

# UNIVERSITÉ DE NANTES

---

## FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année : 2020

N° 2020-79

### THÈSE

pour le

### DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Médecine Nucléaire

par

Anne-Victoire MICHAUD

Née le 19 février 1992 à Auxerre (89)

---

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2020

---

### **Intérêt pronostique de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-TDM au 18FDG) au diagnostic initial du myélome multiple : analyse conjointe des études IFM/DFCI2009 et EMN02/HO95**

---

Président :

Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Caroline BODET-MILIN

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Monsieur le Docteur Cyrille TOUZEAU

Monsieur le Docteur Clément BAILLY

Monsieur le Docteur Bastien JAMET

## Remerciements

### Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Merci pour votre disponibilité, votre savoir que vous nous transmettez quotidiennement et pour votre confiance que vous me témoignez depuis le début de mon internat. C'est un honneur de travailler dans votre service.

Veuillez trouver ici, l'expression de mon immense reconnaissance.

A Madame le Professeur Caroline BODET-MILIN,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, merci pour ta patience, ta confiance et ta disponibilité, ton écoute et ta gentillesse. Tu es pour moi, un exemple de travail et de dévouement pour notre discipline.

Reçois ici le témoignage de mon sincère respect.

A Monsieur le Professeur Philippe MOREAU,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury.

Merci de m'avoir accordé le privilège de travailler dans votre service au cours de ma première année d'internat. Travailler avec votre équipe m'a énormément appris.

Veuillez recevoir, Professeur, le témoignage de mes considérations les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Cyrille TOUZEAU,

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury.

Merci de m'avoir chaleureusement accueillie dans ton service et de m'avoir donné l'envie de m'intéresser encore à l'Hématologie. Travailler avec toi a été un réel plaisir.

Reçois ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Clément BAILLY,

Tu me fais l'honneur de ta présence dans ce jury.

Merci pour ton implication et tes conseils pour l'élaboration de ce travail. Merci pour ton aide quotidienne et pour les réponses que tu m'apportes pour l'apprentissage de notre spécialité. Apprendre et travailler avec toi est un réel plaisir.

A Monsieur le Docteur Bastien JAMET,

Tu me fais l'honneur de faire partie de ce jury.

Merci pour ta présence dans ce jury qui me permet de bénéficier de ton expertise et de ton savoir-faire sur ce sujet dont tu as une grande maîtrise.

Travailler à tes côtés m'a beaucoup appris.

## **A mes collègues,**

A Thomas, pour ton immense disponibilité, ton ingéniosité, ta patience à toutes épreuves, ton aide précieuse et tes longues heures de travail sur les statistiques de cette thèse.

Aux médecins du service de médecine nucléaire de Nantes pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, et pour votre accueil chaleureux : Catherine, Thomas, Amandine, Frédéric et Nicolas ; et de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest : Caroline, Daniela, Maëlle, Mathilde, Vincent et Bruno. Merci de votre investissement dans ma formation.

A Matthieu et Jean-Charles, mes co-internes, amis puis jeunes chefs, merci pour votre soutien, vos conseils précieux et pour tout ce que vous m'apprenez.

A mes co-internes médecins nucléaires devenus des amis, Cyrille et Thomas, c'est un véritable plaisir de travailler avec vous.

A toutes les personnes du service de médecine nucléaire, et particulièrement à Elodie et Nathalie, nos supers secrétaires qui partagent avec gentillesse leur bureau. Merci pour votre bonne humeur et votre aide quotidienne.

A toute l'équipe d'Hématologie de l'Hôtel Dieu pour cette première année d'internat à vos côtés, difficile certes, mais tellement enrichissante, et particulièrement aux médecins du secteur conventionnel et de l'UMAC 3, Anne, Thomas, Nicolas, Marion, Amandine, Béatrice et Pierre. Apprendre auprès de vous a été un plaisir, merci pour votre bonne humeur, votre disponibilité et votre soutien.

A mes co-internes du service d'Hématologie, et plus particulièrement à Clara pour ce premier semestre partagé « au conven », à l'étroit dans le bureau de l'entrée du service où nous avons partagé de longues (très longues !) journées, nos joies et nos peines, sans se décourager. Merci pour ton précieux soutien et pour cette belle amitié.

Aux médecins du service de radiologie du CHD de Vendée à la Roche sur Yon, Philippe, Marie-Pierre, Marion, Audrey, Lydie, Magda, Cécile et Claire pour vos enseignements, mais également à ma super co-interne, Rosha, qui m'a beaucoup appris pendant ce semestre.

### **A mes amis,**

A mes amis de Tours, rencontrés à l'école, au lycée, puis en première ou deuxième année de médecine (les BBT !) et en particulier Mathilde, Clément, Laure, Florine, Agathe, Léa, Camille et Antoine, Alexia et Jérémie (vivement 2021 !), pour tous ces beaux moments partagés avec vous et pour tous ceux à venir.

A mes amis rencontrés à l'internat de l'Hôtel Dieu, pour ces deux semestres passés sous le même toit où nous avons tout partagé.

A mes amis de Nantes, pour tous ces bons moments passés à vos côtés.

### **A ma famille,**

A ma maman et mon papa pour votre soutien indéfectible, votre confiance et pour avoir supporté mes humeurs pendant ces longues années d'études. Sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui, je ne vous remercierai jamais assez.

A mon frère, Maxime, pour ta protection et ton soutien depuis toujours.

A mes beaux-parents, Christine et Philippe, pour votre accueil si chaleureux dans votre clan et pour votre soutien de chaque instant.

A mes belles-sœurs, Christelle, Charlotte, Jeanne et Aude, et mes beaux-frères, Thibaut et Simon, pour votre bonne humeur et le bonheur que vous m'apportez. A Louise, Pierre, Basile et Agathe pour la joie que vous me donnez.

A Adrien, pour ta présence de chaque instant, ton soutien, ta patience et tes encouragements qui ont été la plus grande de mes motivations.

Et à toi, ma Philippine, ton arrivée me comble de bonheur.

# SOMMAIRE

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>PARTIE 1 : INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
I. Généralités sur le myélome multiple .....	10
A. Définition et épidémiologie .....	10
B. Physiopathologie .....	10
C. Présentation clinique .....	12
D. Diagnostic du myélome multiple symptomatique et asymptomatique.....	14
E. Pronostic.....	15
F. Prise en charge thérapeutique initiale .....	16
II. Tomographie par émission de positrons au 18FDG et myélome multiple .....	18
A. Rappels techniques .....	18
B. Réalisation de l'examen et interprétation .....	22
C. TEP-FDG et myélome multiple symptomatique.....	26
D. TEP-FDG et rechute du myélome multiple .....	33
E. TEP-FDG et myélome multiple asymptomatique (ou SMM).....	34
F. TEP-FDG et plasmocytome solitaire .....	35
III. Objectifs.....	36
<b>PARTIE 2 : ARTICLES</b> .....	<b>37</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>59</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>60</b>

## Liste des abréviations

ASCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation  
BMI: bone marrow involvement  
CNAs: copy number alteration  
EPP: électrophorèse des protéines plasmatiques  
EPU: électrophorèse des protéines urinaires  
FDG: fluorodesoxyglucose  
FGF: fibroblast growth factor  
FISH: fluorescent in situ hybridization  
Ig: immunoglobuline  
IMPeTUs: Italian myeloma criteria for PET use  
IMWG: international myeloma working group  
IL: interleukine  
IRM: imagerie par résonance magnétique  
ISS: international staging system  
LDH: lactate déshydrogénase  
LEM: lésion extra-médullaire  
LF: lésion focale  
LPM: lésion para-médullaire  
M-CSF: macrophage colony stimulating factor  
MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance  
MLEM: maximum likelihood expectation maximization  
MM: myélome multiple  
MRD: minimal residual disease  
MTV: metabolic tumor volume  
NGF: next generation flow  
NGS: next generation sequencing  
PFS: progression free survival  
OPG: ostéoprotégérine  
OS: overall survival

SMM: smoldering multiple myeloma (myélome multiple asymptomatique)

