la TEP-FDG dans le bilan d'extension du myélome multiple de novo : protocole

4.4.1 Introduction

La TEP-FDG présente quelques limites dans l'évaluation précise de la charge tumorale des patients atteints de MM. Premièrement, près de 11% des MM ne présentent pas d'hypermétabolisme lésionnel, cela étant potentiellement dû à une sous-expression de l'hexokinase-2 dans cette population (191). De plus, nous avons vu que l'évaluation des lésions du crâne peut être mise en défaut en raison d'une importante captation physiologique cérébrale. De même, la TEP-FDG présentait des performances diagnostiques non optimales pour le diagnostic d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse d'une part du fait d'un métabolisme pouvant être augmenté de manière non spécifique en cas d'environnement inflammatoire ou d'anémie chronique, et d'autre part en raison d'un potentiel effet de volume partiel limitant la sensibilité de l'examen pour les atteintes diffuses de faible densité tumorale.

La TEP-TDM utilisant des radiotraceurs dérivés de la Choline (TEP-Choline) a été étudiée dans deux études une ayant utilisé la ^{11}C -choline (23) et l'autre la FCH radiotraceur plus disponible (24). Ces deux études ont montré que la TEP-Choline comparée à la TEP-FDG permettrait de détecter ~ 75% de FL supplémentaires (23, 24). La TEP-Choline semble par ailleurs offrir une meilleure confiance dans la lecture de l'examen avec une intensité de fixation globalement supérieure au 18-FDG associée à un meilleur rapport tumeur/bruit de fond. Il a également été montré par d'autres auteurs que la Choline présente une bonne corrélation de l'intensité de fixation médullaire au taux de plasmocytes médullaires, toutefois sans comparaison directe au 18-FDG (199).

Les études réalisées comparant la TEP-FDG à la TEP-Choline présentent plusieurs limites : leur caractère rétrospectif, le faible nombre de patients inclus, le caractère hétérogène de la population de patients inclus vis-à-vis du statut de la maladie avec notamment absence de patients présentant un MM de novo, l'absence de standard de référence ne permettant ainsi qu'une simple comparaison du nombre de lésions détectées et non une évaluation des

performances diagnostiques respectives des deux radiotraceurs, l’absence de comparaison pour les atteintes diffuses.

Notre objectif principal est donc de comparer prospectivement les performances de la TEP-Choline et de la TEP-FDG dans une population homogène de patients atteints de MM de novo avec comparaison à un standard de référence incluant la DW-MRI. Pour cela nous avons élaboré un protocole lauréat de l’appel d’Offre interne 2017 du CHU de Bordeaux. Le protocole de cette étude est présenté ci-après. L’étude est actuellement en cours.

Protocol

Prospective Comparison of 18F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) and 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT in the Initial Workup of Multiple Myeloma: Study Protocol of a Prospective Imaging Trial

Charles Mesguich^{1,2}, MD, MSc; Cyrille Hulin³, MD; Valerie Latrabe⁴, MD; Julien Asselineau⁵, MD; Laurence Bordenave¹, MD, PhD; Paul Perez⁵, MD; Elif Hindie¹, MD, PhD; Gerald Marit², MD

¹Nuclear Medicine Department, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France

²INSERM U1035, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

³Hematology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France

⁴Radiology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France

⁵Clinical Epidemiology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France

Corresponding Author:

Charles Mesguich, MD, MSc
Nuclear Medicine Department
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
Avenue Magellan
Pessac, 33604
France
Phone: 33 5 57656335
Email: charles.mesguich@chu-bordeaux.fr

Abstract

Background: The International Myeloma Working Group recommends the use of 18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for treatment response evaluation, as it is superior to magnetic resonance imaging (MRI). However, at initial staging, the sensitivity of FDG-PET remains inferior to that of MRI. Therefore, there is a need for an imaging technique that could have a sensitivity equal to that of MRI at diagnosis and could serve to evaluate therapy. 18F-choline has shown increased sensitivity when compared with 18-FDG, with about 75% more lesions detected in patients with relapsed or progressive multiple myeloma (MM).

Objective: Our primary objective is to prospectively compare the detection rate of bone lesions by 18F-choline PET/CT (FCH-PET) and FDG-PET in newly diagnosed MM. Our secondary objectives are to assess the accuracy of both PET modalities for the detection of bone lesions and the diagnosis of diffuse disease, to assess the detection rate of extramedullary lesions.

Methods: We will prospectively include 30 patients in a paired comparative accuracy study. Patients with de novo MM will undergo FCH-PET, FDG-PET, and whole-body MRI (WB-MRI) within a 3-week period. WB-MRI will be composed of conventional sequences on the spine and pelvis and of whole-body diffusion axial sequences. The following 6 skeletal areas will be defined: skull, sternum/costal grid, spine, pelvis, superior limbs, and inferior limbs. The number of focal lesions, their respective localization, and intensity of uptake will be retrieved for each skeletal area. Readings will be performed blinded from other imaging techniques. The reference standard will be WB-MRI. Focal lesions present on PET/CT but not on WB-MRI will require a decision made with a consensus of experts based on clinical and imaging data. The number of bone lesions and number of extramedullary lesions will be compared using the Wilcoxon test. The accuracy of FCH-PET and FDG-PET will be compared using the McNemar test.

Results: The study started in September 2019, and enrollment is ongoing. As of June 2020, 8 participants have been included. Data collection is expected to be completed in June 2021, and the results are expected to be available in December 2021.

Conclusions: This study will assess if FCH-PET is superior to FDG-PET for the evaluation of MM tumor burden. This will pave the way for future prospective evaluations of the prognostic value of 18-FCH for treatment response evaluation in MM

patients. Additionally, this work may provide new perspectives for better assessment of the risk of smoldering MM progressing to MM.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT03891914; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891914>

International Registered Report Identifier (IRRID): DERR1-10.2196/17850

(*JMIR Res Protoc* 2020;9(9):e17850) doi: [10.2196/17850](https://doi.org/10.2196/17850)

KEYWORDS

multiple myeloma; PET/CT; MRI; 18-FDG; 18F-choline; cancer; medical imaging; skeletal system

Introduction

Multiple myeloma (MM) is the second most frequently occurring hematological malignancy, with an incidence rate in Europe of 7.4/100,000 men per year and 3.8/100,000 women per year [1,2]. The median age at diagnosis is 69 years [2,3].

MM is defined by the clonal proliferation of more than 10% of malignant plasma cells in the bone marrow associated with signs of myeloma-related organ dysfunction including anemia, hypercalcemia, bone lesions, and renal impairment.

During the past decade, the median overall survival period has almost doubled, from a median of 3 years to 6 years, mainly due to the expansion of the therapeutic arsenal with the use of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs [4]. While the proportion of patients reaching a complete response has increased, the majority of patients eventually relapse. The survival of patients with MM mainly depends on prognostic factors at initial workup. These factors include age, performance status, extramedullary disease, the revised International Staging System stage, cytogenetic abnormalities, and tumor burden [5]. Another important prognostic factor is the depth of the biological response to treatment. This is currently assessed by measuring the level of secreted monoclonal protein in the blood or urine. Complementarily, evaluation of minimal residual disease (MRD) is increasingly performed to finely evaluate patient's treatment response with the use of multiparameter flow cytometry or next-generation sequencing [6]. However, MRD assessment requires a sample of bone marrow, usually taken from the iliac crests. MRD diagnostic performance can therefore be hampered by the location of residual disease.

Functional imaging such as 18- fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) or magnetic resonance imaging (MRI) can help assess the tumor burden at diagnosis as well as residual disease. Previous studies have shown that 18-FDG PET/CT is superior to MRI for the evaluation of treatment response [7-12]. However, its diagnostic value at initial workup can be challenging for different reasons. First, FDG uptake by myeloma cells can be low because of variations in the glucose metabolism pathway [13]. Second, the

depiction of skull lesions is generally hampered because of the high physiological FDG uptake of the brain [14]. Third, 18-FDG PET/CT can miss diffuse infiltration [12,15,16]. Therefore, whole-body MRI (WB-MRI) remains more sensitive than 18-FDG PET/CT for the initial diagnosis of MM [13].

Therefore, finding a radiotracer that could have superior diagnostic value at initial workup would allow for better discrimination of the initial tumor burden and hopefully also be useful to better evaluate the treatment response. Recent years have seen the advent of novel metabolic tracers such as 11C-methionine and 11C-labelled or 18F-labelled choline [17-19].

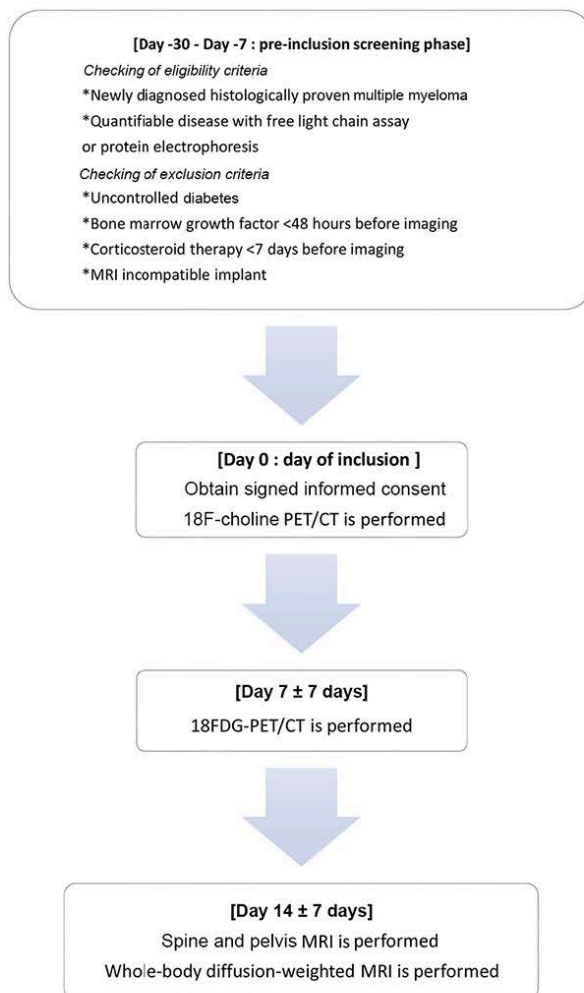
18F-choline, a tracer of phospholipids in the cell membrane, has good availability, as it is used for prostate cancer imaging. In a recent study, 18F-choline showed potential as compared to 18-FDG in MM, with about 75% more lesions detected in patients with MM with suspected relapsing disease [18]. 18F-choline has no physiological uptake in the brain, allowing optimal evaluation of the skull. Also, in this study, the median uptake of 18F-choline was superior to that of 18-FDG [18]. However, the retrospective design and heterogeneous population of this study warrant confirmation from prospective studies. Furthermore, as no reference standard was defined, the diagnostic performance of each modality could not be derived and compared.

Therefore, the current prospective diagnostic accuracy study was designed to compare, in patients with de novo MM, the number of bone lesions detected by 18-FDG PET/CT and 18F-choline PET/CT, with confirmation by a reference standard, in the entire body as well as in predefined skeletal areas (skull, spine, pelvis, ribs-sternum, superior limbs, inferior limbs).

Methods

The scheme of the current prospective trial is shown in [Figure 1](#), and the trial is described hereafter. Within a 21-day period, patients undergo 3 imaging procedures in the following order: 18F-choline PET/CT, 18-FDG PET/CT, and WB-MRI. The second and third imaging procedures will be performed 7 days ± 7 days from the previous procedure.

Figure 1. Flowchart of the current prospective diagnostic trial. CT: computed tomography; FDG: fluorodeoxyglucose; MRI: magnetic resonance imaging; PET: positron emission tomography.



Patient Selection

Inclusion Criteria

Patients with a de novo diagnosis of MM as defined by the International Myeloma Working Group [20] will be prospectively and consecutively recruited at the University Hospital of Bordeaux. Patients must have quantifiable disease, either by the monoclonal component in blood or urine or by

free light chain assay. Patients must be older than 18 years and be affiliated with the French social security regimen (or other health insurance regimen). Women of childbearing age must provide a negative pregnancy test before undergoing PET/CTs. Finally, protocol approval signed by the patient and the principal investigator must be obtained by the principal investigator before inclusion.

<http://www.researchprotocols.org/2020/9/e17850/>

JMIR Res Protoc 2020 | vol. 9 | iss. 9 | e17850 | p. 3
(page number not for citation purposes)

Exclusion Criteria

Subjects will be excluded if they had any other cancer history in the previous 5 years or if they already had received myeloma treatment. To obtain optimal imaging assessments, we will exclude patients with uncontrolled diabetes, patients that had received injections of bone marrow stimulating growth factor <72 hours before proceeding to PET/CT or MRI, and patients that had received corticosteroids during the 7 days preceding PET/CT. Also, patients with MRI-incompatible implants will be excluded.

18F-Choline PET/CT**Imaging Protocol**

Patient must fast for 6 hours before the procedure. 18F-choline is injected with an activity of 3 MBq/kg. Whole-body PET/CT acquisition (from vertex of the skull to the knee) is performed 10 minutes after injection.

Interpretation Criteria

After anonymization, images will be independently read by two experienced nuclear medicine physicians, blinded from clinical data, biological data, and other imaging data performed during the protocol.

18F-choline has physiological uptake by the liver, spleen, pancreas, salivary glands, and urinary tract. Lymph node uptake will not necessarily be considered pathological, particularly in the mediastinum, as lymphadenitis and granulomatosis are sources of false positive findings. Any focal bone uptake will be considered pathological if the uptake is superior to that of surrounding background activity. The following 6 skeletal areas will be defined: skull, sternum-ribs, spine, pelvis, superior limbs, and inferior limbs. The number of focal lesions (FL), localization, and intensity of uptake (SUVmax) will be described for each skeletal area. Diffuse infiltration of the spine will be defined as diffuse spine uptake that is superior to liver uptake [11,14].

18-FDG PET/CT**Imaging Protocol**

Patients must fast for 6 hours before proceeding to imaging. 18-FDG is injected with an average dose of 3 MBq/kg. PET/CT is performed from the vertex to the knees 60 minutes after injection.

Interpretation Criteria

After anonymization, images will be independently read by two experienced nuclear medicine physicians, blinded from clinical data, biological data, and other imaging data performed during the protocol.

18-FDG has physiological uptake by the brain, myocardium, kidneys, urinary tract, liver, and spleen. A focal bone lesion is defined as a focal uptake that is superior to surrounding background uptake. An extramedullary lesion will be considered if there is focal uptake within organ or lymph node structures. Of note, bilateral mediastinal lymph node uptake will not be considered as disease, as this will more likely correspond to granulomatosis lesions like sarcoidosis. The same 6 skeletal

areas will also be used to classify focal bone lesions. The number of FL, localization, and SUVmax will be retrieved for each skeletal area. Diffuse infiltration will be defined as diffuse spine uptake that is superior to liver uptake [11,14].

Whole-Body MRI (WB-MRI)**Imaging Protocol**

WB-MRI examinations will be performed on a 1.5 Tesla device (Aera, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). First, the following imaging protocol will be applied: coronal T1-weighted turbo spin echo sequences on the pelvis (repetition time [TR] 785 ms; echo time [TE] 10 ms), coronal T2-weighted short-term inversion recovery (STIR) sequences on the pelvis (TR 13850 ms; TE 90 ms), sagittal T1-weighted turbo spin echo sequences on the spine (TR 453 ms; TE 12 ms), and sagittal T2-weighted STIR sequences (TR 7450 ms; TE 62 ms). Second, axial diffusion-weighted (DW) sequences will be acquired from the vertex to knees in 7 to 9 stacks. We will apply *b* values of 50 s/mm² and 800 s/mm². Each stack will be composed of 50 slices of 5-mm thickness (TR 7959 ms; TE 61 ms; inversion time 180 ms). Fused whole-body 3D maximal intensity projection of DW images will be built for analysis. The total length of the MRI protocol will be 45 minutes.