SNP: single nucleotide polymorphism

SUV: standardized uptake value

TDM: tomodesitométrie

TLG: total lesion glycolysis

TEP: tomographie par émission de positons

TNF: tumor necrosis factor

VEGF: vascular endothelial growth factor

## Liste des figures

Figure 1 : Désintégration $\beta^+$ et réaction d'annihilation .....	19
Figure 2 : Principe de la détection en coïncidence .....	19
Figure 3 : La molécule de $^{18}\text{F}$ -FDG.....	20
Figure 4 : Métabolisme du $^{18}\text{F}$ -FDG.....	20
Figure 5 : Hypermétabolisme focal d'une lésion ostéolytique du sternum.....	22
Figure 6 : Hypermétabolisme bifocal iliaque gauche, sans lésion ostéolytique en regard sur le TDM .....	23
Figure 7 : Hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus et lésions focales surajoutées.....	23
Figure 8 : Hypermétabolisme focal extra-osseux pré-aortique gauche à hauteur de L4 (lésion extra-médullaire).....	24
Figure 9 : Hypermétabolisme d'une lésion lytique iliaque gauche envahissant par contiguïté les parties molles adjacentes (lésion para-médullaire) .....	24
Figure 10 : Hypermétabolisme d'une lésion lytique de L3 envahissant par contiguïté les parties molles adjacentes (lésion para-médullaire) avec hypermétabolisme d'un ganglion iliaque commun gauche à proximité, suspect de localisation extra-médullaire. ....	24
Figure 11 : Algorithme d'imagerie réalisable en cas de suspicion de MM symptomatique ou de SMM .....	31
Figure 12 : Algorithme d'imagerie réalisable en cas de suspicion de plasmocytome solitaire	35



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques du myélome multiple révisés en 2014. ....	14
Tableau 2 : Classification ISS révisé (R-ISS) d'après l'IMWG 2015 .....	16
Tableau 3 : Critères de réponse par détection de la MRD selon l'IMWG .....	17
Tableau 4 : Critères IMPeTUs .....	25
Tableau 5 : Définitions et valeurs pronostiques des paramètres TEP-FDG au diagnostic initial du MM symptomatique .....	29

# PARTIE 1 : INTRODUCTION

## I. Généralités sur le myélome multiple

### A. Définition et épidémiologie

Le myélome multiple (MM) est une prolifération plasmocytaire médullaire clonale maligne, plus rarement extra médullaire, correspondant le plus souvent à la progression d'une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (MGUS). Le taux de progression du MGUS vers le MM est d'environ 0,5 à 1% par an (1–3). Le MM asymptomatique (que nous appellerons Smouldering multiple myeloma (SMM) pour respecter la classification internationale) est considéré comme un stade intermédiaire entre le MGUS et le MM symptomatique (4).

Le MM représente approximativement 1% des cancers total et 13% des cancers hématologiques. La fréquence du MM augmente avec l'âge et son pic de fréquence se situe aux alentours de 60-70 ans (5). Sa prévalence est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes et dans la race noire par rapport à la race blanche. Des facteurs génétiques et environnementaux sont supposés expliquer ces différences d'incidence de cette maladie, et des facteurs de risques professionnels comme l'exposition aux pesticides pourraient être impliqués dans la survenue du MM.

### B. Physiopathologie

#### 1. La cellule tumorale

La cellule maligne à l'origine du MM est une cellule de la lignée B apparentée au plasmocyte, présentant une ou des anomalies acquises de son génome, mais restant apte à migrer dans la moelle osseuse et à produire des immunoglobulines. La cellule B néoplasique interagit alors avec les cellules stromales et la matrice extra cellulaire de la moelle osseuse grâce à la présence de molécules d'adhésion à sa surface, l'exposant ainsi aux cytokines libérées par les cellules stromales et la matrice extra cellulaire. La cytokine la plus cruciale impliquée dans la croissance du MM est l'interleukine 6 (IL-6) qui exerce à la fois une activité proliférative, anti-apoptotique et ostéoclastique. L'augmentation de la production d'IL-6 par la cellule stromale est stimulée par le contact direct avec la cellule tumorale qui à son tour, est elle-même stimulée pour produire d'autres cytokines telles qu'IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) et M-

CSF (macrophage colony stimulating factor) qui activeront les cellules de son microenvironnement et d'autres cellules de l'organisme. Tout au long de sa croissance, la cellule tumorale stimule également l'angiogenèse de la moelle osseuse grâce à la production de facteurs de croissance (VEGF, FGF).

## 2. Cytogénétique

La réalisation d'un caryotype révèle des anomalies principalement numériques chez 20 à 30% des patients, mais l'introduction de techniques cytogénétiques telles que la FISH (Fluorescent in Situ Hybridization), CNAs (Copy Number Alterations), SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) et NGS (Next Generation Sequencing) a nettement amélioré la résolution de l'analyse génomique, permettant la détection d'aberrations génomiques chez pratiquement tous les cas de MM nouvellement diagnostiqués.

Au sein des anomalies cytogénétiques, on distingue les événements primaires et secondaires.

Les événements primaires sont les hyperploïdies correspondant à des copies multiples de chromosomes impairs (des trisomies) habituellement de pronostic favorable, présentent chez environ 50% des cas de MM nouvellement diagnostiqués, et les translocations impliquant la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgH) (14q32), présentes chez environ 40% des patients. Les principales translocations avec l'IgH sont les suivantes : t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), les 2 dernières étant observées respectivement chez 15 et 5% des patients, et sont qualifiées à « haut risque » (pronostic défavorable) (6,7).

Les événements secondaires surviennent quant à eux au cours de l'évolution du MM, et comprennent notamment le gain(1q), del(1p), del(17p) et del(13), les mutations RAS, et autres translocations secondaires impliquant le gène MYC.

L'ensemble de ces anomalies cytogénétiques primaires et secondaires influencent l'évolution de la maladie, sa réponse au traitement et son pronostic. Ainsi, si l'International Myeloma Working Group (IMWG) recommande la réalisation d'une étude cytogénétique par FISH afin de définir le risque cytogénétique (8), les nouvelles technologies sont réservées au domaine de la recherche clinique. Ces dernières permettent une détection à large spectre d'aberrations génomiques, mais leur signification pronostique n'est à l'heure actuelle, pas encore bien comprise. Néanmoins, la réalisation de ces techniques plus sensibles a permis de mettre en évidence au sein d'un même patient une hétérogénéité intra-tumorale, qui tend à changer au

cours de l'évolution de la maladie et qui conduit à la sélection des clones tumoraux les plus agressifs sous la pression de la thérapie, les clones les plus faibles étant éliminés (9). Cette dynamique clonale serait donc responsable de la résistance au traitement et de la progression de la maladie.

### C. Présentation clinique

Classiquement, la définition du MM symptomatique, stade nécessitant une prise en charge thérapeutique, repose sur la découverte d'une prolifération plasmocytaire clonale anormale supérieure à 10% à l'origine d'une production excessive d'immunoglobulines monoclonales (pic monoclonal détecté à l'électrophorèse des protéines plasmatiques > 30 g/L) ou de chaînes légères (protéinurie de Bence Jones détectée à l'électrophorèse des protéines urinaires > 500 mg/24h) responsable d'une atteinte d'organe définie par les critères CRAB :

- HyperCalcémie : calcémie plasmatique > 2,75mmol/L (soit > 11mg/dL) et/ou
- Insuffisance Rénale : créatininémie > 177µmol/L ou clairance de la créatinine < 40ml/min et/ou
- Anémie : hémoglobine < 10g/dL ou 2g/dL en dessous de la limite inférieure
- Au moins 1 lésion osseuse ostéolytique sur le bilan radiologique standard, la TDM ou la TEP-TDM (Bone disease)

Le SMM est défini quant à lui par une prolifération plasmocytaire monoclonale sans critères CRAB (10).

En 2014, cette définition a été révisée par l'IMWG, intégrant trois nouveaux biomarqueurs pronostiques ou biomarqueurs de malignité, en complément des critères CRAB, ayant pour objectif de ne pas retarder l'initiation d'un traitement des patients classés SMM considérés à haut risque d'évolution vers un MM symptomatique : une plasmocytose médullaire ≥ 60% un ratio de chaîne légères libre sérique ≥ 100 et la présence de plus d'une lésion osseuse focale non équivoque à l'IRM (de taille > 5 mm) (11). En l'absence de critère CRAB ni de biomarqueurs de malignité, le SMM ne requiert pas de thérapie immédiate.

#### 1. Atteinte osseuse

L'atteinte osseuse est la plus fréquente du MM symptomatique. Elle est présente chez approximativement deux tiers des patients au diagnostic et chez presque tous les patients au

cours de l'évolution de la maladie (12). En règle générale, les sites osseux les plus affectés correspondent aux régions riches en moelle osseuse, le rachis le plus souvent, les côtes, le bassin, le crâne et les os longs. L'imagerie joue un rôle clé puisqu'elle permet la détection des lésions osseuses et ainsi l'initiation d'un traitement, mais également des complications osseuses (fractures pathologiques, complications médullaires) qui altèrent considérablement la qualité de vie et représentent une cause majeure de morbi-mortalité (environ 60% des patients développeront des fractures au cours de l'évolution du MM).

L'atteinte osseuse est liée à l'interaction de la cellule tumorale avec le microenvironnement osseux qui conduit à une activation des ostéoclastes et à la suppression des ostéoblastes à l'origine de lyses osseuses. Cette hyperactivité ostéoclastique est liée à une altération de la production de RANK-L et d'ostéoprotégérine (OPG). RANK est un récepteur transmembranaire de la superfamille des récepteurs du TNF, principalement exprimé à la surface des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoblastes matures. Son ligand RANK-L est produit par les cellules du microenvironnement osseux. L'interaction RANK/RANK-L permet de promouvoir la différenciation, la maturation, la prolifération et l'activation des ostéoclastes et d'inhiber l'apoptose des ostéoclastes matures. L'OPG quant à elle, inhibe l'activité du RANK en se fixant sur ce dernier et empêchant son activation par RANK-L, permettant d'inhiber la maturation des ostéoclastes. Dans le MM, l'équilibre entre RANK-L et OPG est modifié sous l'effet des cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) au profit d'une production excessive de RANK-L induisant l'ostéoclastogénèse. En même temps, l'activité ostéoblastique est supprimée par l'inhibition de la différenciation des précurseurs des ostéoblastes par inhibition de plusieurs voies de signalisation sous l'effet de nombreuses cytokines (IL-3, IL-7, IL-6) et autres facteurs solubles produites par l'interaction de la cellule tumorale avec son microenvironnement (13).

## 2. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est la deuxième atteinte la plus fréquente du MM après l'atteinte osseuse. Elle représente une complication très sévère de la maladie. Elle est présente chez environ 20% des patients au diagnostic et 20 à 30% des patients au cours de l'évolution de la maladie (14). Cette atteinte est plurifactorielle, liée à l'excrétion de protéinurie de Bence-Jones responsable de dommages tubulaires et glomérulaires. D'autres facteurs peuvent contribuer à l'aggravation des lésions rénales : l'hypercalcémie, la déshydratation, les médicaments néphrotoxiques, les produits de contrastes iodés ou encore certaines infections.

### 3. Autres symptômes

D'autres éléments cliniques peuvent être responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité comme les infections, fréquentes chez les patients atteints de MM en raison d'une altération de l'immunité par différents facteurs (suppression de l'activité normale des lymphocytes B, altération des voies de signalisation, destruction des immunoglobulines). De plus, certaines molécules utilisées comme traitement du MM, notamment les chimiothérapies et la corticothérapie, altèrent également l'immunité des patients. D'autres manifestations possibles sont les troubles neurologiques, les symptômes liés à l'hypercalcémie et l'anémie, ou encore la découverte d'une amylose.

### D. Diagnostic du myélome multiple symptomatique et asymptomatique

Le diagnostic du MM et du SMM repose actuellement sur les critères de l'IMWG (tableau 1) (11).

Tableau 1 : Critères diagnostiques du myélome multiple révisés en 2014.

**Panel: Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma**

**Definition of multiple myeloma**  
Clonal bone marrow plasma cells  $\geq 10\%$  or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma\* and any one or more of the following myeloma defining events:

- Myeloma defining events:
  - Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
    - Hypercalcaemia: serum calcium  $> 0.25$  mmol/L ( $> 1$  mg/dL) higher than the upper limit of normal or  $> 2.75$  mmol/L ( $> 11$  mg/dL)
    - Renal insufficiency: creatinine clearance  $< 40$  mL per min† or serum creatinine  $> 177$   $\mu$ mol/L ( $> 2$  mg/dL)
    - Anaemia: haemoglobin value of  $> 20$  g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value  $< 100$  g/L
    - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT‡
  - Any one or more of the following biomarkers of malignancy:
    - Clonal bone marrow plasma cell percentage\*  $\geq 60\%$
    - Involved:uninvolved serum free light chain ratio§  $\geq 100$
    - $> 1$  focal lesions on MRI studies¶

**Definition of smouldering multiple myeloma**  
Both criteria must be met:

- Serum monoclonal protein (IgG or IgA)  $\geq 30$  g/L or urinary monoclonal protein  $\geq 500$  mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10–60%
- Absence of myeloma defining events or amyloidosis

PET-CT—<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET with CT. \*Clonality should be established by showing  $\kappa/\lambda$ -light-chain restriction on flow cytometry, immunohistochemistry, or immunofluorescence. Bone marrow plasma cell percentage should preferably be estimated from a core biopsy specimen; in case of a disparity between the aspirate and core biopsy, the highest value should be used. †Measured or estimated by validated equations. ‡If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement. §These values are based on the serum Frelite assay (The Binding Site Group, Birmingham, UK). The involved free light chain must be  $\geq 100$  mg/L. ¶Each focal lesion must be 5 mm or more in size.

*D'après : Rajkumar, S Vincent, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giampaolo Merlini, María-Victoria Mateos, Shaji Kumar, et al. « International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma ». The Lancet Oncology 15, n° 12 (novembre 2014)*

Grâce à l'utilisation de l'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) et urinaires (EPU) et de l'immunofixation, le MM peut être classé en MM sécrétant des immunoglobulines (Ig), le plus fréquent, représentant presque 80% des MM, en MM à protéinurie de Bence Jones ou chaînes légères (environ 20%) et beaucoup plus rarement en MM non sécrétant.

Les MM sécrétant des Ig sont caractérisés par la production d'une Ig monoclonale, le plus fréquemment une IgG ou une IgA et bien plus rarement, une IgD, visible sur l'EPP sous la forme d'un pic monoclonal pointu à base étroite. On détermine sur cette EPP l'importance quantitative du pic, une éventuelle hypo-albuminémie et une hypo-gamma-globulinémie. L'immunofixation permet de typer la chaîne lourde (G, A ou D) et la chaîne légère (K ou L) de l'immunoglobuline monoclonale. Les MM à chaînes légères sont caractérisés quant à eux par la production d'une chaîne légère monoclonale excrétée dans les urines sous forme de protéinurie de Bence Jones. Dans ce cas, l'EPP montre une hypogammaglobulinémie, et le dosage des chaînes légères plasmatiques permet d'en mesurer la concentration et d'effectuer un ratio de chaînes légères libres sériques, marqueur de clonalité lorsque ce ratio est anormal.

En cas de suspicion de MM, les examens suivants doivent être réalisés : EPP avec immunofixation, ratio des chaînes légères libres sériques, protéinurie des 24 heures avec EPU et immunofixation ainsi qu'un myélogramme après aspiration de la moelle osseuse qui montrera la présence d'au moins 10% de plasmocytes anormaux puis l'analyse cytogénétique. D'autre part, une numération de la formule sanguine doit être réalisée à la recherche d'une anémie, habituellement normochrome normocytaire, et d'éventuels plasmocytes anormaux circulants (leucémie à plasmocytes), une vitesse de sédimentation habituellement augmentée ainsi que l'étude de la fonction rénale et une calcémie pour la recherche des critères CRAB. Pour l'étude pronostique, certains paramètres nécessitent également d'être recherchés par la réalisation d'un prélèvement sanguin : l'albumine et la  $\beta$ 2-microglobulinémie.