Interpretation Criteria

After anonymization, MRI images will be reviewed by two experienced radiologists blinded from PET/CT, clinical, and biological data. An FL is defined on coronal and sagittal sequences as a lesion with a diameter of more than 5 mm, with a low signal intensity on T1-weighted imaging and a high signal intensity on T2-weighted imaging. On DW images, an FL is defined as focal intensity above the bone marrow background signal. Diffuse bone marrow infiltration is defined based on previously published criteria [21]: a vertebral body to vertebral disk signal ratio <1.3 on T1-weighted images, vertebral body to psoas muscle signal ratio >2 on T2-weighted images, and vertebral body to kidney signal ratio >1 on DW images. A mild infiltration is defined as a pathological finding on T2-weighted or DW sequences. A moderate infiltration is defined as a pathological finding on both T2-weighted and DW images; a severe infiltration is defined as a pathological finding on both aforementioned sequences and on T1-weighted images.

Reference Standard

The reference standard is WB-MRI, which is comprised of conventional MRI sequences combined with WB-MRI diffusion acquisition. Each FL found on 18F-choline or 18-FDG PET/CT and not present on MRI will undergo multidisciplinary consensus between hematologists, nuclear medicine physicians, and radiology physicians. A decision will be reached and will classify an FL as a true-positive or false-positive finding based on patient charts and results from 18-FDG PET/CT, 18F-choline PET/CT, and WB-MRI at baseline but also based on lesion response to chemotherapy during a 12-month follow-up.

Primary Outcome Measures***Number of Whole-Body Bone Lesions on 18F-Choline PET/CT and 18-FDG PET/CT***

Every bone lesion will be validated using the reference standard, which is WB-MRI. A bone lesion that is not present on MRI but is present on any of the PET modalities must be validated by an expert multidisciplinary consensus.

Number of Bone Lesions Within Defined Skeletal Areas on 18F-Choline PET/CT and 18-FDG PET/CT

The following 6 skeletal areas will be defined: skull, spine, pelvis, sternum and ribs, superior limbs, inferior limbs. The number of bone lesions in each of these skeletal areas is assessed. Each bone lesion must be validated as mentioned in the previous paragraph.

Secondary Outcome Measures***Diagnostic Accuracy of 18F-Choline PET/CT and 18-FDG PET/CT for the Detection of Focal Bone Lesions***

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and diagnostic likelihood ratios of each test will be calculated based on two different reference tests. The first reference test will be standard MRI sequences (T1-weighted turbo spin echo sequences, T2-STIR). The second reference test will be a reference standard composed of standard MRI sequences plus DW WB-MRI acquisitions.

Diagnostic Accuracy of 18F-Choline PET/CT and 18-FDG PET/CT for the Detection of Diffuse Infiltration of the Spine

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and diagnostic likelihood ratios of each test will be calculated based on WB-MRI results.

Number of Extramedullary Lesions on 18F-Choline PET/CT and 18-FDG PET/CT

The number of extramedullary lesions detected by each test will be compared.

Sample Size Calculation and Statistics

The main objective is to compare the number of FL detected on 18F-choline PET/CT and 18-FDG PET/CT, after confirming that each lesion exists on the reference standard. Data from a recent article showed that 18F-choline detects 75% more bone lesions than 18-FDG PET/CT [22]. Inpatient concordance was 0.85. For each tracer, the standard error and mean of the distribution of the number of lesions were equal. We hypothesized that we will observe an average number of 10 bone lesions on 18-FDG PET/CT and that this number will increase by 75% on 18F-choline.

With a type I error of 5% and power of 90%, it will be necessary to include 23 patients. Due to the probability that the number of lesions will not follow a normal distribution, we will use a Wilcoxon signed-rank test, which is less powerful than the Student *t* test. To compensate for this lack of power, we will include 30 patients.

The secondary objectives are to compare the global accuracy of 18F-choline PET/CT and 18-FDG PET/CT as well as the accuracy of these two modalities in each of the 6 skeletal areas defined earlier for the detection of MM bone lesions. Accuracies of each modality will be compared using the McNemar test. Other secondary objectives will include the comparison of the accuracies of 18F-choline PET/CT and 18-FDG PET/CT for detecting diffuse infiltration of the spine using the McNemar test. Comparison of the number of extramedullary lesions detected by 18-FDG PET/CT and 18F-choline PET/CT will be performed using the Wilcoxon signed-rank test.

Interobserver and intraobserver agreements of PET/CT readings will be evaluated using the Cohen kappa coefficient.

Research Monitoring***Scientific Research Council***

The Scientific Research Council meets according to the needs of the study and at least once a year. Its mission is to make any important decision at the request of the coordinating investigator regarding the smooth running of research and compliance with the protocol. It enquires about the research progress, possible issues, and available results at the Center for Methodology and Data Management and the research coordinating center of the state. The council makes decisions about any relevant modification of the protocol necessary for the continuation of the research; in particular, the council make decisions about strategies to facilitate recruitment in research, discussion of the results, and the publication strategy of these results. The Scientific Research Council can propose to prolong or interrupt the research if the rate of inclusion is too slow, if there are too many people lost to follow-up, if there are too many major violations of the protocol, or for medical or administrative reasons.

Independent Data Monitoring Committee

The only investigation procedure for this research is 18F-choline PET-CT. 18F-choline has had marketing authorization in France since 2010 and is used in clinical routine for the search for metastases in prostatic adenocarcinoma and for the extension assessment of well-differentiated hepatocellular carcinomas. There are no adverse effects reported to date with this radiotracer. Given these elements, the study does not pose any additional risk for the study participants. In conclusion, an independent monitoring committee is not necessary.

Data Collection and Management***Instructions for Data Collection***

All information and data required by the protocol will be recorded in paper notebooks, and an explanation should be provided for each piece of missing data. The data must be collected as soon as they are obtained and clearly and legibly transcribed in these notebooks.

Data Management

Data are double entered. The first entry is made using EpiData (EpiData Association, Odense, Denmark), and validation is performed via a different operator using DBS software (DBS Software and Services, Clearwater, MI). In case of needed

transfer, data will be transferred to the Methodology and Data Management Center via a secure FTP channel.

Software used are ACCESS (SAS Institute Inc, Cary, NC) and SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC).

The study data remain stored on the server of the director of information systems of the Bordeaux University Hospital, in accordance with the current regulations. A physical copy is kept by the promoter in accordance with the current regulations.

Deviations to the Protocol

Participants Lost to Follow-Up

A participant is considered lost to follow-up when he or she stops the planned 12-month follow-up under the protocol without a reason known to the investigator, so that data collection cannot proceed as planned. The absence of news for more than 1 month defines lost to follow-up.

Data for participants lost to follow-up will be actively researched by the investigator.

Participants Incorrectly Included

A participant is considered to be wrongly included when he or she was actually included in the search even though he or she did not meet all the eligibility criteria. Participants wrongly included should be discussed with the Scientific Research Council. They must continue to be monitored as per the protocol until a decision is made by the Scientific Research Council.

Management of Adverse Events and Other Unintended Effects

The investigator is responsible for the collection of adverse events that occur between the date of written consent and the end of the participant's participation. The investigator must notify the security and vigilance unit by fax or mail, without delay as of the day when he knows of any serious adverse event. The security and vigilance unit shall immediately declare new facts that have arisen during the search to the French National Agency for the Security of Drugs and Health Products (ANSM) and the Committee for the Protection of Persons (CPP).

Annual Security Report

On the anniversary date of the research authorization, the security and vigilance unit will create a security report comprising the list of serious adverse events likely to be related to the experimental procedures including expected and unexpected serious events that occurred during the trial during the period covered by the report, which will include a concise and critical analysis of the safety of the participants who are suitable for research. This report is sent to the ANSM and the CPP within 60 days of the anniversary date of the authorization of research.

Ethical and Regulatory Considerations

The sponsor and investigator undertake to ensure that this research is conducted in accordance with the law relating to research involving the human person (n° 2012-300 of March 5, 2012) as well as in agreement with Good Clinical Practice (International Conference on Harmonization version 4 dated

November 9, 2016 and decision dated November 24, 2006) and the Declaration of Helsinki [23].

This research received the favorable opinion of the CPP Sud Méditerranée I and the authorization of the ANSM. The University Hospital of Bordeaux, sponsor of this research, has signed a liability insurance contract with Gerling-Biomedicine in accordance with the provisions of the Public Health law. The data recorded during this research are the subject of computerized processing at the methodological support unit for clinical and epidemiological research in compliance with law n° 78-17 (dated January 6, 1978) relating to computers, files, and freedoms amended by law 2004-801 (dated August 6, 2004).

Amendments to the Protocol

Any substantial modification must receive, prior to its implementation, a favorable opinion from the CPP and an authorization from the ANSM. Non-substantial changes (ie, those that have no significant impact on any aspect research) are communicated to the CPP for information purposes. All changes are validated by the sponsor and by all research stakeholders concerned before submission to the CPP and ANSM.

Results

The study started in September 2019, and enrollment is ongoing. As of June 2020, 8 participants have been included. Data collection is expected to be completed in June 2021, and the results are expected to be available December 2021.

Discussion

Overview

A recent study showed that the rate of false-negative results for 18-FDG PET/CT for the detection of bone disease in MM is about 10%, which could be attributed to a lower expression of hexokinase 2 [13]. A more sensitive tracer is therefore needed.

The role of 18F-choline in the management of relapsed prostate cancer is well-established, and it also has a role in the characterization of hepatocellular carcinoma. However, it remains poorly explored in the field of hematological diseases. 18F-choline is incorporated into the membrane of cells in division and could reflect the higher rate of neoplastic plasma cells.

A recent retrospective study has shown that 18F-choline detects 75% more focal bone uptakes than 18-FDG PET/CT [18]. However, this study was performed on a heterogeneous previously treated population with suspected progressive disease or relapse. It is known that 18-FDG metabolism in myeloma cells can change after first-line treatment and that FDG-negative myeloma cases at diagnosis can turn FDG-positive when they relapse [13].

This prospective comparative study of diagnostic accuracies will evaluate if 18F-choline PET/CT is superior to 18-FDG PET/CT in a homogenous population with de novo MM. The expected role (according to STARD 2015 definitions) of

18F-choline PET/CT is the replacement of 18-FDG PET/CT. The study has been designed to comply with QUADAS 2 guidelines. We will carefully exclude patients that are already being treated with corticosteroids because of the increased risk of false-negative findings on 18-FDG PET/CT and patients that had a recent injection of bone marrow stimulation factors because of the risk of a false-positive assessment of bone marrow on PET/CT and MRI [14]. Also, 18-FDG PET/CT, 18F-choline, and WB-MRI will be performed within a short time period to avoid misinterpretation due to the apparition of new bone lesions during the protocol.

By analyzing the number of bone lesions per skeletal area, we expect to find that 18F-choline is superior to 18-FDG PET/CT for the detection of bone lesions, especially in the skull, as 18F-choline has no brain uptake. A previous study showed that the median uptake of 18F-choline is higher than that of 18-FDG [18]. Hence, we expect that 18F-choline PET/CT will be more sensitive than 18-FDG PET/CT for the detection of focal bone lesions as well as for the detection of diffuse infiltration.

Several studies have demonstrated that 18-FDG PET/CT remains the most performant imaging procedure for the assessment of MM response to chemotherapy [7-9,11]. However, treatment response assessment would benefit from a baseline evaluation that would depict all existing lesions. Hence, the current study will pave the way for future prospective studies that will aim at evaluating 18F-choline as a tool to evaluate treatment

response in patients with MM, in comparison with 18-FDG PET/CT. Therefore, there is hope that we can find a “one-stop-shop” imaging procedure that would perform equally to MRI at diagnosis and with a prognostic value equal or superior to 18-FDG PET/CT.

Smoldering multiple myeloma (SMM) is defined as clonal plasma cell proliferation with 10-60% of plasma cells in the bone marrow, without organ damage. No treatment is required until it reaches the MM stage. The risk of SMM progressing to MM is ~10% each year during the first 5 years [20]. In patients without MM bone lesions on CT, it has been demonstrated that SMM presenting with hypermetabolic foci within the bone had higher chances of progression to MM than without focal uptake [24]. Hence, 18-FDG PET/CT could help stratify the risk of SMM progression to MM. The present prospective study will provide perspectives for the evaluation of SMM with 18F-choline, as a more sensitive tracer would allow even better characterization of the prognosis of patients with SMM.

Conclusions

This study will assess if 18F-choline PET/CT is superior to 18-FDG PET/CT for the evaluation of MM tumor burden. This will pave the way for future prospective evaluations of the prognostic value of 18F-choline PET/CT to evaluate the treatment response in patients with MM. Additionally, this work may provide new perspectives for better assessment of the risk of SMM progressing to MM.

Acknowledgments

This study is financially supported by CHU de Bordeaux (Bordeaux University Hospital). A grant was awarded for financial support of the study after external review. The funding source estimated the feasibility of the study but has no role in the collection, analysis, or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication.

Authors' Contributions

CM, GM, and EH conceived the idea. All authors participated in the design of this study. CM, GM, EH, and LB drafted the manuscript. VL, JA, and PP provided critical important intellectual contributions to the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of Interest

Curium Pharma graciously provided 20 doses of 18F-choline.

Multimedia Appendix 1

External reviewing 1.

[\[PDF File \(Adobe PDF File\), 216 KB-Multimedia Appendix 1\]](#)

Multimedia Appendix 2

External reviewing 2.

[\[PDF File \(Adobe PDF File\), 213 KB-Multimedia Appendix 2\]](#)

References

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003 Jan;78(1):21-33. [doi: [10.4065/78.1.21](#)] [Medline: [12528874](#)]
2. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia* 2017 Sep;31(9):1915-1921 [FREE Full text] [doi: [10.1038/leu.2016.380](#)] [Medline: [28008176](#)]

3. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *The Lancet* 2015 May 30;385(9983):2197-2208. [doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60493-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60493-1)] [Medline: [25540889](#)]
4. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014 May;28(5):1122-1128 [FREE Full text] [doi: [10.1038/leu.2013.313](https://doi.org/10.1038/leu.2013.313)] [Medline: [24157580](#)]
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23(15):3412-3420. [doi: [10.1200/JCO.2005.04.242](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242)] [Medline: [15809451](#)]
6. Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood* 2014 May 15;123(20):3073-3079 [FREE Full text] [doi: [10.1182/blood-2014-01-550020](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550020)] [Medline: [24646471](#)]
7. Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, Shaughnessy JD, van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009 Sep 03;114(10):2068-2076 [FREE Full text] [doi: [10.1182/blood-2009-03-213280](https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213280)] [Medline: [19443657](#)]
8. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011 Dec 01;118(23):5989-5995. [doi: [10.1182/blood-2011-06-361386](https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-361386)] [Medline: [21900189](#)]
9. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013 Mar 07;121(10):1819-1823 [FREE Full text] [doi: [10.1182/blood-2012-08-451690](https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-451690)] [Medline: [23305732](#)]
10. Beksac M, Gunduz M, Ozen M, Bakanay OS, Kucuk O, Ozkan E. Impact of PET-CT Response on Survival Parameters Following Autologous Stem Cell Transplantation Among Patients with Multiple Myeloma: Comparison of Two Cut-Off Values. *Blood* 2014 Dec 04;124(21):3983. [doi: [10.1182/blood.V124.21.3983.3983](https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3983.3983)]
11. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol* 2017 Sep 01;35(25):2911-2918 [FREE Full text] [doi: [10.1200/JCO.2017.72.2975](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.2975)] [Medline: [28686535](#)]
12. Basha MAA, Hamed MAG, Refaat R, AlAzzazy MZ, Bessar MA, Mohamed EM, et al. Diagnostic performance of F-FDG PET/CT and whole-body MRI before and early after treatment of multiple myeloma: a prospective comparative study. *Jpn J Radiol* 2018 Jun;36(6):382-393. [doi: [10.1007/s11604-018-0738-z](https://doi.org/10.1007/s11604-018-0738-z)] [Medline: [29671193](#)]
13. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017 Jul 06;130(1):30-34 [FREE Full text] [doi: [10.1182/blood-2017-03-774422](https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-774422)] [Medline: [28432222](#)]
14. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014 Dec;83(12):2203-2223. [doi: [10.1016/j.ejrad.2014.09.012](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.012)] [Medline: [25308249](#)]
15. Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, Sirignano C, Segreto S, Petruzzello F, et al. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 2008 Feb;49(2):195-200 [FREE Full text] [doi: [10.2967/jnumed.107.045641](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045641)] [Medline: [18199607](#)]
16. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, McHugh J, O'Connell MJ, O'Gorman PJ, et al. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Apr;192(4):980-986. [doi: [10.2214/AJR.08.1633](https://doi.org/10.2214/AJR.08.1633)] [Medline: [19304704](#)]
17. Lapa C, Knop S, Schreder M, Rudelius M, Knott M, Jörg G, et al. 11C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: Correlation with Clinical Parameters and Bone Marrow Involvement. *Theranostics* 2016;6(2):254-261 [FREE Full text] [doi: [10.7150/thno.13921](https://doi.org/10.7150/thno.13921)] [Medline: [26877783](#)]
18. Cassou-Mounat T, Balogova S, Nataf V, Calzada M, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorocholine versus 18F-fluorodeoxyglucose for PET/CT imaging in patients with suspected relapsing or progressive multiple myeloma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 Oct;43(11):1995-2004. [doi: [10.1007/s00259-016-3392-7](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3392-7)] [Medline: [27121691](#)]
19. 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 [FREE Full text] [doi: [10.7150/thno.14400](https://doi.org/10.7150/thno.14400)] [Medline: [26877786](#)]
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014 Nov;15(12):e538-e548. [doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)] [Medline: [25439696](#)]
21. Duvauferrier R, Valence M, Patrat-Delon S, Brillet E, Niederberger E, Marchand A, et al. Current role of CT and whole body MRI in multiple myeloma. *Diagn Interv Imaging* 2013 Feb;94(2):169-183 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.diii.2012.12.001](https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.12.001)] [Medline: [23298944](#)]
22. Cassou-Mounat T, Balogova S, Nataf V, Calzada M, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorocholine versus 18F-fluorodeoxyglucose for PET/CT imaging in patients with suspected relapsing or progressive multiple myeloma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 Oct;43(11):1995-2004. [doi: [10.1007/s00259-016-3392-7](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3392-7)] [Medline: [27121691](#)]