### **E. Pronostic**

La survie des patients atteints de MM est très variable, de quelques mois à plusieurs années, et est largement influencée par les facteurs cliniques et biologiques. Le score pronostique généralement utilisé est le score ISS (15), incluant l'albumine et la  $\beta$ 2-microglobulinémie.

Ce score a été révisé en 2015, nommé ISS révisé ou R-ISS, incluant le score ISS, les anomalies cytogénétiques de haut risque (del17p, t(4;14) et t(14;16)) et le dosage de LDH (16) permettant de définir 3 groupes de patients aux pronostics différents (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification ISS révisé (R-ISS) d'après l'IMWG 2015

Prognostic factor		Criteria
ISS stage	I	Serum $\beta_2$ -microglobulin <3.5 mg/L; serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL
	II	Not ISS stage I or III
	III	Serum $\beta_2$ -microglobulin >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 < upper limit of normal
	High	Serum LDH > upper limit of normal
<b>New model for risk stratification for MM</b>		
R-ISS stage	I	ISS stage I, 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

## F. Prise en charge thérapeutique initiale

Les recommandations actuelles préconisent d'instaurer un traitement lors de l'apparition de critères CRAB ou d'un des trois nouveaux biomarqueurs d'évolution (plasmocytose médullaire  $\geq$  60%, ratio de chaîne légères libre sérique  $\geq$  100, présence de plus d'une lésion osseuse focale non équivoque à l'IRM).

Le traitement du MM a considérablement évolué ces dernières décennies avec l'apparition de nouvelles thérapies très actives qui ont nettement amélioré la qualité de vie et le pronostic des patients (17), notamment les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib) (18) et des traitements immunomodulateurs (IMiDs) comme le thalidomide, le lenalidomide et le pomalidomide (19–22). L'introduction de la transplantation autologue de cellules souches (ASCT) a également considérablement modifié le pronostic et la survie des patients. L'attitude thérapeutique à adopter dépend ainsi de l'éligibilité à l'ASCT.

Actuellement, chez les patients de moins de 65 ans en bon état général dits « fit » et de moins de 70 ans en très bon état général dits « very fit » éligibles à l'autogreffe, il est recommandé l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction comprenant trois molécules, le plus souvent l'association VTD (Velcade Thalidomide Dexaméthasone) (23), de 3 à 6 cycles, avant



intensification thérapeutique par Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> et ASCT (+/- double ASCT selon la présence de critères de mauvais pronostic), suivi d'un traitement de maintenance (24,25). Très récemment, l'étude multicentrique de phase III Cassiopeia a démontré le bénéfice de l'ajout du Daratumumab à ce traitement de première ligne habituel chez les patients éligibles à l'autogreffe, en l'associant à la chimiothérapie avant autogreffe puis au traitement de consolidation post autogreffe (26).

Chez les patients non éligibles à l'autogreffe, il est recommandé (27) chez les patients en bon état général « fit », l'administration à la dose optimale de MPT (Melphalan, Prednisone, Thalidomide) ou de VMP (Velcade, Melphalan, Prednisone) en privilégiant le MPT du fait de son administration orale et son plus faible coût et chez les patients en moins bon état général « unfit », d'administrer une dose réduite de MPT ou VMP.

L'évaluation thérapeutique repose sur les critères standards établis par l'IMWG. De nouvelles techniques utilisées en recherche clinique (NGS, NGF) permettent actuellement de quantifier précisément la maladie résiduelle (MRD) dans la moelle osseuse avec une sensibilité de l'ordre de 10<sup>-5</sup>/10<sup>-6</sup>. Ces techniques peuvent être couplées à l'imagerie fonctionnelle afin de détecter la MRD à l'extérieur de la moelle osseuse. La pertinence de la MRD dans le MM a été officiellement établie par l'IMWG en 2016 (28) (tableau 3).

Tableau 3 : Critères de réponse par détection de la MRD selon l'IMWG

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 <sup>5</sup> 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 <sup>5</sup> nucleated cells§ or higher
Imaging-positive 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 than that of surrounding normal tissue¶

*D'après : 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 (août 2016).*

## II. Tomographie par émission de positrons au 18FDG et myélome multiple

La TEP-TDM au 18F-FDG (TEP-FDG) a connu un essor important ces dernières années et les nombreuses études réalisées lui ont permis d'obtenir sa place dans les recommandations de l'IMWG au diagnostic et pour l'évaluation thérapeutique du MM. Ainsi, les dernières recommandations de 2019 concernant l'imagerie des anomalies monoclonales confirment la place de la TEP-FDG (29).

### A. Rappels techniques

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie fonctionnelle non invasive permettant d'étudier la distribution in vivo d'un radiotraceur administré dans l'organisme. Couplée à la tomodensitométrie (TDM) cet examen permet d'obtenir des images de fusion fonctionnelles et anatomiques (TEP-TDM) en un seul examen et ainsi d'améliorer nettement la détection et la localisation de lésions diverses.

La réalisation de la TEP nécessite l'administration au patient d'un radiotraceur dont le radio-isotope est émetteur de positons. Les atomes de ce radio-isotope sont instables en raison d'un excès de protons au sein de leur noyau et retournent à un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de la libération d'un positon ou particule  $\beta^+$ . Le positon ainsi émis parcourt quelques millimètres dans l'organisme et perd l'intégralité de son énergie par collision avec les électrons du milieu. C'est cette collision entre un positon et un électron de libre du milieu qui entraîne la fusion des deux particules et par le principe de conservation de l'énergie, la création de deux photons  $\gamma$  de 511 KeV de sens diamétralement opposé. Il s'agit de la réaction d'annihilation (figure 1). La TEP consiste à détecter ces deux photons  $\gamma$  de 511 KeV en coïncidence afin de déterminer le lieu d'annihilation (figure 2). Après reconstruction tomographique et correction de l'atténuation des images TEP grâce aux images de transmission du TDM, les images morphologiques et fonctionnelles sont fusionnées.

Figure 1 : Désintégration  $\beta^+$  et réaction d'annihilation

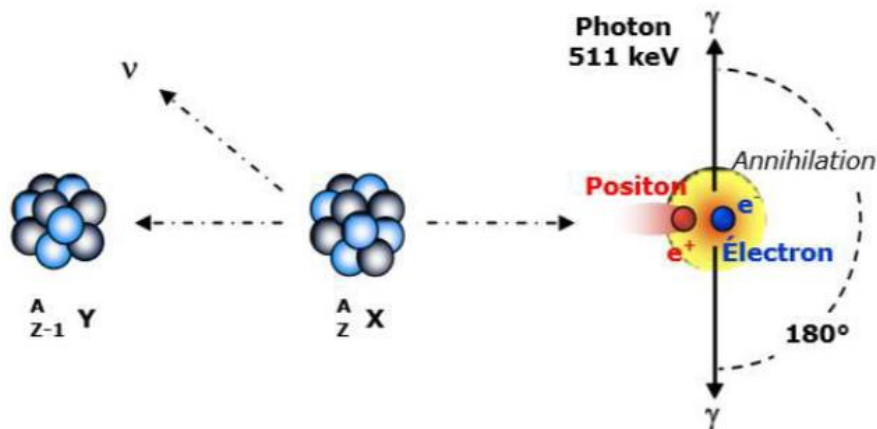
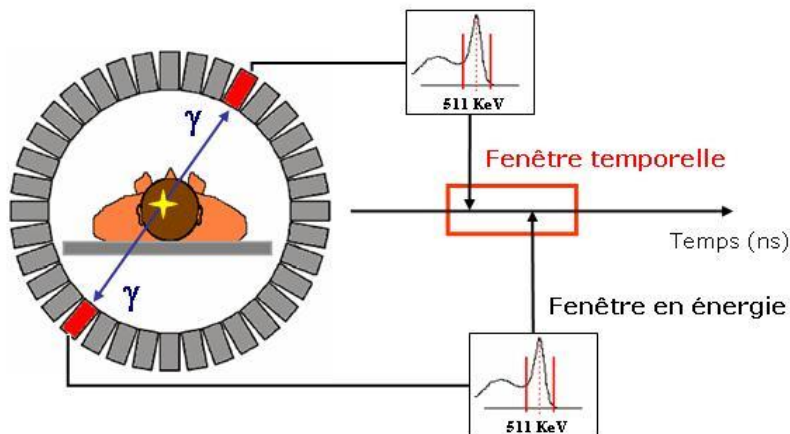


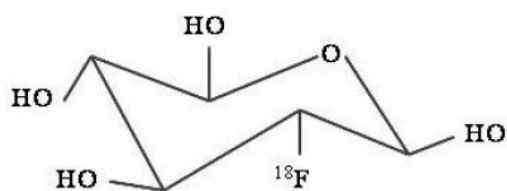
Figure 2 : Principe de la détection en coïncidence



La TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$  FDG ou TEP-FDG consiste à utiliser du  $^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose, constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18. Il s'agit du principal émetteur de positons utilisé en TEP en oncologie.

Les propriétés physiques du Fluor 18 sont adaptées à une utilisation en routine clinique (période de 110 minutes et parcours moyen faible du  $\beta^+$  (0,6mm)). Sa synthèse est effectuée dans un cyclotron par bombardement de protons des atomes d'Oxygène 18 puis le Fluor 18 est incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour former le  $^{18}\text{F}$ -FDG (figure 3).

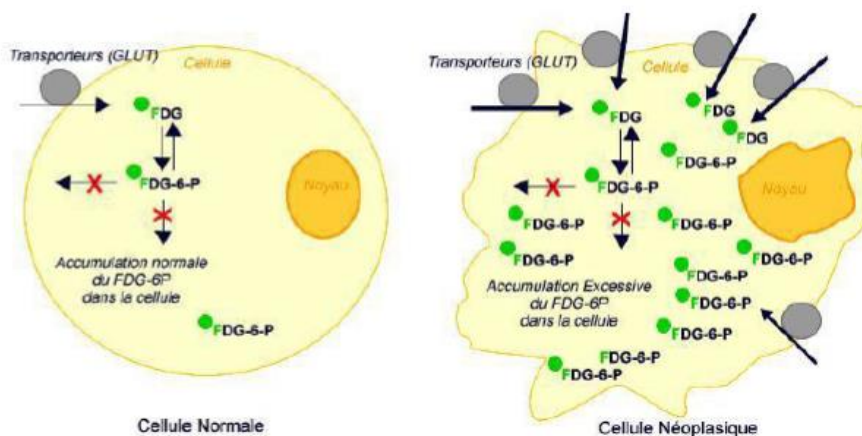
Figure 3 : La molécule de  $^{18}\text{F}$ -FDG



En situation normale, le métabolisme du  $^{18}\text{F}$ -FDG s'apparente à celui du glucose : il est transporté dans la cellule grâce aux transporteurs GLUT-1, puis il devient le substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase, qui le transforme en FDG-6P-phosphate. Cette phosphorylation rend le FDG-6P incapable de repasser la membrane cellulaire. Il se retrouve alors dans une impasse métabolique et s'accumule au sein de la cellule.

Dans les cellules tumorales, cette accumulation du FDG-6P est plus importante car ces cellules malignes présentent une augmentation notamment du transporteur GLUT-1 par hyper-expression du gène codant pour ce transporteur et également une augmentation de la glycolyse aérobie. Ainsi, le  $^{18}\text{F}$ -FDG s'accumule en grande quantité dans la cellule tumorale ce qui permet d'identifier sur les images TEP, les lésions néoplasiques (figure 4).

Figure 4 : Métabolisme du  $^{18}\text{F}$ -FDG



L'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le  $^{18}\text{F}$ -FDG est donc variable : les tumeurs agressives, peu différenciées ou à croissance rapide sont plus avides en glucoses et donc bien visualisées, à l'opposé des tumeurs indolentes ou bien différenciées qui consomment moins de glucose et sont donc moins bien identifiables.

Toutefois, l'accumulation du 18F-FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales, les cellules inflammatoires notamment consomment également beaucoup de glucose et sont susceptibles de générer des faux positifs.

La définition d'une hyperfixation est relative à la fixation environnante. Certains organes physiologiquement hyperfixants sont d'exploration délicate : le cerveau, le myocarde, les muscles striés et lisses (anses digestives), les voies urinaires en raison de l'élimination urinaire du traceur ou encore les ovaires en fonction du cycle menstruel.

Il est également possible d'utiliser en TEP-FDG une approche semi-quantitative. En effet, même si le contraste sur les images TEP-FDG entre les zones hyperfixantes et le reste de l'organisme suffit généralement à la détection des foyers pathologiques, il est fréquent de rencontrer une difficulté à la distinction entre une fixation bénigne et une fixation maligne. L'indice de quantification utilisé est la « Standardized Uptake Value » ou SUV. Elle correspond au taux de FDG rapporté à la dose injectée et au poids du patient (ou à sa surface corporelle).

En routine clinique, l'approche classique la plus répandue consiste à considérer la valeur maximale mesurée dans la tumeur, appelée  $SUV_{max}$ . Cette mesure dépend de plusieurs paramètres, notamment de la préparation du patient, de la machine utilisée, des protocoles d'acquisition ou encore des paramètres de reconstruction, mais reste simple à calculer, d'où sa fréquente utilisation (30,31). Des approches alternatives consistent à mesurer la valeur de fixation dans la région tumorale d'intérêt ( $SUV_{mean}$ ) ou encore la concentration d'activité moyenne dans un volume d'intérêt fixe et dont la position dans la tumeur est choisie afin de maximiser la valeur de la SUV finalement calculée ( $SUV_{peak}$ ), mais en l'absence de consensus concernant la définition des volumes d'intérêt pour ces deux derniers paramètres, ils restent assez peu utilisés en pratique clinique.

D'autres mesures quantitatives proposant des approches volumiques peuvent également être utilisées, tels que le « Metabolic Tumor Volume », MTV, et le « Total Lesion Glycolysis », TLG.

Parallèlement aux mesures classiques de SUV et de volume basées sur une population de voxels définis comme caractéristiques de la lésion étudiée, d'autres méthodes pour caractériser le métabolisme tumoral en TEP-FDG ont été proposées telles que les analyses de texture. La simple analyse visuelle de la fixation de 18F-FDG en TEP suggère en effet que la distribution intratumorale du radiotracer peut être extrêmement hétérogène et des études

sur petits animaux ont montré que la distribution de FDG dans les tissus tumoraux est corrélée aux caractéristiques du microenvironnement tumoral (32).

## B. Réalisation de l'examen et interprétation

En pratique, en cas de MM, une activité de 3 MBq/kg de FDG est injectée en intraveineux direct chez un patient à jeun depuis au moins 6 heures et les images sont enregistrées 60 minutes après l'injection, corps entier (du vertex jusqu'aux pieds), bras le long du corps, afin d'avoir accès à l'ensemble du squelette.

Dans le MM symptomatique, les présentations classiques de l'atteinte ostéo-médullaire en TEP-FDG sont les suivantes :

- La lésion focale (LF), unique ou multiple, correspond à un hypermétabolisme focal sans nécessairement une lésion ostéolytique en regard sur le TDM (figures 5 et 6).
- L'infiltration ostéo-médullaire diffuse (bone marrow involvement, BMI), correspondant à un hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus.
- L'association de LF et d'un hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus (figure 7).

Outre la détection des atteintes osseuses, l'intérêt de la TEP-FDG repose également sur le fait qu'elle permet une exploration extra-osseuse, permettant la détection de lésions extra-médullaires (LEM) (figure 8 et 10) qui incluent les localisations ganglionnaires, viscérales et des tissus mous dont la valeur pronostique péjorative a largement été démontrée au diagnostic initial (33), ainsi que la détection des lésion para-médullaires (LPM) (figure 9 et 10) correspondant à des envahissements extra-osseux par contiguïté d'une LF.