23. Declaration of Helsinki. World Medical Association. URL: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-sept1989/> [accessed 2020-08-17]
24. Zamagni E, Nanni C, Gay F, Pezzi A, Patriarca F, Bellò M, et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia* 2016 Feb;30(2):417-422. [doi: [10.1038/leu.2015.291](https://doi.org/10.1038/leu.2015.291)] [Medline: [26490489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490489/)]

Abbreviations

ANSM: French National Agency for the Security of Drugs and Health Products
CPP: Committee for the Protection of Persons
CT: computed tomography
DW: diffusion-weighted
FDG: fluorodeoxyglucose
MM: multiple myeloma
MRD: minimal residual disease
MRI: magnetic resonance imaging
PET: positron emission tomography
SMM: smoldering multiple myeloma
STIR: short-term inversion recovery
TE: echo time
TR: repetition time
WB-MRI: whole-body MRI

Edited by G Eysenbach; submitted 16.01.20; peer-reviewed by P Lei, F Mozes; comments to author 12.06.20; revised version received 17.06.20; accepted 23.06.20; published 10.09.20

Please cite as:

*Mesguich C, Hulin C, Latrabe V, Asselineau J, Bordenave L, Perez P, Hindie E, Marit G
 Prospective Comparison of 18F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) and 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT in the Initial Workup of Multiple Myeloma: Study Protocol of a Prospective Imaging Trial
 JMIR Res Protoc 2020;9(9):e17850
 URL: <http://www.researchprotocols.org/2020/9/e17850/>
 doi: [10.2196/17850](https://doi.org/10.2196/17850)
 PMID:*

©Charles Mesguich, Cyrille Hulin, Valerie Latrabe, Julien Asselineau, Laurence Bordenave, Paul Perez, Elif Hindie, Gerald Marit. Originally published in JMIR Research Protocols (<http://www.researchprotocols.org>), 10.09.2020. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR Research Protocols, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <http://www.researchprotocols.org>, as well as this copyright and license information must be included.

4.4.2 Conclusions

L'étude MYELOCHOL a débuté en septembre 2019, avec à ce jour, 12 patients inclus. Nous attendons des résultats de l'étude une meilleure détection des lésions osseuses par la TEP-Choline grâce à un meilleur rapport lésion/bruit de fond, une meilleure analyse de la région du crâne et la possibilité de détecter les lésions FDG négatives pour faible expression de l'hexokinase-2.

Les données préliminaires des patients inclus montrent une hétérogénéité spatiale intra-patient de la captation de la Choline et du FDG avec des lésions captant plus le FDG que la Choline (*Figure 15*) et d'autres captant mieux la Choline que le FDG (*Figure 16*). Ceci fait écho à l'hétérogénéité moléculaire clonale intra-patient mise en évidence dans la littérature qui supporte l'idée de l'existence de plusieurs clones tumoraux différents présents d'emblée au diagnostic initial de la maladie (297). Par ailleurs, la validation de la supériorité de détection lésionnelle de la TEP-Choline par rapport à la TEP-FDG ouvre plusieurs questions et perspectives. De manière similaire à ce qui peut être observé dans le carcinome hépatocellulaire (298), les lésions détectées en TEP-Choline et non en TEP-FDG sont-elles des lésions plus indolentes ? Ont-elles un impact pronostic au diagnostic ? A l'instar de ce qui peut être observé dans d'autres pathologies onco-hématologiques comme les lymphomes (299), le FDG serait-il un marqueur de clone tumoral plus agressif ? Ces points sont discutés dans un article de revue invité (196).

Disposer d'une imagerie « baseline » plus exhaustive ouvre la question de l'évaluation thérapeutique. Cela implique la nécessité d'une comparaison des valeurs pronostiques de la TEP-Choline et de la TEP-FDG au cours du traitement. Si la valeur pronostic de la TEP-FDG est bien établie, il reste à démontrer que détecter des lésions résiduelles en TEP-Choline non identifiable en TEP-FDG a un impact pronostic. Enfin, dans notre étude, la comparaison des performances de la TEP-Choline à la DW-MRI permettra d'évaluer si la TEP-Choline peut être un outil utile pour la surveillance des MM indolents. L'IRM reste un examen non irradiant tout à fait adapté aux imageries de suivi du MM indolent. Cependant, sa disponibilité demeure aujourd'hui limitée et l'impact d'une irradiation liée à la réalisation d'un examen de TEP-Choline reste discutable dans les populations de MM indolent dont l'âge moyen est élevé.

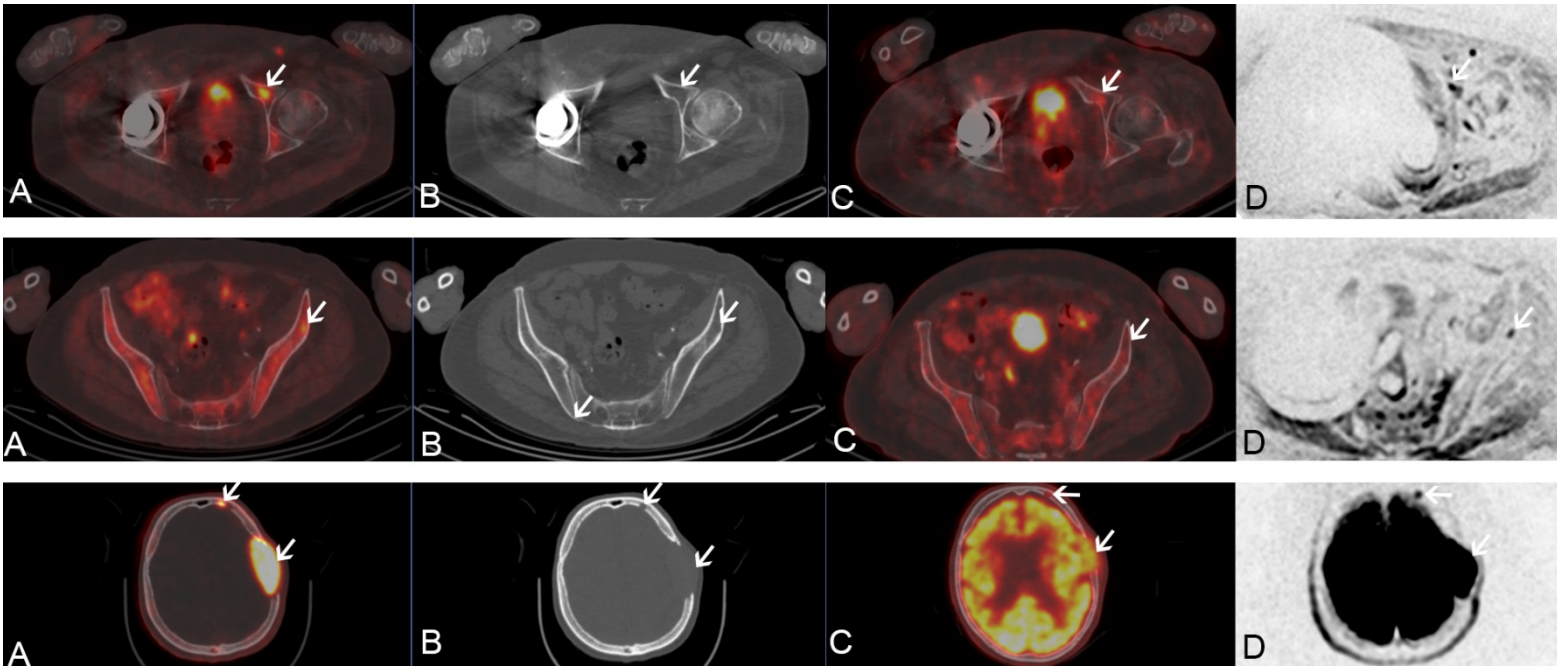


Figure 15 Exemple de lésions focales (flèches) captant fortement la FCH (A) et plus faiblement le TEP-FDG (C). Ces lésions présentent une composante ostéolytique en TDM (B) et sont en restriction de diffusion à l'IRM (gradient b800) (D).

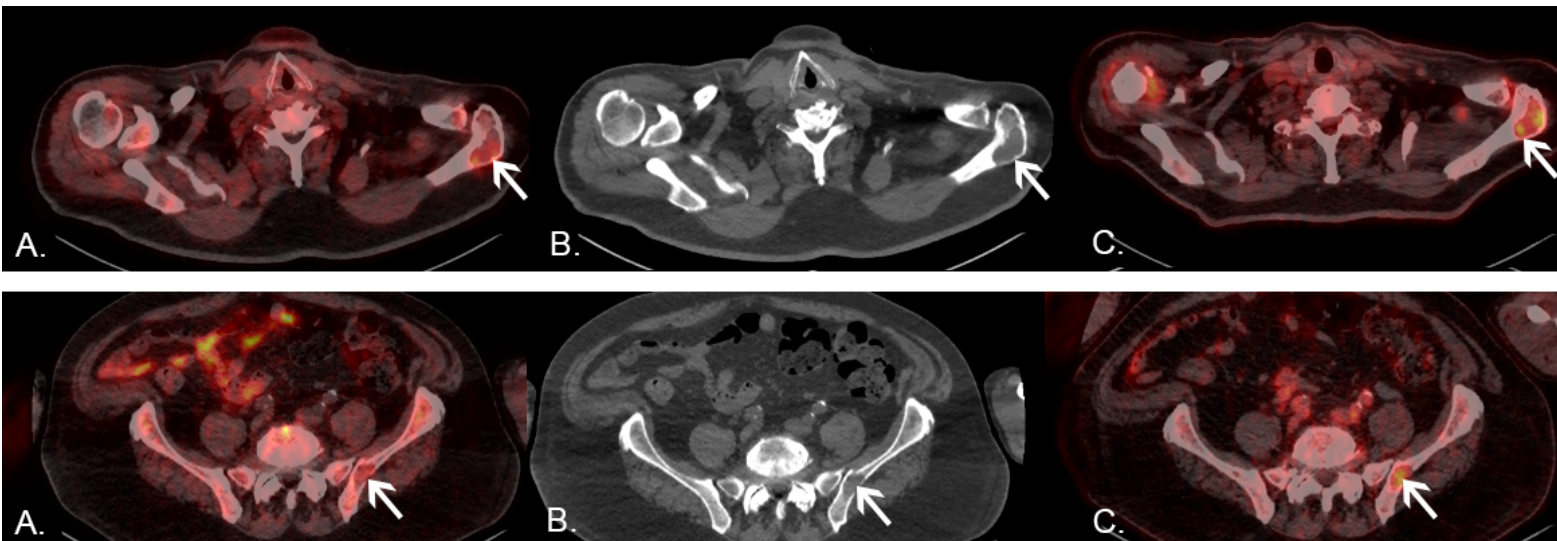


Figure 16 Exemple de lésions focales (flèches) captant faiblement la FCH (A) et plus fortement le 18-FDG (B). Ces lésions présentent une composante ostéolytique en TDM (B).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Au cours de ce travail de thèse, nous avons évalué la pertinence diagnostique et pronostique de nouveaux outils appliqués aux techniques standard d'imagerie d'évaluation du MM que sont la TEP-TDM et l'IRM. Ce travail explore ainsi l'imagerie de diffusion en IRM (17), l'analyse de l'hétérogénéité tumorale aidée des techniques d'IA en TEP-TDM (18) ainsi que le développement de nouveaux radiotraceurs TEP (22).

Notre première étude a montré qu'au diagnostic du MM, la DW-MRI permettait une meilleure estimation de la charge tumorale que la TEP-FDG notamment au niveau du crâne et du rachis mais présentait un désavantage pour la détection des lésions des membres supérieurs. Cependant, la détection d'une atteinte osseuse à l'échelle du patient n'était pas différente entre les deux imageries, dans les limites du nombre de patients inclus dans cette étude. La TEP-FDG et la DW-MRI apparaissent donc comme deux techniques d'intérêt équivalent lors du bilan d'extension initial du MM. Cette étude a permis par ailleurs de définir un seuil diagnostique simple pour la définition d'une atteinte ostéo-médullaire diffuse en TEP-FDG, avec des performances bonnes mais non optimales.

A l'aide des techniques d'IA, notre seconde étude a permis d'identifier une signature radiomique composée de 5 variables issues de la TEP et de la TDM permettant d'obtenir de meilleures performances pour la détection d'une atteinte ostéomédullaire diffuse en TEP-FDG.

La troisième partie de notre travail a permis de montrer que la DW-MRI présente un impact pronostique inférieur à la TEP-FDG lors de deux temps importants de l'évaluation thérapeutique du MM éligible à une ASCT, après la chimiothérapie d'induction et en post-greffe après la chimiothérapie de consolidation. La TEP-FDG demeure donc l'outil d'imagerie pronostique de référence au cours du traitement du MM.

Enfin, la cohorte prospective incluse au cours du protocole MYELOCHOL aidera à déterminer si la 18F-Choline permet d'améliorer l'évaluation de la charge tumorale en TEP-TDM au diagnostic des MM de novo.

La limite générale inhérente aux trois premières études réalisées est le faible nombre de patients inclus, même si nous arrivons toutefois à mettre en évidence des différences statistiquement significatives. Les données parues dans la littérature au cours de ce travail de thèse sont également en accord avec les résultats principaux de nos études 1 et 3 (111, 191, 300). Il faut souligner également que la force de nos résultats est qu'ils sont dérivés d'études prospectives et réalisées au sein d'une population représentative des standards

thérapeutiques européens actuels. Rappelons toutefois que nos résultats ne s'appliquent qu'aux patients éligibles à une ASCT, population pour laquelle la TEP-FDG semble être la plus pronostique au vu des données de la littérature (13).

Les données acquises lors du protocole MYELOCHOL permettront dans une étude ancillaire de poursuivre l'évaluation diagnostique comparée de la TEP-FDG et de la DW-MRI au bilan initial de la maladie, initiée lors de notre première étude. La combinaison des deux populations permettra d'augmenter la puissance de notre étude et d'asseoir les résultats publiés. Cela devrait nous permettre aussi l'initiation de travaux consistant à comparer les volumes tumoraux détectés en DW-MRI et en TEP-FDG. L'analyse combinée de ces deux populations permettra également l'évaluation comparée du caractère pronostique de ces volumes tumoraux.