Figure 5 : Hypermétabolisme focal d'une lésion ostéolytique du sternum

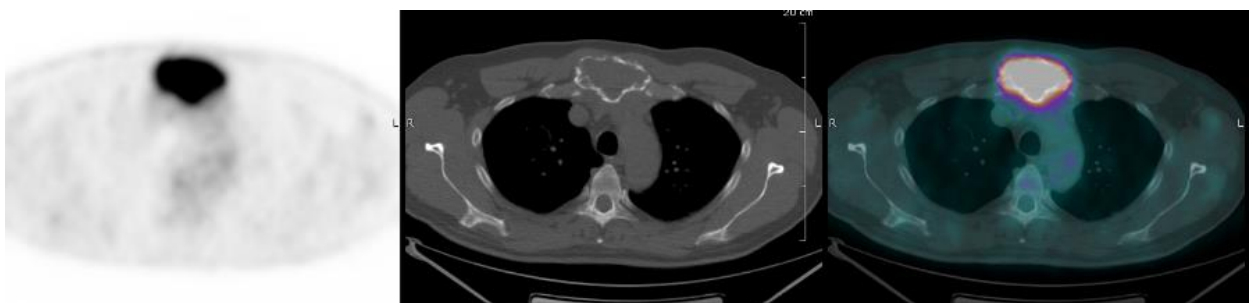


Figure 6 : Hypermétabolisme bifocal iliaque gauche, sans lésion ostéolytique en regard sur le TDM

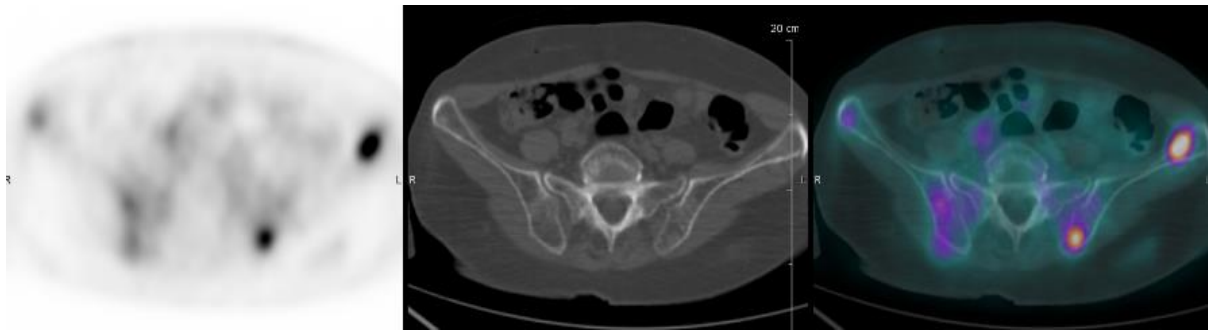


Figure 7 : Hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus et lésions focales surajoutées



Figure 8 : Hypermétabolisme focal extra-osseux pré-aortique gauche à hauteur de L4 (lésion extra-médullaire)

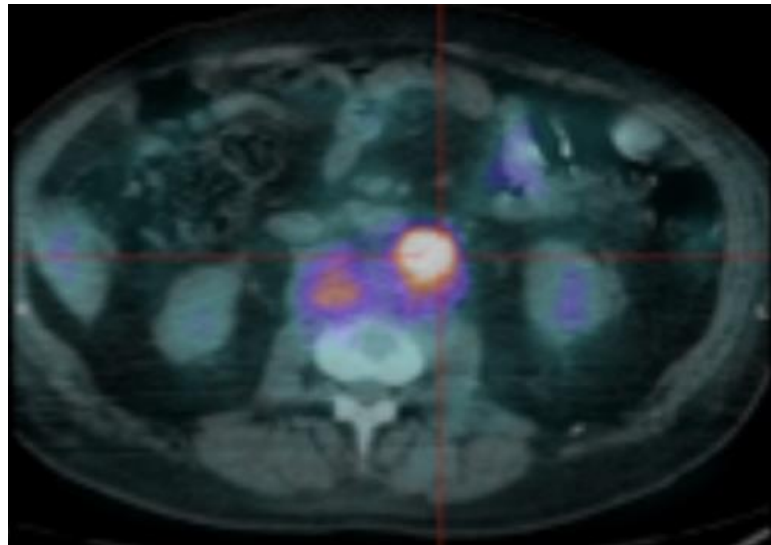


Figure 9 : Hypermétabolisme d'une lésion lytique iliaque gauche envahissant par contiguïté les parties molles adjacentes (lésion para-médullaire)

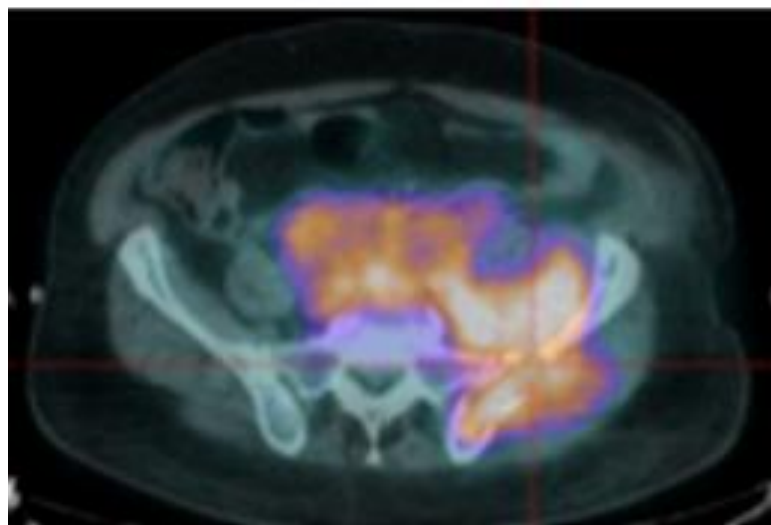
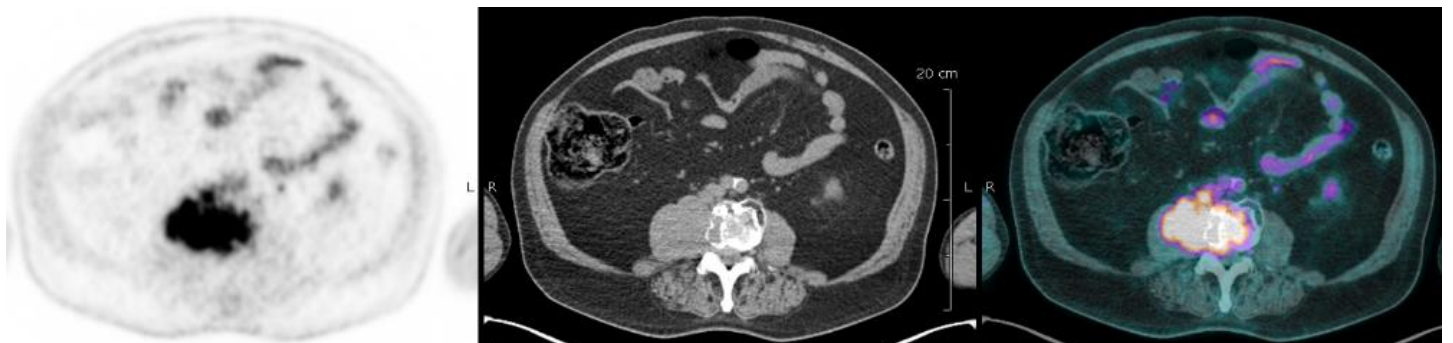


Figure 10 : Hypermétabolisme d'une lésion lytique de L3 envahissant par contiguïté les parties molles adjacentes (lésion para-médullaire) avec hypermétabolisme d'un ganglion iliaque commun gauche à proximité, suspect de localisation extra-médullaire.





La principale limite de l'examen TEP-FDG dans le MM symptomatique est l'absence de standardisation des critères d'interprétation visuels par des recommandations internationales et par conséquent, le manque de reproductibilité inter-observateurs. En 2016 (34), le groupe d'experts italiens de Bologne a proposé de nouveaux critères appelés Impetus (Italian Myeloma criteria for Pet Use ; IMPeTUs) (tableau 4). Ces critères, basés sur une interprétation visuelle utilisant l'échelle de Deauville (35) ont initialement été testés dans une cohorte de 17 patients puis validés en 2018 sur une cohorte de 86 patients (36). Ils sont toutefois peu utilisés en routine clinique en raison de leur complexité d'utilisation.

Pour l'évaluation thérapeutique, le seuil de positivité des LF et de l'infiltration ostéo-médullaire n'est pas encore clairement défini à ce jour. Il semblerait néanmoins que l'échelle de Deauville, utilisé en routine clinique dans l'évolution des lymphomes (35), et notamment le seuil de fixation du bruit de fond hépatique constitue une orientation intéressante de standardisation (37).

Tableau 4 : Critères IMPeTUs

Lesion type	Site	Number	Grading
Diffuse	Bone marrow "A" if hypermetabolism in limbs and ribs		5-PS
F (Focal)	S (Skull) SP (spine) Ex-Sp (extra-spine)	X <sub>1</sub> (None) X <sub>2</sub> (N = 1 to 3) X <sub>3</sub> (N = 4 to 10) X <sub>4</sub> (N > 10)	5-PS
L (Lytic)		X <sub>1</sub> (None) X <sub>2</sub> (N = 1 to 3) X <sub>3</sub> (N = 4 to 10) X <sub>4</sub> (N > 10)	
Fr (Fracture)	At least one		
PM (Para-medullary)	At least one		5-PS
EM (Extra-medullary)	At least one	N /EN (Nodal/Extranodal)*	

\*For nodal disease: C cervical, SC supraclavicular, M mediastinal, Ax axillary, Rp retroperitoneal, Mes mesentery, In inguinal; For ENS: Li liver, Mus muscle, Spl spleen, Sk skin, Oth other)

5-PS Deauville 5-point scale

*D'après : Cristina Nanni et al. "Image Interpretation Criteria for FDG PET/CT in Multiple Myeloma: A New Proposal from an Italian Expert Panel. IMPeTUs (Italian Myeloma Criteria for PET USE)," European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, October 16, 2015.*

## C. TEP-FDG et myélome multiple symptomatique

### 1. Au diagnostic initial

#### a. Détection des lésions

La TEP-FDG permet une exploration de la totalité du corps entier et du squelette avec une sensibilité de l'ordre de 90% pour la détection des lésions myélomateuses. L'atteinte ostéo-médullaire se traduit en TEP-FDG par l'existence de LF, d'une infiltration ostéo-médullaire ou sous une forme associant les deux avec des intensités de fixation du FDG variables (et donc des valeurs de  $SUV_{max}$  variables) (38–40). La spécificité de la TEP-FDG dans le MM varie de 70 à 100% selon les études (38,40), avec toutefois une reproductibilité inter-observateurs non optimale en raison de l'absence de standardisation des critères d'interprétation.

La TEP-FDG permet également de détecter les LEM chez moins de 10% des patients au diagnostic (41), avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 96% et 78% (40).

La sensibilité de la TEP-FDG au diagnostic initial de MM est supérieure à celle du bilan radiologique du corps entier montrant des lésions supplémentaires chez la moitié des patients (42,43) avec toutefois quelques faux négatifs sur de petites lésions détectées par le bilan radiologique (44).

L'étude française prospective IMAJEM (41) a comparé dans une série de 134 patients atteints de MM symptomatiques traités dans l'essai clinique IFM-DFCI 2009, la sensibilité de détection des LF de l'IRM-PR et de la TEP-FDG au diagnostic initial : l'IRM-PR était positive dans 95% des cas et la TEP-FDG dans 91% des cas ( $p = 0,33$ ), révélant une sensibilité de détection des LF équivalente. Ces résultats étaient concordants avec ceux rapportés dans de plus petites séries, où la sensibilité de la TEP-FDG était comparable ou moindre à celle de l'IRM pour les atteintes rachidiennes diffuses mais permettait la détection de LF supplémentaires et de LEM situées en dehors du champ de vue de l'IRM (42,45). En combinant les deux techniques, des sites médullaires ou extra-médullaires de la maladie étaient retrouvés chez 92% des patients.

#### b. Intérêt pronostique

##### Valeur pronostique d'une TEP-FDG négative

La TEP-FDG est négative, c'est-à-dire sans lésions décelable en rapport avec le MM, chez 10 à 20% des patients. Ce résultat, considéré comme un faux-négatif, doit avant tout être considéré

pour sa valeur pronostique. En effet, en 2017, Rasche et al montrait que la TEP-FDG pouvait être prise en défaut dans un sous-groupe de patients ayant une faible expression du gène codant pour l'hexokinase 2 (enzyme qui catalyse la première étape de la glycolyse), et donc responsable d'un examen TEP faussement négatif chez environ 11% des patients (46). Dans la continuité du travail de Rasche et al, Abe et al ont montré qu'une TEP-FDG faussement négative en lien avec une faible expression de l'hexokinase 2 était associée à un meilleur pronostic avec une PFS plus longue que les patients TEP-FDG positive ( $p = 0.035$ ) (47).

Récemment, Moreau et al ont rapporté en 2019 lors de du congrès de la Société Américaine d'Hématologie (American Society of Hematology congress, ASH) les résultats de l'étude CassioPET, étude compagnon de l'étude prospective Cassiopeia qui démontrait la supériorité de l'association thérapeutique Daratumumab-VTD versus VTD seul chez les patients jeunes avant autogreffe (26). Dans l'étude CassioPET, incluant 268 patients atteints d'un MM symptomatique, les patients TEP-FDG négative (20%) avaient une PFS significativement plus longue que les patients TEP-FDG positive au diagnostic initial (HR = 0.42,  $p = 0.0365$ ) (48). Ce résultat est important puisqu'il suggère que la négativité de la TEP-FDG initiale pourrait orienter la stratégie thérapeutique initiale.

#### Valeur pronostique des anomalies détectées en TEP-FDG

Quatre grandes études prospectives démontrent l'impact pronostique des anomalies détectées sur la TEP-FDG au diagnostic initial du MM. En effet, 4 biomarqueurs ont été identifiés dans ces cohortes de patients recevant différents protocoles thérapeutiques :

- Le nombre de LF
- La  $SUV_{max}$  des LF
- La présence de LEM
- La présence de LPM

La première de ces études, publiée en 2009, est une série portant sur 239 patients, traités de façon homogène en première ligne dans le programme de double autogreffe dit « total therapy » du groupe de Little-Rock, Arkansas. Bartel et al ont comparé prospectivement la TEP-FDG et l'IRM afin d'évaluer la valeur pronostique respective de ces deux examens. En analyse multivariée, le seul examen d'imagerie associé de façon significative à un pronostic défavorable tant sur la survie globale (overall survival, OS) que sur la survie sans événement

(progression free survival, PFS) était la TEP-FDG lorsque le nombre de LF était supérieur à 3 au diagnostic. Le nombre de LF sur l'IRM initiale, 7 et plus, affectait la PFS mais pas l'OS (49).

La valeur pronostique d'un nombre de LF supérieur à 3 sur la TEP-FDG initiale a été confirmée dans une large série italienne de 192 patients nouvellement diagnostiqués d'un MM, traités dans un programme de double autogreffe après une induction comprenant du thalidomide et de la dexaméthasone. Dans cette étude, le nombre d'au moins 3 LF (44% des cas) mais également une  $SUV_{max} > 4,2$  (46%) et la présence de LEM (6%) affectaient négativement la PFS à 4 ans. Ces deux derniers résultats étaient également associées à une OS plus courte (50).

L'étude française IMAJEM a confirmé la valeur pronostique péjorative des LEM au diagnostic initial de MM symptomatique sur la PFS ( $p < 10^{-3}$ ) et sur l'OS ( $p = 0.004$ ) (41), mais il n'a pas été retrouvé de seuil de  $SUV_{max}$  pronostique. D'autre part, pour 62 patients de cette étude, les caractéristiques texturales intra-tumorales et particulièrement l'entropie semblaient avoir une valeur pronostique (51).