Le travail d'analyse de texture sera également poursuivi sous différents aspects. Un premier point consistera à valider la signature radiomique identifiée dans ce travail sur la nouvelle cohorte incluse dans le cadre du protocole MYELOCHOL. Un second point consistera à mettre en évidence d'autres éléments pronostiques en TEP-FDG et en DW-MRI en confrontant les données issues de l'analyse de texture aux données de survie de notre population combinée. Enfin, les résultats de l'étude MYELOCHOL permettront de déterminer si la 18F-Choline est supérieure au 18F-FDG au bilan initial du MM de novo. Si tel est le cas, nous étudierons l'impact pronostique comparé de la TEP-Choline et de la TEP-FDG au diagnostic initial ainsi que lors de l'évaluation thérapeutique.

Un travail sur l'analyse de l'hétérogénéité tumorale inter-traceur sera également intégré à l'évaluation pronostique du patient. Disposer d'une imagerie TEP-TDM plus sensible ouvrira également la possibilité d'évaluer l'apport de la TEP-Choline pour la surveillance des MM indolents.

L'étude simultanée du signal IRM et de voies métaboliques du MM en TEP est également un travail que nous développerons avec l'utilisation de la TEP-IRM au CHU de Bordeaux (301).

BIBLIOGRAPHIE

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1046-60.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(5):548-67.
3. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
4. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2016;17(8):e328-e46.
5. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD, Jr., et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(9):1121-8.
6. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, 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. *Haematologica*. 2007;92(1):50-5.
7. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen, II, Zweegman S, Hoekstra OS, Zijlstra JM. (1)(8)F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer*. 2012;118(8):1971-81.
8. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British journal of haematology*. 2013;162(1):50-61.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014;15(12):e538-48.
10. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer*. 2006;42(11):1539-43.
11. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989-95.
12. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 2013;121(10):1819-23.
13. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2911-8.

14. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI--a new view of myeloma. *British journal of haematology*. 2015;171(1):29-37.
15. Pawlyn C, Fowkes L, Otero S, Jones JR, Boyd KD, Davies FE, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia*. 2016;30(6):1446-8.
16. Messiou C, Giles S, Collins DJ, West S, Davies FE, Morgan GJ, et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *The British journal of radiology*. 2012;85(1020):e1198-203.
17. Giles SL, Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Simpkin CJ, West S, et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology*. 2014;271(3):785-94.
18. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006.
19. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, et al. Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(8):1235-41.
20. Kim SJ, Pak K, Chang S. Determination of regional lymph node status using (18)F-FDG PET/CT parameters in oesophageal cancer patients: comparison of SUV, volumetric parameters and intratumoral heterogeneity. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150673.
21. Aide N, Talbot M, Fruchart C, Damaj G, Lasnon C. Diagnostic and prognostic value of baseline FDG PET/CT skeletal textural features in diffuse large B cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(5):699-711.
22. Mesguich C, Zanotti-Fregonara P, Hindie E. New Perspectives Offered by Nuclear Medicine for the Imaging and Therapy of Multiple Myeloma. *Theranostics*. 2016;6(2):287-90.
23. Nanni C, Zamagni E, Cavo M, Rubello D, Tacchetti P, Pettinato C, et al. 11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J Surg Oncol*. 2007;5:68.
24. Cassou-Mounat T, Balogova S, Nataf V, Calzada M, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorocholine versus 18F-fluorodeoxyglucose for PET/CT imaging in patients with suspected relapsing or progressive multiple myeloma: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(11):1995-2004.
25. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2003;78(1):21-33.
26. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-7.
27. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
28. Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(10):563-77 e1-3.
29. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):564-9.

30. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2012;87(11):1071-9.
31. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, Dispenzieri A, Gonsalves WI, Larson D, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(8):1738-44.
32. Neben K, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Lehnert N, Seckinger A, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(34):4325-32.
33. Lakshman A, Paul S, Rajkumar SV, Ketterling RP, Greipp PT, Dispenzieri A, et al. Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2018;32(8):1811-5.
34. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004;2(4):233-41.
35. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma*. 2003;4 Suppl 1:S23-9.
36. Beguin Y. Erythropoiesis and erythropoietin in multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 1995;18(5-6):413-21.
37. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1975;50(1):29-40.
38. Kastiris E, Katodritou E, Pouli A, Hatzimichael E, Delimpasi S, Michalis E, et al. Frequency and Prognostic Significance of Hypercalcemia in Patients with Multiple Myeloma: An Analysis of the Database of the Greek Myeloma Study Group. *Blood*. 2011;118(21):5083-.
39. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1:S4.
40. Roux S, Mariette X. The high rate of bone resorption in multiple myeloma is due to RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANK Ligand expression. *Leukemia & lymphoma*. 2004;45(6):1111-8.
41. Uneda S, Hata H, Matsuno F, Harada N, Mitsuya Y, Kawano F, et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha is produced by human multiple myeloma (MM) cells and its expression correlates with bone lesions in patients with MM. *British journal of haematology*. 2003;120(1):53-5.
42. Taichman RS, Reilly MJ, Matthews LS. Human osteoblast-like cells and osteosarcoma cell lines synthesize macrophage inhibitory protein 1alpha in response to interleukin 1beta and tumour necrosis factor alpha stimulation in vitro. *British journal of haematology*. 2000;108(2):275-83.
43. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;349(26):2483-94.
44. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(2):337-41.
45. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int*. 2011;79(12):1289-301.
46. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;1(4):241-57.

47. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.
48. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmstrom P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16:367.
49. Mills KH, Cawley JC. Abnormal monoclonal antibody-defined helper/suppressor T-cell subpopulations in multiple myeloma: relationship to treatment and clinical stage. *British journal of haematology*. 1983;53(2):271-5.
50. Frassanito MA, Cusmai A, Dammacco F. Deregulated cytokine network and defective Th1 immune response in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol*. 2001;125(2):190-7.
51. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer*. 1998;82(8):1501-5.
52. Schelbert EB, Miller CA. Cardiac Amyloidosis as a Potential Confounder in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trials. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):617.
53. Mauermann ML. Paraproteinemic neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1307-22.
54. Ye L, Shi H, Wu HM, Wang FY. Primarily isolated hepatic involvement of amyloidosis: A case report and overview. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5645.
55. Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pour L, Hajek R. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions. *Blood reviews*. 2019;36:32-9.
56. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(6):1135-41.
57. Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2018;103(5):890-7.
58. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012;97(11):1761-7.
59. Deng S, Xu Y, An G, Sui W, Zou D, Zhao Y, et al. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2015;15(5):286-91.
60. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, Mosebach J, Pan L, Schlemmer HP, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;5(5):469-78.
61. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(14):1311-20.
62. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2):383-90.
63. Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *Haematologica*. 2014;99(7):1236-8.

64. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9219-26.
65. Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):419-26.
66. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtsolis MC, Repousis P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(1):195-200.
67. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
68. Zagouri F, Kastritis E, Zomas A, Terpos E, Katodritou E, Symeonidis A, et al. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *European journal of haematology*. 2017;99(5):409-14.
69. Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020.
70. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *European journal of haematology*. 2010;85(2):114-9.
71. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(20):2173-80.
72. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*. 1990;75(4):823-30.
73. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*. 1992;80(3):733-7.
74. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood*. 2014;124(6):907-12.
75. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):175-87.
76. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*. 2013;121(6):884-92.
77. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002;100(4):1417-24.

78. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101(11):4569-75.
79. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J, Jr. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(1):296-303.
80. Shaughnessy JD, Jr., Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007;109(6):2276-84.
81. Decaux O, Lode L, Magrangeas F, Charbonnel C, Gouraud W, Jezequel P, et al. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4798-805.
82. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. *Clin Radiol*. 1967;18(2):158-62.
83. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
84. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
85. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Annals of hematology*. 2019;98(1):19-28.
86. Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Kortuem KM, Bruins LA, Schmidt JE, et al. Identification of cereblon-binding proteins and relationship with response and survival after IMiDs in multiple myeloma. *Blood*. 2014;124(4):536-45.
87. Kronke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 2014;343(6168):301-5.
88. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res*. 2009;123(5):679-86.
89. Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, Harrington WJ, Jr., Lee KP, Boise LH. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood*. 2006;107(12):4907-16.
90. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(5):349-60.
91. Roccaro AM, Hideshima T, Raje N, Kumar S, Ishitsuka K, Yasui H, et al. Bortezomib mediates antiangiogenesis in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells. *Cancer Res*. 2006;66(1):184-91.
92. van de Donk N, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. *Front Immunol*. 2018;9:2134.

93. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(18):1726-37.
94. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-82.
95. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-86.
96. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *The New England journal of medicine*. 1996;335(2):91-7.
97. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1875-83.
98. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-6.
99. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
100. Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood*. 2015;126(19):2179-85.
101. Mateos MV, Martinez-Lopez J, Hernandez MT, Ocio EM, Rosinol L, Martinez R, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood*. 2016;127(4):420-5.
102. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *The lancet oncology*. 2010;11(10):934-41.
103. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlovski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(22):2104-15.
104. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132-41.
105. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.

106. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.
107. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
108. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073-9.
109. Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol L, Vidriales MB, Montalban MA, Martinez-Lopez J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(3):687-91.
110. Avet-Loiseau H, Corre J, Lauwers-Cances V, Chretien M-L, Robillard N, Leleu X, et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) By Next Generation Sequencing (NGS) Is Highly Predictive of Progression Free Survival in the IFM/DFCI 2009 Trial. *Blood*. 2015;126:191-.
111. Rasche L, Alapat D, Kumar M, Gershner G, McDonald J, Wardell CP, et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia*. 2019;33(7):1713-22.
112. Rasche L, Chavan SS, Stephens OW, Patel PH, Tytarenko R, Ashby C, et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun*. 2017;8(1):268.
113. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The lancet oncology*. 2019;20(6):e302-e12.
114. Alonso R, Cedena MT, Gomez-Grande A, Rios R, Moraleta JM, Cabanas V, et al. Imaging and bone marrow assessments improve minimal residual disease prediction in multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2019;94(8):853-61.
115. Princewill K, Kyere S, Awan O, Mulligan M. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer investigation*. 2013;31(3):206-11.
116. Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017;7(8):e599.
117. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *European journal of radiology*. 2005;54(2):289-97.
118. Cretti F, Perugini G. Patient dose evaluation for the whole-body low-dose multidetector CT (WBLDMDCT) skeleton study in multiple myeloma (MM). *Radiol Med*. 2016;121(2):93-105.
119. Kropil P, Fenk R, Fritz LB, Blondin D, Kobbe G, Modder U, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European radiology*. 2008;18(1):51-8.
120. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, 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). *Skeletal radiology*. 2009;38(3):225-36.
121. Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *European journal of radiology*. 2014;83(7):1222-30.
122. Mouloupoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Aquerreta JD, Roche CL, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J*. 2018;8(10):95.
123. Matsue K, Kobayashi H, Matsue Y, Abe Y, Narita K, Kitadate A, et al. Prognostic significance of bone marrow abnormalities in the appendicular skeleton of patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2018;2(9):1032-9.
124. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
125. Caers J, Garderet L, Kortum KM, O'Dwyer ME, van de Donk N, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018;103(11):1772-84.
126. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *European radiology*. 1998;8(8):1327-34.
127. Shah LM, Hanrahan CJ. MRI of spinal bone marrow: part I, techniques and normal age-related appearances. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(6):1298-308.
128. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):251-6.
129. Baur A, Stabler A, Nagel D, Lamerz R, Bartl R, Hiller E, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer*. 2002;95(6):1334-45.
130. Kloth JK, Hillengass J, Listl K, Kilk K, Hielscher T, Landgren O, et al. Appearance of monoclonal plasma cell diseases in whole-body magnetic resonance imaging and correlation with parameters of disease activity. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2380-6.
131. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Mouloupoulos LA, Collins DJ, et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology*. 2019;291(1):5-13.
132. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Kastiris E, Christoulas D, Gkatzamanidou M, Roussou M, et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *American journal of hematology*. 2012;87(9):861-4.
133. Stabler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(4):1029-36.

134. Mai EK, Hielscher T, Kloth JK, Merz M, Shah S, Raab MS, et al. A magnetic resonance imaging-based prognostic scoring system to predict outcome in transplant-eligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(6):818-25.
135. Ludwig H, Fruhwald F, Tscholakoff D, Rasoul S, Neuhold A, Fritz E. Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. *Lancet*. 1987;2(8555):364-6.
136. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *British journal of haematology*. 1999;106(1):35-9.
137. Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *European radiology*. 2006;16(5):1005-14.
138. Bauerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM, et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology*. 2009;252(2):477-85.
139. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(4):1097-104.
140. Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Weber D, Alexanian R, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(11):1824-8.
141. Mai EK, Hielscher T, Kloth JK, Merz M, Shah S, Hillengass M, et al. Association between magnetic resonance imaging patterns and baseline disease features in multiple myeloma: analyzing surrogates of tumour mass and biology. *European radiology*. 2016;26(11):3939-48.
142. Lecouvet FE, Dechambre S, Malghem J, Ferrant A, Vande Berg BC, Maldague B. Bone marrow transplantation in patients with multiple myeloma: prognostic significance of MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(1):91-6.
143. Bannas P, Hentschel HB, Bley TA, Treszl A, Eulenburger C, Derlin T, et al. Diagnostic performance of whole-body MRI for the detection of persistent or relapsing disease in multiple myeloma after stem cell transplantation. *European radiology*. 2012;22(9):2007-12.
144. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, Weber MA, Hielscher T, Shah R, et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012;97(11):1757-60.
145. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.
146. Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal radiology*. 2011;40(6):665-81.
147. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*. 1965;42(1):288-92.
148. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102-25.
149. Latifoltojar A, Hall-Craggs M, Rabin N, Popat R, Bainbridge A, Dikaios N, et al. Whole body magnetic resonance imaging in newly diagnosed multiple myeloma: early changes in

lesional signal fat fraction predict disease response. *British journal of haematology*. 2017;176(2):222-33.

150. Kricun ME. Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal radiology*. 1985;14(1):10-9.

151. Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Desouza NM. Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility. *European radiology*. 2011;21(8):1713-8.

152. Herrmann J, Krstin N, Schoennagel BP, Sornsakrin M, Derlin T, Busch JD, et al. Age-related distribution of vertebral bone-marrow diffusivity. *European journal of radiology*. 2012;81(12):4046-9.

153. Herneth AM, Friedrich K, Weidekamm C, Schibany N, Krestan C, Czerny C, et al. Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies. *European journal of radiology*. 2005;55(1):74-83.

154. Biffar A, Dietrich O, Sourbron S, Duerr HR, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Diffusion and perfusion imaging of bone marrow. *European journal of radiology*. 2010;76(3):323-8.

155. Koutoulidis V, Papanikolaou N, Mouloupoulos LA. Functional and molecular MRI of the bone marrow in multiple myeloma. *The British journal of radiology*. 2018;91(1088):20170389.

156. Pearce T, Philip S, Brown J, Koh DM, Burn PR. Bone metastases from prostate, breast and multiple myeloma: differences in lesion conspicuity at short-tau inversion recovery and diffusion-weighted MRI. *The British journal of radiology*. 2012;85(1016):1102-6.

157. Hillengass J, Bauerle T, Bartl R, Andrulis M, McClanahan F, Laun FB, 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. *British journal of haematology*. 2011;153(6):721-8.

158. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Anthonissen J, Dochy F, Verstraete KL. The diagnostic value of SE MRI and DWI of the spine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, smouldering myeloma and multiple myeloma. *European radiology*. 2014;24(11):2754-65.

159. Koutoulidis V, Fontara S, Terpos E, Zagouri F, Matsaridis D, Christoulas D, et al. Quantitative Diffusion-weighted Imaging of the Bone Marrow: An Adjunct Tool for the Diagnosis of a Diffuse MR Imaging Pattern in Patients with Multiple Myeloma. *Radiology*. 2017;282(2):484-93.

160. Horger M, Weisel K, Horger W, Mroue A, Fenchel M, Lichy M. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: preliminary results. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(6):W790-5.

161. Latifoltojar A, Hall-Craggs M, Bainbridge A, Rabin N, Popat R, Rismani A, et al. Whole-body MRI quantitative biomarkers are associated significantly with treatment response in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma following bortezomib induction. *European radiology*. 2017;27(12):5325-36.

162. Lacognata C, Crimi F, Guolo A, Varin C, De March E, Vio S, et al. Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma. *Clin Radiol*. 2017;72(10):850-7.

163. Zhang Y, Xiong X, Fu Z, Dai H, Yao F, Liu D, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI for evaluation of response in multiple myeloma patients following bortezomib-based

therapy: A large single-center cohort study. *European journal of radiology*. 2019;120:108695.

2019;120:108695.

164. Park HY, Kim KW, Yoon MA, Lee MH, Chae EJ, Lee JH, et al. Role of whole-body MRI for treatment response assessment in multiple myeloma: comparison between clinical response and imaging response. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2020;20(1):14.

165. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309-14.

166. Nakano A, Miki H, Nakamura S, Harada T, Oda A, Amou H, et al. Up-regulation of hexokinase II in myeloma cells: targeting myeloma cells with 3-bromopyruvate. *J Bioenerg Biomembr*. 2012;44(1):31-8.

167. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD, Jr., van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(10):2068-76.

168. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *European journal of radiology*. 2014;83(12):2203-23.

169. Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPETUs): final results. IMPETUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(5):712-9.

170. Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2002;43(11):1457-63.

171. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, Muller S, Messer P, Bunjes D, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29(3):361-6.

172. Mileschkin L, Blum R, Seymour JF, Patrikeos A, Hicks RJ, Prince HM. A comparison of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose PET and technetium-99m sestamibi in assessing patients with multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2004;72(1):32-7.

173. Hung GU, Tsai CC, Tsai SC, Lin WY. Comparison of Tc-99m sestamibi and F-18 FDG-PET in the assessment of multiple myeloma. *Anticancer Res*. 2005;25(6C):4737-41.

174. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(5):525-31.

175. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(8):1356-67.

176. Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, Sirignano C, Segreto S, Petruzzello F, et al. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008;49(2):195-200.

177. Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A, Nanni C, Zamagni E, Albisinni U, et al. Contrast enhanced MRI and (1)(8)F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *European journal of radiology*. 2012;81(12):4013-8.

178. Basha MAA, Hamed MAG, Refaat R, AlAzzazy MZ, Bessar MA, Mohamed EM, et al. Diagnostic performance of (18)F-FDG PET/CT and whole-body MRI before and early after

- treatment of multiple myeloma: a prospective comparative study. *Jpn J Radiol.* 2018;36(6):382-93.
179. Park S, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, Hong JY, Choi MK, et al. Positive Correlation between Baseline PET or PET/CT Findings and Clinical Parameters in Multiple Myeloma Patients. *Acta haematologica.* 2013;131(4):193-9.
180. Davies FE, Rosenthal A, Rasche L, Petty NM, McDonald JE, Ntambi JA, et al. Treatment to suppression of focal lesions on positron emission tomography-computed tomography is a therapeutic goal in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2018;103(6):1047-53.
181. Jung SH, Kwon SY, Min JJ, Bom HS, Ahn SY, Jung SY, et al. (18)F-FDG PET/CT is useful for determining survival outcomes of patients with multiple myeloma classified as stage II and III with the Revised International Staging System. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2019;46(1):107-15.
182. Abe Y, Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, Miura D, Takeuchi M, et al. Pretreatment (18)F-FDG PET/CT combined with quantification of clonal circulating plasma cells as a potential risk model in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2019;46(6):1325-33.
183. Fonti R, Pellegrino S, Catalano L, Pane F, Del Vecchio S, Pace L. Visual and volumetric parameters by 18F-FDG-PET/CT: a head to head comparison for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *Annals of hematology.* 2020;99(1):127-35.
184. Bailly C, Carlier T, Jamet B, Eugene T, Touzeau C, Attal M, et al. Interim PET Analysis in First-Line Therapy of Multiple Myeloma: Prognostic Value of DeltaSUVmax in the FDG-Avid Patients of the IMAJEM Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(21):5219-24.
185. Nanni C, Zamagni E, Celli M, Caroli P, Ambrosini V, Tacchetti P, et al. The value of 18F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): experience with 77 patients. *Clinical nuclear medicine.* 2013;38(2):e74-9.
186. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4384-90.
187. Derlin T, Weber C, Habermann CR, Herrmann J, Wisotzki C, Ayuk F, et al. 18F-FDG PET/CT for detection and localization of residual or recurrent disease in patients with multiple myeloma after stem cell transplantation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2012;39(3):493-500.
188. Stolzenburg A, Luckerath K, Samnick S, Speer M, Kneer K, Schmid JS, et al. Prognostic value of [(18)F]FDG-PET/CT in multiple myeloma patients before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2018;45(10):1694-704.
189. Derlin T, Peldschus K, Munster S, Bannas P, Herrmann J, Stubig T, et al. Comparative diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *European radiology.* 2013;23(2):570-8.
190. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, 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. *The lancet oncology.* 2017;18(4):e206-e17.

191. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(1):30-4.
192. Zeisel SH. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu Rev Nutr*. 1981;1:95-121.
193. Calabria F, Chiaravalloti A, Ciccio C, Gangemi V, Gulla D, Rocca F, et al. PET/CT with (18)F-choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients: (18)F-choline PET/CT bio-distribution and pitfalls. A southern Italian experience. *Nucl Med Biol*. 2017;51:40-54.
194. Sasagawa T, Okita M, Murakami J, Kato T, Watanabe A. Abnormal serum lysophospholipids in multiple myeloma patients. *Lipids*. 1999;34(1):17-21.
195. Rizzieri D, Paul B, Kang Y. Metabolic alterations and the potential for targeting metabolic pathways in the treatment of multiple myeloma. *J Cancer Metastasis Treat*. 2019;5.
196. Mesguich C, Hulin C, Lascaux A, Bordenave L, Marit G, Hindie E. Choline PET/CT in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6).
197. Hammerton K, Cooper DA, Duckett M, Penny R. Biosynthesis of immunoglobulin in human immunoproliferative diseases. I. Kinetics of synthesis and secretion of immunoglobulin and protein by bone marrow cells in myeloma. *J Immunol*. 1978;121(2):409-17.
198. Lapa C, Garcia-Velloso MJ, Luckerath K, Samnick S, Schreder M, Otero PR, et al. (11)C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: A Combined Study from Two Different Institutions. *Theranostics*. 2017;7(11):2956-64.
199. Lapa C, Kircher M, Da Via M, Schreder M, Rasche L, Kortum KM, et al. Comparison of 11C-Choline and 11C-Methionine PET/CT in Multiple Myeloma. *Clinical nuclear medicine*. 2019;44(8):620-4.
200. Burger JA, Peled A. CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment in leukemia and other cancers. *Leukemia*. 2009;23(1):43-52.
201. Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, Schottelius M, Eiber M, Luckerath K, et al. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med*. 2015;7(4):477-87.
202. Pan Q, Cao X, Luo Y, Li J, Feng J, Li F. Chemokine receptor-4 targeted PET/CT with (68)Ga-Pentixafor in assessment of newly diagnosed multiple myeloma: comparison to (18)F-FDG PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47(3):537-46.
203. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, Osl T, Poschenrieder A, Hanscheid H, et al. First-in-Human Experience of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with 177Lu- and 90Y-Labeled Pentixather in Advanced-Stage Multiple Myeloma with Extensive Intra- and Extramedullary Disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(2):248-51.
204. Lapa C, Herrmann K, Schirbel A, Hanscheid H, Luckerath K, Schottelius M, et al. CXCR4-directed endoradiotherapy induces high response rates in extramedullary relapsed Multiple Myeloma. *Theranostics*. 2017;7(6):1589-97.
205. Bailly C, Clery PF, Faivre-Chauvet A, Bourgeois M, Guerard F, Haddad F, et al. Immuno-PET for Clinical Theranostic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1).
206. Caserta E, Chea J, Minnix M, Poku EK, Viola D, Vonderfecht S, et al. Copper 64-labeled daratumumab as a PET/CT imaging tracer for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(7):741-5.

207. Ulaner GA, Sobol NB, O'Donoghue JA, Kirov AS, Riedl CC, Min R, et al. CD38-targeted Immuno-PET of Multiple Myeloma: From Xenograft Models to First-in-Human Imaging. *Radiology*. 2020;192621.
208. Green DJ, Orgun NN, Jones JC, Hylarides MD, Pagel JM, Hamlin DK, et al. A preclinical model of CD38-pretargeted radioimmunotherapy for plasma cell malignancies. *Cancer Res*. 2014;74(4):1179-89.
209. Teiluf K, Seidl C, Blechert B, Gaertner FC, Gilbertz KP, Fernandez V, et al. alpha-Radioimmunotherapy with (2)(1)(3)Bi-anti-CD38 immunoconjugates is effective in a mouse model of human multiple myeloma. *Oncotarget*. 2015;6(7):4692-703.
210. Quelven I, Monteil J, Sage M, Saidi A, Mounier J, Bayout A, et al. (212)Pb alpha-Radioimmunotherapy Targeting CD38 in Multiple Myeloma: A Preclinical Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2020;61(7):1058-65.
211. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441-6.
212. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
213. Panth KM, Leijenaar RT, Carvalho S, Lieuwes NG, Yaromina A, Dubois L, et al. Is there a causal relationship between genetic changes and radiomics-based image features? An in vivo preclinical experiment with doxycycline inducible GADD34 tumor cells. *Radiother Oncol*. 2015;116(3):462-6.
214. Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, Tsutsui Y, Baba S, Sasaki M. Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. *Eur J Radiol*. 2014;83(1):226-30.
215. Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, Jinguji M, Nakajo M, Kitazono M, et al. A pilot study for texture analysis of (18)F-FDG and (18)F-FLT-PET/CT to predict tumor recurrence of patients with colorectal cancer who received surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(13):2158-68.
216. Zwanenburg A. Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(13):2638-55.
217. Papp L, Rausch I, Grahovac M, Hacker M, Beyer T. Optimized Feature Extraction for Radiomics Analysis of (18)F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med*. 2019;60(6):864-72.
218. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol*. 2010;49(7):1012-6.
219. Pfaehler E, Beukinga RJ, de Jong JR, Slart R, Slump CH, Dierckx R, et al. Repeatability of (18) F-FDG PET radiomic features: A phantom study to explore sensitivity to image reconstruction settings, noise, and delineation method. *Med Phys*. 2019;46(2):665-78.
220. Quak E, Le Roux PY, Hofman MS, Robin P, Bourhis D, Callahan J, et al. Harmonizing FDG PET quantification while maintaining optimal lesion detection: prospective multicentre validation in 517 oncology patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(13):2072-82.
221. Boellaard R. The engagement of FDG PET/CT image quality and harmonized quantification: from competitive to complementary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):1-4.

222. Orlhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59(8):1321-8.
223. Orlhac F, Soussan M, Maisonobe JA, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med*. 2014;55(3):414-22.
224. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*. 2009;91(1):85-94.
225. Bashir U, Azad G, Siddique MM, Dhillon S, Patel N, Bassett P, et al. The effects of segmentation algorithms on the measurement of (18)F-FDG PET texture parameters in non-small cell lung cancer. *EJNMMI Res*. 2017;7(1):60.
226. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(6):881-93.
227. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011;52(3):369-78.
228. Hatt M, Majdoub M, Vallieres M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(1):38-44.
229. Leijenaar RT, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJ, Troost EG, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep*. 2015;5:11075.
230. Orlhac F, Theze B, Soussan M, Boisgard R, Buvat I. Multiscale Texture Analysis: From 18F-FDG PET Images to Histologic Images. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(11):1823-8.
231. Reuze S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*. 2017;8(26):43169-79.
232. Schernberg A, Reuze S, Orlhac F, Buvat I, Dercle L, Sun R, et al. A score combining baseline neutrophilia and primary tumor SUVpeak measured from FDG PET is associated with outcome in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):187-95.
233. Image biomarker standardisation initiative [Internet]. 2016. Available from: <https://arxiv.org/abs/1612.07003>.
234. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1973;SMC-3(6):610-21.
235. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing*. 1975;4(2):172-9.
236. Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S, Lévy N, Sequeira J, et al. Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix Application to Cell Nuclei Classification 2009.
237. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1989;19(5):1264-74.

238. Sun C, Wee WG. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*. 1983;23(3):341-52.
239. Laws KI, editor *Rapid texture identification 1980*: International Society for Optics and Photonics.
240. Mallat SG. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 1989;11(7):674-93.
241. Soussan M, Orhac F, Boubaya M, Zelek L, Ziou M, Eder V, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. *PLoS One*. 2014;9(4):e94017.
242. Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic Radiomics for Pretreatment (18)F-FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):1556.
243. van Rossum PS, Fried DV, Zhang L, Hofstetter WL, van Vulpen M, Meijer GJ, et al. The Incremental Value of Subjective and Quantitative Assessment of 18F-FDG PET for the Prediction of Pathologic Complete Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(5):691-700.
244. Zhang H, Tan S, Chen W, Kligerman S, Kim G, D'Souza WD, et al. Modeling pathologic response of esophageal cancer to chemoradiation therapy using spatial-temporal 18F-FDG PET features, clinical parameters, and demographics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(1):195-203.
245. Arshad MA, Thornton A, Lu H, Tam H, Wallitt K, Rodgers N, et al. Discovery of pre-therapy 2-deoxy-2-(18)F-fluoro-D-glucose positron emission tomography-based radiomics classifiers of survival outcome in non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(2):455-66.
246. Desseroit MC, Visvikis D, Tixier F, Majdoub M, Perdrisot R, Guillemin R, et al. Development of a nomogram combining clinical staging with (18)F-FDG PET/CT image features in non-small-cell lung cancer stage I-III. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1477-85.
247. Fried DV, Mawlawi O, Zhang L, Fave X, Zhou S, Ibbott G, et al. Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Value of FDG PET Quantitative Imaging Features Combined with Clinical Prognostic Factors. *Radiology*. 2016;278(1):214-22.
248. Ohri N, Duan F, Snyder BS, Wei B, Machtay M, Alavi A, et al. Pretreatment 18F-FDG PET Textural Features in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235. *J Nucl Med*. 2016;57(6):842-8.
249. Choi JW, Lee D, Hyun SH, Han M, Kim JH, Lee SJ. Intratumoural heterogeneity measured using FDG PET and MRI is associated with tumour-stroma ratio and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Radiol*. 2017;72(6):482-9.
250. Hofheinz F, Lougovski A, Zophel K, Hentschel M, Steffen IG, Apostolova I, et al. Increased evidence for the prognostic value of primary tumor asphericity in pretherapeutic FDG PET for risk stratification in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(3):429-37.
251. Folkert MR, Setton J, Apte AP, Grkovski M, Young RJ, Schoder H, et al. Predictive modeling of outcomes following definitive chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer based on FDG-PET image characteristics. *Phys Med Biol*. 2017;62(13):5327-43.
252. Peng H, Dong D, Fang MJ, Li L, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic Value of Deep Learning PET/CT-Based Radiomics: Potential Role for Future Individual Induction

- Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(14):4271-9.
253. Jiang Y, Yuan Q, Lv W, Xi S, Huang W, Sun Z, et al. Radiomic signature of (18)F fluorodeoxyglucose PET/CT for prediction of gastric cancer survival and chemotherapeutic benefits. *Theranostics.* 2018;8(21):5915-28.
254. Lue KH, Wu YF, Liu SH, Hsieh TC, Chuang KS, Lin HH, et al. Prognostic Value of Pretreatment Radiomic Features of 18F-FDG PET in Patients With Hodgkin Lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2019;44(10):e559-e65.
255. Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, Wang Q, Mohamed ASR, Dabaja BS, et al. A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma. *Scientific reports.* 2019;9(1):1322.
256. Li H, Xu C, Xin B, Zheng C, Zhao Y, Hao K, et al. (18)F-FDG PET/CT Radiomic Analysis with Machine Learning for Identifying Bone Marrow Involvement in the Patients with Suspected Relapsed Acute Leukemia. *Theranostics.* 2019;9(16):4730-9.
257. Morvan L, Carlier T, Jamet B, Bailly C, Bodet-Milin C, Moreau P, et al. Leveraging RSF and PET images for prognosis of multiple myeloma at diagnosis. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2020;15(1):129-39.
258. Jamet B, Morvan L, Nanni C, Michaud AV, Bailly C, Chauvie S, et al. Random survival forest to predict transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma outcome including FDG-PET radiomics: a combined analysis of two independent prospective European trials. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2020.
259. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124165.
260. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300.
261. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE. A proposal for the dartmouth summer research project on artificial intelligence, august 31, 1955. *AI magazine.* 2006;27(4):12-.
262. McBee MP, Awan OA, Colucci AT, Ghobadi CW, Kadom N, Kansagra AP, et al. Deep Learning in Radiology. *Academic radiology.* 2018;25(11):1472-80.
263. Tang A, Tam R, Cadrin-Chenevert A, Guest W, Chong J, Barfett J, et al. Canadian Association of Radiologists White Paper on Artificial Intelligence in Radiology. *Can Assoc Radiol J.* 2018;69(2):120-35.
264. MacQueen J, editor Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Proceedings of the fifth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability; 1967: Oakland, CA, USA.*
265. Johnson SC. Hierarchical clustering schemes. *Psychometrika.* 1967;32(3):241-54.
266. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436-44.
267. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, et al. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics.* 2017;37(7):2113-31.
268. Berkson J. Application of the logistic function to bio-assay. *Journal of the American statistical association.* 1944;39(227):357-65.
269. Cover T, Hart P. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE transactions on information theory.* 1967;13(1):21-7.
270. Duda RO, Hart PE. *Pattern classification and scene analysis: Wiley New York; 1973.*

271. Bastanlar Y, Ozuysal M. Introduction to machine learning. *Methods Mol Biol.* 2014;1107:105-28.
272. Vapnik V. Pattern recognition using generalized portrait method. *Automation and remote control.* 1963;24:774-80.
273. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. *Classification and regression trees*: CRC press; 1984.
274. Ho TK, editor *Random decision forests* 1995 1995: IEEE.
275. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45(1):5-32.
276. Golkov V, Dosovitskiy A, Sperl JI, Menzel MI, Csisch M, Sämann P, et al. q-Space deep learning: twelve-fold shorter and model-free diffusion MRI scans. *IEEE transactions on medical imaging.* 2016;35(5):1344-51.
277. Nie D, Trullo R, Lian J, Petitjean C, Ruan S, Wang Q, et al., editors. *Medical image synthesis with context-aware generative adversarial networks* 2017 2017: Springer.
278. Wolterink JM, Leiner T, Viergever MA, Išgum I. Generative adversarial networks for noise reduction in low-dose CT. *IEEE transactions on medical imaging.* 2017;36(12):2536-45.
279. Ghose S, Holloway L, Lim K, Chan P, Veera J, Vinod SK, et al. A review of segmentation and deformable registration methods applied to adaptive cervical cancer radiation therapy treatment planning. *Artificial intelligence in medicine.* 2015;64(2):75-87.
280. Wang Y, Qiu Y, Thai T, Moore K, Liu H, Zheng B. A two-step convolutional neural network based computer-aided detection scheme for automatically segmenting adipose tissue volume depicting on CT images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017;144:97-104.
281. Polan DF, Brady SL, Kaufman RA. Tissue segmentation of computed tomography images using a Random Forest algorithm: a feasibility study. *Phys Med Biol.* 2016;61(17):6553-69.
282. Akkus Z, Galimzianova A, Hoogi A, Rubin DL, Erickson BJ. Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions. *J Digit Imaging.* 2017;30(4):449-59.
283. Kallenberg M, Petersen K, Nielsen M, Ng AY, Pengfei D, Igel C, et al. Unsupervised Deep Learning Applied to Breast Density Segmentation and Mammographic Risk Scoring. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016;35(5):1322-31.
284. Huang B, Chen Z, Wu PM, Ye Y, Feng ST, Wong CO, et al. Fully Automated Delineation of Gross Tumor Volume for Head and Neck Cancer on PET-CT Using Deep Learning: A Dual-Center Study. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;2018:8923028.
285. Zeng JY, Ye HH, Yang SX, Jin RC, Huang QL, Wei YC, et al. Clinical application of a novel computer-aided detection system based on three-dimensional CT images on pulmonary nodule. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16077-82.
286. Setio AA, Ciompi F, Litjens G, Gerke P, Jacobs C, van Riel SJ, et al. Pulmonary Nodule Detection in CT Images: False Positive Reduction Using Multi-View Convolutional Networks. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016;35(5):1160-9.
287. Schwyzer M, Martini K, Benz DC, Burger IA, Ferraro DA, Kudura K, et al. Artificial intelligence for detecting small FDG-positive lung nodules in digital PET/CT: impact of image reconstructions on diagnostic performance. *Eur Radiol.* 2020;30(4):2031-40.
288. Zhao Y, Gafita A, Vollnberg B, Tetteh G, Haupt F, Afshar-Oromieh A, et al. Deep neural network for automatic characterization of lesions on (68)Ga-PSMA-11 PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(3):603-13.
289. Liu Y, Balagurunathan Y, Atwater T, Antic S, Li Q, Walker RC, et al. Radiological Image Traits Predictive of Cancer Status in Pulmonary Nodules. *Clin Cancer Res.* 2017;23(6):1442-9.



290. Bickelhaupt S, Paech D, Kickingereeder P, Steudle F, Lederer W, Daniel H, et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2):604-16.
291. Perk T, Bradshaw T, Chen S, Im HJ, Cho S, Perlman S, et al. Automated classification of benign and malignant lesions in (18)F-NaF PET/CT images using machine learning. *Phys Med Biol*. 2018;63(22):225019.
292. Rasche L, Angtuaco EJ, Alpe TL, Gershner GH, McDonald JE, Samant RS, et al. The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(1):59-66.
293. Dyrberg E, Hendel HW, Al-Farra G, Balding L, Logager VB, Madsen C, et al. A prospective study comparing whole-body skeletal X-ray survey with 18F-FDG-PET/CT, 18F-NaF-PET/CT and whole-body MRI in the detection of bone lesions in multiple myeloma patients. *Acta Radiol Open*. 2017;6(10):2058460117738809.
294. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, Carlier T, Tacchetti P, Versari A, et al. Standardization of 18F-FDG PET/CT According to Deauville Criteria for MRD Evaluation in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients: Joined Analysis of Two Prospective Randomized Phase III Trials. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):257-.
295. Elliott BM, Peti S, Osman K, Scigliano E, Lee D, Isola L, et al. Combining FDG-PET/CT with laboratory data yields superior results for prediction of relapse in multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2011;86(4):289-98.
296. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
297. Rasche L, Kortum KM, Raab MS, Weinhold N. The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5).
298. Castilla-Lievre MA, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining (1)(1)C-choline and (1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(5):852-9.
299. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3048-58.
300. Lecouvet FE, Boyadzhiev D, Collette L, Berckmans M, Michoux N, Triqueneaux P, et al. MRI versus (18)F-FDG-PET/CT for detecting bone marrow involvement in multiple myeloma: diagnostic performance and clinical relevance. *European radiology*. 2020;30(4):1927-37.
301. Mayerhoefer ME, Archibald SJ, Messiou C, Staudenherz A, Berzaczy D, Schoder H. MRI and PET/MRI in hematologic malignancies. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2019;10.1002/jmri.26848.

ANNEXE



Review

Choline PET/CT in Multiple Myeloma

Charles Mesguich ^{1,2,*} , Cyrille Hulin ³, Axelle Lascaux ³, Laurence Bordenave ¹, Gerald Marit ² and Elif Hindie ¹ 

¹ CHU Bordeaux, Nuclear Medicine Department, F-33000 Bordeaux, France;

laurence.bordenave@chu-bordeaux.fr (L.B.); elif.hindie@chu-bordeaux.fr (E.H.)

² INSERM U1035, University of Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France; gerald.marit@u-bordeaux.fr

³ CHU Bordeaux, Haematology, F-33000 Bordeaux, France; cyrille.hulin@chu-bordeaux.fr (C.H.); axelle.lascaux@chu-bordeaux.fr (A.L.)

* Correspondence: charles.mesguich@chu-bordeaux.fr; Tel.: +33-5-57656335

Received: 28 April 2020; Accepted: 26 May 2020; Published: 28 May 2020



Abstract: The field of multiple myeloma (MM) imaging has evolved. The International Myeloma Working Group recently recommended performing ¹⁸F-fluorodeoxyglucose glucose (¹⁸FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with the aim of staging MM patients at baseline and evaluating response to therapy. Novel oncological radiotracers such as ¹¹C-Choline and ¹⁸F-Fluorocholine, have been studied in comparison with ¹⁸FDG, mostly in MM patients presenting with refractory disease or suspected relapse. Choline-based tracers may overcome some limitations of ¹⁸FDG, which include a lack of sensitivity in depicting skull lesions and the fact that 10% of MM patients are FDG-negative. The majority of MM lesions display a higher uptake of Choline than FDG. Also, in many situations, Choline may offer better lesion visualization, with a higher tumor to background ratio; however, various patterns of Choline and FDG uptake have been observed in MM and some limitations, notably as regards liver lesions, should be recognized. Overall, Choline may provide additional detection of up to 75% more lesions. This article aims to provide a comprehensive review of the potential role of Choline in multiple myeloma, as compared to FDG, encompassing Choline physiopathology as well as data from clinical studies.

Keywords: multiple myeloma; PET/CT; ¹⁸FDG; ¹⁸F-Choline; ¹¹C-Choline

1. Introduction

Multiple myeloma (MM) imaging has rapidly evolved during the past few years. Functional imaging such as magnetic resonance imaging (MRI) and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose glucose (¹⁸FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) are now recommended for baseline staging by the International Myeloma Working Group (IMWG) [1]. Additionally, the IMWG recently recognized the prognostic value of ¹⁸FDG PET/CT in the evaluation of treatment response [2–4].

¹⁸F-Fluorocholine (FCH) and ¹¹C-Choline are PET/CT radiopharmaceuticals that were initially developed for prostate cancer imaging [5]. Indeed, Choline PET/CT can help to locate anatomical sites of disease recurrence when there is biochemical suspicion of relapse. Choline PET/CT is also recommended for the staging of well-differentiated hepatocellular carcinoma [6]. Choline-based tracers are emerging radiopharmaceuticals in the field of MM and could offer several advantages over ¹⁸FDG. This article aims to provide a comprehensive review of the potential role of Choline in MM, as compared to FDG, encompassing Choline physiopathology as well as data from clinical studies.

2. ¹⁸F-Choline and ¹¹C-Choline Physiopathology

FCH and ¹¹C-Choline have similar biodistributions [5]. Choline is a precursor to the synthesis of phospholipids [7]. It is internalized by the cell through a choline transporter and is then transformed into

phosphocholine by a Choline Kinase. It is then coupled to diacylglycerol to form phosphatidylcholine, a major component of cell membranes; therefore, Choline is thought to reflect the intensity of cell membrane synthesis.

Choline can be labeled either with ^{11}C or ^{18}F . Even though ^{11}C has the advantage of yielding a natural compound, the use of ^{11}C -Choline is limited due to ^{11}C short half-life of 20 minutes, which necessitates the presence of an on-site cyclotron. On the other hand, the longer half-life of ^{18}F (110 min) allows FCH to be distributed to PET centers that are distant from the production site.

After injection, ^{11}C -Choline is rapidly cleared from the blood and optimal tumor-to-background contrast is reached within 5–7 min [8,9]. Choline is mainly metabolized by the liver, the main organ for lipid metabolism. Intense uptake in the liver (mean SUVmax of 11.4) and pancreas (mean SUVmax of 7.8) is observed [10]. Moderate uptake is seen in the spleen, salivary glands, and lachrymal glands. Mild uptake can be observed in the small and large intestines, breasts, and testicles as well. Bone marrow uptake is usually low (mean SUVmax of 1.7) [10], similar to ^{18}F FDG (SUVmean of 1.7 at the lumbar spine [11]). There is no relevant uptake in the adult brain, except in the choroid plexus and the pineal gland. ^{11}C -methyl-choline can be oxidized to betaine by choline oxidase, with detectable metabolites soon after radiotracer injection [12]. Due to Choline urinary excretion, there is also an intense activity in the kidneys and the bladder. FCH has the advantage of having less urinary excretion than ^{11}C -Choline.

Malignant tumors can exhibit a high choline uptake due to their high rate of replication, implying a high turnover of the cell membrane. Besides cell replication, other metabolic pathways may be involved in choline uptake, as it seems not always related to the levels of Ki67 expression [13]. For example, Choline can be involved in the synthesis of acetylcholine and can also be metabolized to betaine [14]. Pathological Choline uptake is also not specific to cancer. Indeed, Choline uptake can be observed in cases of inflammatory conditions, as the monocyte-to-macrophage differentiation implies a high rate of cell membrane synthesis and lipogenesis. Hence, reactive lymph nodes including granulomatous disease can be a major cause of interpretation pitfalls [10].

The uptake of Choline by MM cells might be related to different mechanisms. First, choline uptake can be related to the rate of replication of clonal plasma cells. Second, choline uptake may be linked to lipogenesis, as fatty acids and lipids play an important role in the pathogenesis of MM cells. Lysophospholipid levels (lysophosphatidylcholine and lysophosphatidic acid) are indeed increased in MM patients compared to healthy subjects [15]. Fatty acid synthetase expression is also upregulated in myeloma cells, contributing to proliferation and survival [16]. In relapsed and in high-risk MM, phosphatidylcholine is downregulated and is thought to be hydrolyzed to form lipid messengers, responsible for tumor dissemination [17,18]. Hence, MM cells may exhibit different patterns of uptake depending on the patient's previous exposure to MM drugs.

3. Choline PET/CT vs. ^{18}F FDG PET/CT in Multiple Myeloma

^{18}F FDG is a widely used PET radiotracer offering diagnostic and prognostic information in many hematological and solid cancers. It reflects the level of glycolytic activity of cancer cells, which is increased in about 90% of newly diagnosed MM [19]. ^{18}F FDG PET/CT offers a thorough evaluation of MM tumor burden at diagnosis and carries a powerful prognostic value at baseline and during therapy response assessment [20–24].

Bellow, we discuss the findings relating to the detection of focal bone lesions and extra-medullary disease by ^{18}F FDG and Choline PET/CT.

3.1. Focal Bone Lesion Detection

The comparison of Choline PET/CT and ^{18}F FDG PET/CT lesion detectability in MM has been performed in the past few years (Table 1). In a study conducted by Nanni and colleagues [25], 10 patients underwent both ^{11}C -Choline and ^{18}F FDG PET/CT scans within one week. The settings were: evaluation after completion of initial therapy ($n = 4$), disease relapse ($n = 4$) and follow-up ($n = 2$). Six patients

were positive on both examinations, with a total of 37 bone lesions detected on ^{11}C -Choline PET/CT vs. 22 lesions on ^{18}F FDG PET/CT. Four patients had concordant negative findings. The last patient had only one lesion in the pelvis, which was ^{18}F FDG-positive but ^{11}C -Choline negative. None of the patients had a positive ^{11}C -Choline PET combined with a negative ^{18}F FDG PET. Choline intensity of uptake was globally superior to that of FDG, with a mean SUVmax of 5.0 vs. 3.8 respectively ($p = 0.042$); however, it is interesting to note that some lesions had a high ^{18}F FDG uptake but a low Choline uptake. Moreover, a mix of uptake patterns of MM lesions could be observed within the same patient.

Table 1. Characteristics and main results of studies exploring the use of ^{11}C -Choline or ^{18}F -Choline in multiple myeloma.

References	Number of Patients	Study Design	Time of Imaging	Index Test	Choline Administered Activity	Choline PET Scanning Time Post-Injection	Reference Test	Number of Bone FL on Choline PET/CT (Matched/Unmatched)	Number of Bone FL on FDG- or MTH PET/CT (Matched/Unmatched)	Number of EMD Foci on Choline PET/CT (Matched/Unmatched)	Number of EMD Foci on FDG- or MTH PET/CT (Matched/Unmatched)	Mean or Median (range) SUVmax of Choline PET	Mean or Median (Range) SUVmax of FDG- or MTH PET
Nanni et al. (2007) [25]	10	Retrospective	Relapse or Eup post-treatment	^{11}C -Choline ^{18}F -FDG	5.3 MBq/kg	5 min.	None	37 (21/16)	22 (2/1)	3 (2/1)	1 (1/0)	5.0 (NS)	3.8 (NS)
Cassou-Mounat et al. (2016) [26]	21	Retrospective	Relapse or Progression	^{18}F -Choline ^{18}F -FDG	3 MBq/kg	10–20 min.	None	121 (65/56)	69 (65/4)	3 (3/0)	3 (3/0)	3.85.7 (1.6–16)	3.45 (1.6–20.6)
Lapa et al. (2019) [27]	19	Retrospective	Progression or Eup post-treatment	^{11}C -Choline ^{11}C -MTH	719 ± 86 MBq	5 min.	None	91* (9/1)	112** (87/25)	0	0	5.7 (3.5–14.6)	9.3 (3.5–30.9)

MTH: Methionine; FL: Focal bone Lesion; EMD: Extra-Medullary-Disease; NS: Not Specified *91 FL were found in 15 patients. The remaining four patients had innumerable FL (>50) which were all matched by MTH PET/CT. ** 112 FL were found in 12 patients. The remaining 7 patients had innumerable FL (>50) with 3 of them having less than 3 lesions on Choline PET/CT.

In a second study by Cassou-Mounat et al. [26], 21 MM patients underwent FCH-PET/CT and FDG PET/CT within a median time of 7 days, for progression under treatment ($n = 6$) or suspected relapse ($n = 15$). Nineteen were biochemically confirmed. One patient was detected as positive for bone involvement by FCH-PET/CT only, while no patient was positive by FDG PET/CT only. After masked reading, the mean number of foci per patient was 4.6 for FDG vs. 8.1 for FCH ($p < 0.001$) with a total number of 69 lesions for FDG and 121 for FCH. Among the 69 FDG-positive lesions, 65 were also FCH-positive. The 56 foci that were FCH+/FDG- were predominantly located in the skull and the torso. The median SUVmax values for the FCH-detected lesions (3.8 and 5.7) were higher than for the FDG-detected lesions (3.0 and 4.5). Additionally, the tumor/background ratio of Choline was superior to that of FDG.

Overall, in relapsed/refractory MM, Choline PET/CT detects up to 75% more bone lesions than ^{18}F FDG PET/CT [25,26]. Choline also offers better visualization of MM lesions than FDG, which can contribute to a higher reading comfort but also higher inter-observer agreement. The low sensitivity of FDG for skull lesions is explained by the high glucose uptake in adjacent brain tissues (Figure 1). This limitation is overcome by Choline tracers (Figure 2). However, the high liver uptake of Choline may limit its sensitivity to depict lesions of surrounding bone areas such as the right costal grid.

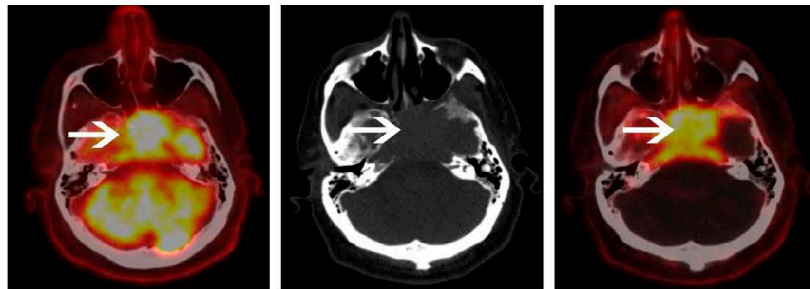


Figure 1. A 65-year-old male with a light chain multiple myeloma (MM). ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) (left panel) and ^{18}F -Choline PET/CT (right panel) were performed with a 4-day interval. ^{18}F -Choline PET/CT axial image of the skull shows an intense uptake of a skull base lesion. Because of the intense surrounding cerebral uptake on ^{18}F FDG PET/CT, the lesion is more difficult to individualize. Clinical examination at baseline identified the presence of diplopia and left ptosis, which disappeared a few days after induction chemotherapy was started.

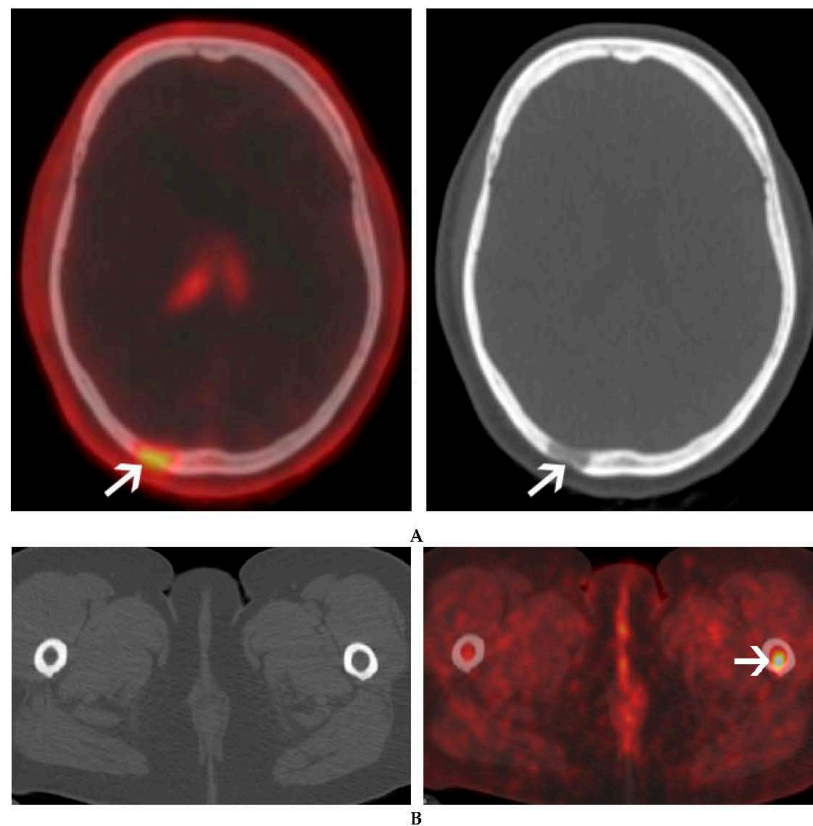


Figure 2. A 60-year-old female with IgG lambda smoldering multiple myeloma. An osteolytic lesion of the skull was found on a follow-up CT. ^{18}F -Choline PET/CT was ordered to further characterize this lesion and search for additional bone lesions. ^{18}F -Choline PET/CT axial image of the skull shows a moderate uptake of an occipital osteolytic lesion (A). Additional focal uptake of ^{18}F -Choline was seen in the left femur, corresponding to a bone marrow lesion with no bone structural changes on CT (B).

3.2. Uptake Patterns of ^{18}F FDG and Choline-Based Tracers

A difference in uptake pattern between ^{18}F FDG and Choline can be observed among patients but also within the same patient (Figure 3) [25,26]. $\text{FDG}_{\text{high}}/\text{Choline}_{\text{low}}$ uptake of MM lesions are relatively rare. One needs first to exclude false-positive findings of FDG, with for example recent fractures that can bring substantial inflammation leading to increased FDG uptake [26]. MM patients are prone to bone fractures, especially of the ribs and spine, as these patients are at higher risk of having osteoporosis [28]. $\text{FDG}_{\text{high}}/\text{Choline}_{\text{low}}$ uptake can be seen in aggressive or “dedifferentiated” lesions [26]. This uptake pattern has already been documented in hepatocellular carcinoma and is a signature of aggressive disease [29]. The more frequently observed pattern of $\text{Choline}_{\text{high}}/\text{FDG}_{\text{low}}$ uptake of MM lesions may have different causes. It may correspond to early lesions, as only a minority of these foci were accompanied by osteolytic changes on the corresponding CT images (35%) [26] (Figure 4). It may also reflect a more indolent form of the disease [26]. It was recently pointed out that about 10% of newly diagnosed MM patients, with bone lesions on MRI, are FDG-negative, which is linked to a lower expression of hexokinase-2 [19]. Another study showed that newly diagnosed MM

patients with false-negative findings on FDG PET/CT had longer PFS than FDG-positive patients [30]; however, other mechanisms also appear to be involved in the uptake as FDG-negative patients with relapsed/refractory disease were found to have normal expression of Hexokinase-2 [31]. Finally, the use of dexamethasone as a treatment option can decrease FDG-uptake by promoting MM cell apoptosis and by lowering the inflammatory environment of MM cells. Overall, these results corroborate the recent findings of multiple, spatially separated clones that coexist in the same patient, carrying different genotypic mutations [32]. These clones can be individualized even in patients with negative minimal residual disease. This highlights the complementary role of whole-body imaging, and the possible advantage of using more than one tracer in some situations that remain to be defined. Whether these different patterns are linked to patient prognosis should also be investigated in prospective studies.

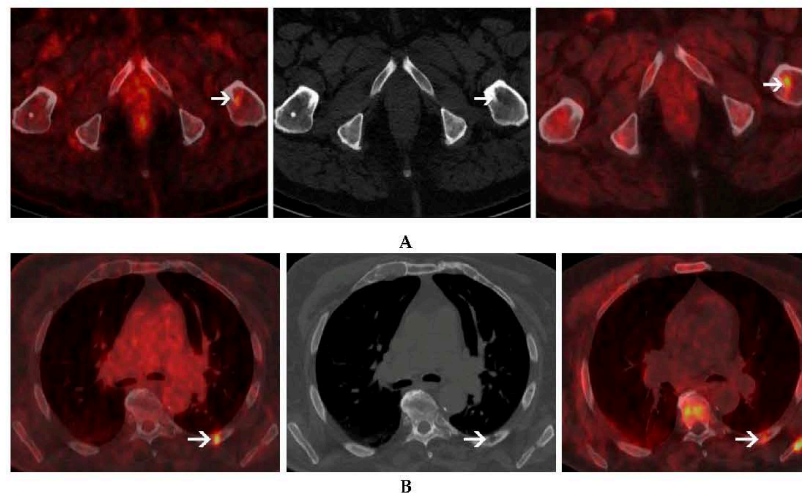


Figure 3. A 72-year-old male with light chain multiple myeloma. ^{18}F FDG PET/CT (left panel) and ^{18}F -Choline PET/CT (right panel) were performed with a 5-day-interval. Different uptake patterns are seen in this patient. Lesion exhibiting high choline uptake but low FDG uptake can be seen in the left femur (A). In contrast, however, a lesion with high FDG uptake but low Choline uptake can be seen in the posterior arch of the left 6th rib (B) corresponding to an osteolytic lesion on CT (central panel).

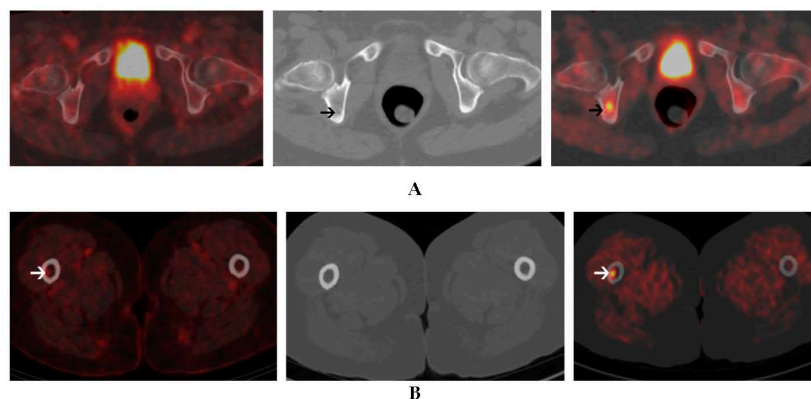


Figure 4. A 56-year-old female with IgG kappa MM. ^{18}F FDG PET/CT (left panel) and ^{18}F -Choline PET/CT (right panel) were performed with a 3-day-interval. An axial PET/CT image of the pelvis shows a focal uptake of ^{18}F -Choline within the right ischium without a corresponding uptake on ^{18}F FDG PET/CT. The corresponding axial CT image (central panel) shows no clear-cut structural changes (A). A focal lesion of the right femur exhibits a high uptake of ^{18}F -Choline. This lesion exhibits only a faint uptake on ^{18}F FDG PET/CT (left panel) and is not visible on CT (central panel) (B).

Although a good correlation can be observed between Choline uptake and plasma cell infiltration on BMB ($R^2 = 0.52$) [27], the performance of Choline for the diagnosis of diffuse infiltration pattern has not yet been addressed. Studies prospectively comparing MRI and Choline PET/CT in that regard are warranted.

3.3. MYELOCHOL: A Prospective Pilot Study

The MYELOCHOL study is a prospective monocentric study that is aimed at comparing FCH and ^{18}F FDG PET/CT performance in newly diagnosed MM. Both of the previous studies performed have a common limitation [25,26]. Lesions were assessed without a pre-determined reference standard able to differentiate between true-positive and false-positive findings. MRI is the gold standard for bone marrow imaging [33], which makes it a good candidate for Choline PET/CT performance evaluation, as obtaining biopsy results for each lesion would not be feasible. Additionally, the performance Choline PET/CT is yet to be evaluated in a patient population that has not been exposed to MM drugs. The treatment of MM may indeed select clones that could behave differently from baseline [32].

The MYELOCHOL study plans to include 30 newly diagnosed MM patients (Haut-Lévêque Hospital, University of Bordeaux, Bordeaux, France). All patients will undergo Whole-Body MRI, FCH, and ^{18}F FDG PET/CT with a maximal interval of 7 days between each imaging modality. Whole-Body MRI will be the standard of reference. Each imaging study will be read blindly by two nuclear medicine physicians with expertise in MM. A second step will include a comparative reading of each PET lesion with MRI findings, to determine if the lesion is a true positive or a false positive. In case of a Choline-positive lesion not found on MRI, a multidisciplinary team, composed of nuclear medicine, radiology, and hematology physicians, will come to a consensus as to whether the lesion can be related to MM. Study enrollment started in September 2019 and is currently ongoing.

3.4. Extra-Medullary Disease

Multiple myeloma patients with extra-medullary disease (EMD) have a worse prognosis [34]. Extra-medullary lesions develop in any soft tissue and should be differentiated from soft tissue lesions expanding from adjacent bones ("breakout lesion") [35]. In line with what was found for bone lesions,

Choline uptake within EMD can either be higher or lower than FDG-uptake [25,26]. The detectability of liver EMD lesions may be hampered due to the high physiological choline uptake by the liver. Moreover, benign hepatic lesions such as nodular hyperplasia may mimic MM EMD [6]. Generally, caution must be taken when diagnosing EMD with Choline or FDG, as inflammatory or neoplastic processes are known confounders for both tracers [10,36].

3.5. Therapy Response Assessment

The value of Choline PET/CT for response assessment in MM has not yet been explored. The IMPETUS criteria have been defined for harmonizing ^{18}F FDG PET/CT readings with the use of the Deauville five-point scale [37]. This scale implies the use of liver uptake as a reference above which a lesion could be considered positive after treatment; however, Choline-specific criteria will have to be elaborated for response evaluation, mainly because of the markedly intense liver uptake of this tracer.

The main features of Choline PET/CT and FDG PET/CT are summarized in Table 2.

Table 2. Comparative table of the main characteristics of ^{18}F -Choline or ^{11}C -Choline PET/CT vs. ^{18}F FDG PET/CT in multiple myeloma.

Characteristics	^{18}F or ^{11}C Choline PET/CT	^{18}F FDG PET/CT
Cost	> ^{18}F FDG	< ^{18}F or ^{11}C Choline
Availability	< ^{18}F FDG	Widely available
Delay between injection and acquisition	5–20 min (shorter than with ^{18}F FDG)	60 min.
Tumor/Background ratio	> ^{18}F FDG	< ^{18}F or ^{11}C Choline
Detectability of MM lesions	Up to 70% more lesions than ^{18}F FDG	10% of MM are ^{18}F FDG-negative
Areas of impaired detection	-FL of right lower ribs: “liver shadowing” -Liver EMD	Skull FL: “brain shadowing”
Effect of Dexamethasone on uptake	Unknown	Impaired uptake
Correlation with bone marrow infiltration	Good ($R^2 = 0.52$)	Moderate ($R^2 = 0.36$)
False-positive findings	Granulomatosis, neoplasia, inflammatory processes	Neoplasia, inflammatory processes, granulomatosis
Prognostic value	Unknown	Proved in multiple studies at baseline and during therapy response assessment
Interpretation criteria	Undefined	IMPETUS criteria

MM: Multiple Myeloma; FL: Focal Lesion; EMD: Extra-Medullary Disease; IMPETUS: Italian Myeloma Criteria for PET Use.

4. ^{11}C -Choline PET/CT vs. ^{11}C -Methionine PET/CT and Other PET Tracers

Lapa and colleagues investigated the detectability rate of ^{11}C -Choline compared to ^{11}C -Methionine [27]. Nineteen pre-treated patients received both PET/CT scans within a median time of 10 days. No reference standard was used. Fifteen patients had positive findings, with only one patient with a methionine positive PET/CT but negative choline PET/CT. Choline and Methionine detected an equal number of lesions in 11/19 patients while Methionine detected more lesions in 8/19 patients. Seven patients had disseminated disease (>50 FL) that was identified by both tracers in four patients. In the remaining three patients with disseminated disease on Methionine PET/CT, Choline PET/CT only identified a total number of four lesions. The uptake of Methionine was superior to that of Choline with a median SUVmax of 9.3 (3.5–39) vs. 5.7 (3.5–14.6), respectively. A better tumor/background ratio was also observed with ^{11}C -Methionine (18.7 vs. 8.8, $p = 0.0001$). Although ^{11}C -Methionine appears to yield better results than ^{11}C -Choline, its availability is currently limited, considering the difficulties related to the short half-life of carbon-11.

Besides FDG, Choline, or Methionine, other radiotracers are of potential interest, with especially radiopharmaceuticals that can be used for disease imaging and treatment as well, constituting important theranostic applications [38], such as radiolabeled agents targeting the prostate-specific membrane antigen (PSMA), the chemokine receptor CXCR4 [39] or radiolabeled CD38-targeting antibodies [40,41]. A cluster of differentiation CD38 is highly expressed on myeloma cells. Daratumumab is the first fully human monoclonal antibody targeting CD38 for the treatment of MM. It improves the depth and duration of response in combination with other antimyeloma agents [42,43]. Daratumumab has been successfully labeled with ^{89}Zr and ^{64}Cu with promising immuno-PET imaging results in pre-clinical studies but also recently in small in-human studies [40,41]. CD38-targeted radioimmunotherapy has also been investigated preclinically [44,45]. The rate of patients with high CD38 expression will determine how many of them could benefit from anti-CD38 immuno-PET imaging and possibly CD38-targeted-immunoradiotherapy.

5. Conclusions

In multiple myeloma, PET/CT performed with Choline-based tracers may offer several advantages over ^{18}F FDG PET/CT, showing better detectability of focal bone lesions; however, the diagnostic performance of Choline PET/CT should be further explored in larger prospective studies, which should be designed with a reference standard. These data are required before clinical routine implementation can take place. Studies focusing on the prognostic value of Choline PET/CT and its value as regards treatment response evaluation are also warranted.

Author Contributions: Original draft preparation C.M., G.M., and E.H.; review and editing, C.M., G.M., E.H., L.B., C.H., and A.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: This work has been supported in part by grants from the French National Agency for Research called “Investissements d’Avenir” IRON Labex n° ANR-11-LABX-0018-01, and from INCa-DGOS-Inserm_12558 (SIRIC ILLIAD). We would like to sincerely thank Constantin Lapa and Malte Kircher for kindly providing additional data regarding the study they co-authored.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Rajkumar, S.V.; Dimopoulos, M.A.; Palumbo, A.; Blade, J.; Merlini, G.; Mateos, M.V.; Kumar, S.; Hillengass, J.; Kastritis, E.; Richardson, P.; et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, e538–e548. [[CrossRef](#)]
2. Cavo, M.; Terpos, E.; Nanni, C.; Moreau, P.; Lentzsch, S.; Zweegman, S.; Hillengass, J.; Engelhardt, M.; Usmani, S.Z.; Vesole, D.H.; 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. *Lancet Oncol.* **2017**, *18*, e206–e217. [[CrossRef](#)]
3. Hillengass, J.; Usmani, S.; Rajkumar, S.V.; Durie, B.G.M.; Mateos, M.V.; Lonial, S.; Joao, C.; Anderson, K.C.; Garcia-Sanz, R.; Riva, E.; et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, e302–e312. [[CrossRef](#)]
4. Correction to Lancet Oncol 2019; 20: e302-12. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, e346. [[CrossRef](#)]
5. DeGrado, T.R.; Coleman, R.E.; Wang, S.; Baldwin, S.W.; Orr, M.D.; Robertson, C.N.; Polascik, T.J.; Price, D.T. Synthesis and evaluation of ^{18}F -labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: Initial findings in prostate cancer. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 110–117. [[PubMed](#)]
6. Talbot, J.N.; Fartoux, L.; Balogova, S.; Nataf, V.; Kerrou, K.; Gutman, F.; Huchet, V.; Ancel, D.; Grange, J.D.; Rosmorduc, O. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2010**, *51*, 1699–1706. [[CrossRef](#)]
7. Zeisel, S.H. Dietary choline: Biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu. Rev. Nutr.* **1981**, *1*, 95–121. [[CrossRef](#)]

8. Pieterman, R.M.; Que, T.H.; Elsinga, P.H.; Pruim, J.; van Putten, J.W.; Willemsen, A.T.; Vaalburg, W.; Groen, H.J. Comparison of (11)C-choline and (18)F-FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2002**, *43*, 167–172.
9. Torizuka, T.; Kanno, T.; Futatsubashi, M.; Okada, H.; Yoshikawa, E.; Nakamura, F.; Takekuma, M.; Maeda, M.; Ouchi, Y. Imaging of gynecologic tumors: Comparison of (11)C-choline PET with (18)F-FDG PET. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2003**, *44*, 1051–1056.
10. Calabria, F.; Chiaravalloti, A.; Ciccio, C.; Gangemi, V.; Gulla, D.; Rocca, F.; Gallo, G.; Cascini, G.L.; Schillaci, O. PET/CT with (18)F-choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients: (18)F-choline PET/CT bio-distribution and pitfalls. A southern Italian experience. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *51*, 40–54. [[CrossRef](#)]
11. Shen, G.; Liang, M.; Su, M.; Kuang, A. Physiological uptake of 18F-FDG in the vertebral bone marrow in healthy adults on PET/CT imaging. *Acta Radiol.* **2018**, *59*, 1487–1493. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Roivainen, A.; Forsback, S.; Gronroos, T.; Lehikoinen, P.; Kahkonen, M.; Sutinen, E.; Minn, H. Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* **2000**, *27*, 25–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Breeuwsma, A.J.; Pruim, J.; Jongen, M.M.; Suurmeijer, A.J.; Vaalburg, W.; Nijman, R.J.; de Jong, I.J. In vivo uptake of [11C]choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2005**, *32*, 668–673. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Utriainen, M.; Komu, M.; Vuorinen, V.; Lehikoinen, P.; Sonninen, P.; Kurki, T.; Utriainen, T.; Roivainen, A.; Kalimo, H.; Minn, H. Evaluation of brain tumor metabolism with [11C]choline PET and 1H-MRS. *J. Neurooncol.* **2003**, *62*, 329–338. [[CrossRef](#)]
15. Sasagawa, T.; Okita, M.; Murakami, J.; Kato, T.; Watanabe, A. Abnormal serum lysophospholipids in multiple myeloma patients. *Lipids* **1999**, *34*, 17–21. [[CrossRef](#)]
16. Rizzieri, D.; Paul, B.; Kang, Y. Metabolic alterations and the potential for targeting metabolic pathways in the treatment of multiple myeloma. *J. Cancer Metastasis Treat.* **2019**, *5*. [[CrossRef](#)]
17. Mohamed, A.; Collins, J.; Jiang, H.; Molendijk, J.; Stoll, T.; Torta, F.; Wenk, M.R.; Bird, R.J.; Marlton, P.; Mollee, P.; et al. Concurrent lipidomics and proteomics on malignant plasma cells from multiple myeloma patients: Probing the lipid metabolome. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0227455. [[CrossRef](#)]
18. Hanna, V.S.; Hafez, E.A.A. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J. Adv. Res.* **2018**, *11*, 23–32. [[CrossRef](#)]
19. Rasche, L.; Angtuaco, E.; McDonald, J.E.; Buros, A.; Stein, C.; Pawlyn, C.; Thanendrarajan, S.; Schinke, C.; Samant, R.; Yaccoby, S.; et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* **2017**, *130*, 30–34. [[CrossRef](#)]
20. Zamagni, E.; Nanni, C.; Patriarca, F.; Englaro, E.; Castellucci, P.; Geatti, O.; Tosi, P.; Tacchetti, P.; Cangini, D.; Perrone, G.; 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. *Haematologica* **2007**, *92*, 50–55. [[CrossRef](#)]
21. Bartel, T.B.; Haessler, J.; Brown, T.L.; Shaughnessy, J.D., Jr.; van Rhee, F.; Anaissie, E.; Alpe, T.; Angtuaco, E.; Walker, R.; Epstein, J.; et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* **2009**, *114*, 2068–2076. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Zamagni, E.; Patriarca, F.; Nanni, C.; Zannetti, B.; Englaro, E.; Pezzi, A.; Tacchetti, P.; Buttignol, S.; Perrone, G.; Brioli, A.; et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* **2011**, *118*, 5989–5995. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Usmani, S.Z.; Mitchell, A.; Waheed, S.; Crowley, J.; Hoering, A.; Petty, N.; Brown, T.; Bartel, T.; Anaissie, E.; van Rhee, F.; et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* **2013**, *121*, 1819–1823. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Moreau, P.; Attal, M.; Caillot, D.; Macro, M.; Karlin, L.; Garderet, L.; Facon, T.; Benboubker, L.; Escoffre-Barbe, M.; Stoppa, A.M.; et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 2911–2918. [[CrossRef](#)]

25. Nanni, C.; Zamagni, E.; Cavo, M.; Rubello, D.; Tacchetti, P.; Pettinato, C.; Farsad, M.; Castellucci, P.; Ambrosini, V.; Montini, G.C.; et al. 11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J. Surg. Oncol.* **2007**, *5*, 68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Cassou-Mounat, T.; Balogova, S.; Nataf, V.; Calzada, M.; Huchet, V.; Kerrou, K.; Devaux, J.Y.; Mohty, M.; Talbot, J.N.; Garderet, L. 18F-fluorocholine versus 18F-fluorodeoxyglucose for PET/CT imaging in patients with suspected relapsing or progressive multiple myeloma: A pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2016**, *43*, 1995–2004. [[CrossRef](#)]
27. Lapa, C.; Kircher, M.; Da Via, M.; Schreder, M.; Rasche, L.; Kortum, K.M.; Einsele, H.; Buck, A.K.; Hanscheid, H.; Samnick, S. Comparison of 11C-Choline and 11C-Methionine PET/CT in Multiple Myeloma. *Clin. Nucl. Med.* **2019**, *44*, 620–624. [[CrossRef](#)]
28. Rosko, A.E.; Hade, E.M.; Li, W.; Ing, S.; Jackson, R.D.; Paskett, E.D.; Naughton, M.J. Bone Health and Survival in Women With Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk* **2018**, *18*, 597–602 e591. [[CrossRef](#)]
29. Castilla-Lievre, M.A.; Franco, D.; Gervais, P.; Kuhnast, B.; Agostini, H.; Marthey, L.; Desarnaud, S.; Helal, B.O. Diagnostic value of combining (1)(1)C-choline and (1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2016**, *43*, 852–859. [[CrossRef](#)]
30. Abe, Y.; Ikeda, S.; Kitadate, A.; Narita, K.; Kobayashi, H.; Miura, D.; Takeuchi, M.; O'Uchi, E.; O'Uchi, T.; Matsue, K. Low hexokinase-2 expression-associated false-negative (18)F-FDG PET/CT as a potential prognostic predictor in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 1345–1350. [[CrossRef](#)]
31. Kircher, S.; Stolzenburg, A.; Kortum, K.M.; Kircher, M.; Da Via, M.; Samnick, S.; Buck, A.K.; Einsele, H.; Rosenwald, A.; Lapa, C. Hexokinase-2 Expression in (11)C-Methionine-Positive, (18)F-FDG-Negative Multiple Myeloma. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2019**, *60*, 348–352. [[CrossRef](#)]
32. Rasche, L.; Alapat, D.; Kumar, M.; Gershner, G.; McDonald, J.; Wardell, C.P.; Samant, R.; Van Hemert, R.; Epstein, J.; Williams, A.F.; et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia* **2019**, *33*, 1713–1722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Zamagni, E.; Tacchetti, P.; Cavo, M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood* **2019**, *133*, 644–651. [[CrossRef](#)]
34. Usmani, S.Z.; Heuck, C.; Mitchell, A.; Szymonifka, J.; Nair, B.; Hoering, A.; Alsayed, Y.; Waheed, S.; Haider, S.; Restrepo, A.; et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* **2012**, *97*, 1761–1767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Sevcikova, S.; Minarik, J.; Stork, M.; Jelinek, T.; Pour, L.; Hajek, R. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions. *Blood Rev.* **2019**, *36*, 32–39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Mesguich, C.; Fardanes, R.; Tanenbaum, L.; Chari, A.; Jagannath, S.; Kostakoglu, L. State of the art imaging of multiple myeloma: Comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur. J. Radiol* **2014**, *83*, 2203–2223. [[CrossRef](#)]
37. Nanni, C.; Versari, A.; Chauvie, S.; Bertone, E.; Bianchi, A.; Rensi, M.; Bello, M.; Gallamini, A.; Patriarca, F.; Gay, F.; et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): Final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *45*, 712–719. [[CrossRef](#)]
38. Mesguich, C.; Zanotti-Fregonara, P.; Hindie, E. New Perspectives Offered by Nuclear Medicine for the Imaging and Therapy of Multiple Myeloma. *Theranostics* **2016**, *6*, 287–290. [[CrossRef](#)]
39. Lapa, C.; Herrmann, K.; Schirbel, A.; Hanscheid, H.; Luckerath, K.; Schottelius, M.; Kircher, M.; Werner, R.A.; Schreder, M.; Samnick, S.; et al. CXCR4-directed endoradiotherapy induces high response rates in extramedullary relapsed Multiple Myeloma. *Theranostics* **2017**, *7*, 1589–1597. [[CrossRef](#)]
40. Ulaner, G.A.; Sobol, N.B.; O'Donoghue, J.A.; Kirov, A.S.; Riedl, C.C.; Min, R.; Smith, E.; Carter, L.M.; Lyashchenko, S.K.; Lewis, J.S.; et al. CD38-targeted Immuno-PET of Multiple Myeloma: From Xenograft Models to First-in-Human Imaging. *Radiology* **2020**, *295*, 606–615. [[CrossRef](#)]
41. Caserta, E.; Chea, J.; Minnix, M.; Poku, E.K.; Viola, D.; Vonderfecht, S.; Yazaki, P.; Crow, D.; Khalife, J.; Sanchez, J.F.; et al. Copper 64-labeled daratumumab as a PET/CT imaging tracer for multiple myeloma. *Blood* **2018**, *131*, 741–745. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Dimopoulos, M.A.; Oriol, A.; Nahi, H.; San-Miguel, J.; Bahlis, N.J.; Usmani, S.Z.; Rabin, N.; Orlowski, R.Z.; Komarnicki, M.; Suzuki, K.; et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1319–1331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Palumbo, A.; Chanan-Khan, A.; Weisel, K.; Nooka, A.K.; Masszi, T.; Beksac, M.; Spicka, I.; Hungria, V.; Munder, M.; Mateos, M.V.; et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 754–766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Green, D.J.; Orgun, N.N.; Jones, J.C.; Hylarides, M.D.; Pagel, J.M.; Hamlin, D.K.; Wilbur, D.S.; Lin, Y.; Fisher, D.R.; Kenoyer, A.L.; et al. A preclinical model of CD38-pretargeted radioimmunotherapy for plasma cell malignancies. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 1179–1189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Teiluf, K.; Seidl, C.; Blechert, B.; Gaertner, F.C.; Gilbertz, K.P.; Fernandez, V.; Bassermann, F.; Endell, J.; Boxhammer, R.; Leclair, S.; et al. alpha-Radioimmunotherapy with (2)(1)(3)Bi-anti-CD38 immunoconjugates is effective in a mouse model of human multiple myeloma. *Oncotarget* **2015**, *6*, 4692–4703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).