Plus récemment, l'étude CassioPET, a confirmé la valeur pronostique des LEM sur la TEP-FDG initiale, présentes chez 7,8% des patients ( $p = 0.0341$ ). D'autre part, et pour la première fois, cette étude rapportait également la valeur pronostique péjorative de la présence de LPM, présente chez 17,5% des patients ( $p = 0.0002$ ).

D'autres études confirment l'intérêt pronostique de la TEP-FDG au diagnostic initial de MM symptomatique. Dans une plus petite étude incluant 61 patients (55 patients atteints d'un MM symptomatique et 6 patients atteints d'un PS), Haznedar et al ont montré qu'une corrélation était retrouvée entre les LEM les plus fixantes, la fixation ostéo-médullaire ( $p = 0.027$ ) et le score ISS ( $p = 0.048$ ). La  $SUV_{max}$  ostéo-médullaire était corrélée à l'ISS ( $p = 0.013$ ). Les 44 patients positifs en TEP-FDG avaient une survie estimée à 5 ans inférieure (61%) aux 11 patients TEP-FDG négative, tous vivants à 5 ans ( $p = 0.01$ ). En analyse multivariée, seules les LEM intenses avaient une valeur pronostique sur la survie globale ( $p = 0.03$ ) (52).

D'autre part, l'équipe de la Mayo Clinique, dans une cohorte de 313 patients analysée rétrospectivement, a montré que la présence d'au moins 3 LF et la présence de LEM étaient associés, en analyse univariée, à une OS plus courte, sans seuil de  $SUV_{max}$  prédictif sur l'OS et la PFS (53).

Jung et al ont confirmé le caractère péjoratif de la présence d’au moins 3 LF et de LEM sur la PFS et l’OS sur une série de 167 patients analysée rétrospectivement, en particulier dans le groupe de patients classés R-ISS 2 et 3 (54).

Une autre récente rétrospective de Abe et al incluant 228 patients atteints de MM a montré que la présence d’au moins 3 LF sur le squelette appendiculaire sur la TEP-FDG initiale était un facteur pronostique indépendant responsable d’une moindre PFS et OS ( $p < 0.001$ ), et cela indépendamment de la présence des facteurs de mauvais pronostic déjà connu que sont les LEM et la présence d’au moins 3 LF sur l’ensemble du squelette (55).

Le tableau 5 résume les biomarqueurs pronostiques disponibles en routine clinique sur la TEP-FDG.

Tableau 5 : Définitions et valeurs pronostiques des paramètres TEP-FDG au diagnostic initial du MM symptomatique

Interpretation of PET Based on Prognostic Biomarkers			
Lesions	Definition	Prognostic Biomarker	Reference
Focal lesion	Foci of uptake above the surrounding background noise on two successive sections with or without osteolysis on the CT image	Suggested as pejorative prognostic biomarker using cut off 3.	Bartel et al., 2009 Zamagni et al., 2011 Abe et al., 2019
EMD	Tissue invasion without contiguous bone involvement.	Presence of EMD suggested as pejorative prognostic biomarker	Zamagni et al., 2011 Moreau et al., 2017 Moreau et al., 2019
PMD	Soft tissue invasion with contiguous bone involvement.	Presence of PMD suggested as pejorative prognostic biomarker	Moreau et al., 2019
Diffuse medullary involvement	Homogenous diffuse uptake of the pelvic-spinal-peripheral skeleton higher than the liver background.	Prognostic value currently not demonstrated	
FL SUV <sub>max</sub>	Maximal SUV <sub>max</sub> of bone focal lesions	Suggested as pejorative prognostic biomarker using cut off of 4.2	Zamagni et al., 2011
FDG-PET/CT abnormality	Presence of Focal lesion(s) and/or EMD lesion(s) and/or PMD lesion(s) and/or diffuse medullary involvement.	Absence of FDG-PET/CT abnormality considered as a favourable prognostic	Rasche et al., 2017 Moreau et al., 2019 Abe et al., 2019

*D’après : Michaud-Robert AV, Jamet B, Bailly C, et al. FDG-PET/CT, a Promising Exam for Detecting High-Risk Myeloma Patients? Cancers (Basel). 2020;12(6):1384. Published 2020 May 28. doi:10.3390/cancers12061384*

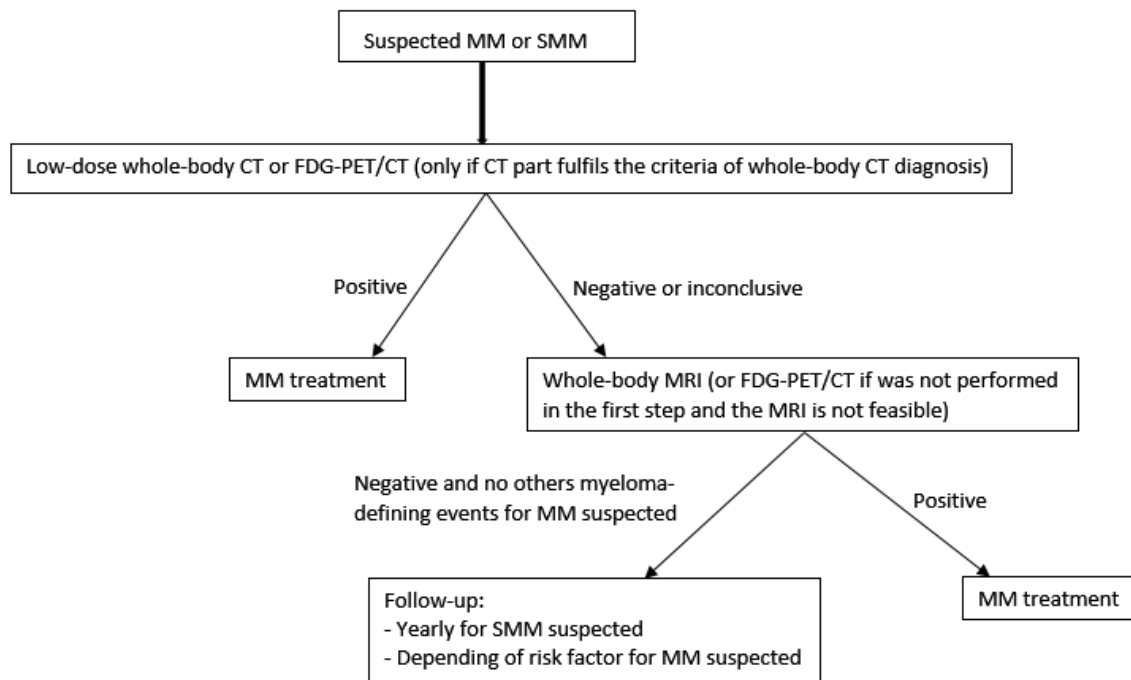
Des biomarqueurs TEP-FDG plus complexes semblent également avoir un intérêt pronostique au diagnostic initial. Une étude menée chez 47 patients nouvellement diagnostiqués de MM a mis en évidence la valeur pronostique sur la PFS et sur l’OS du volume métabolique total (MTV<sub>wb</sub>) des LF et des LEM déterminé sur la TEP-FDG pré-thérapeutique. Les seuils

discriminants étaient 42,2 cm<sup>3</sup> pour la PFS et 77,6 cm<sup>3</sup> pour l'OS (56). Un autre étude plus large, menée sur 192 patients a confirmé la valeur pronostique du MTV<sub>wb</sub> et a montré également la valeur pronostique de la TLG. L'analyse multivariée montrait en baseline qu'un TLG<sub>wb</sub> > 620 g et un MTV<sub>wb</sub> > 210 cm<sup>3</sup> affectaient péjorativement la PFS et l'OS après ajustement sur les facteurs pronostiques connus. Combiné avec le score pronostique GEP70, un TLG<sub>wb</sub> > 205 g identifiait un sous-groupe de patients à haut risque et séparait les patients ISS II en deux sous-groupes avec un devenir comparable aux patients ISS I et ISS III (57). Fonti et al ont également montré dans une étude rétrospective récente incluant 47 patients atteints d'un MM stade IIIA, l'impact pronostique d'un MTV élevé. En effet, la PFS et l'OS étaient significativement meilleures chez les patients avec un MTV ≤ 39.4 ml (p = 0.0004 et p = 0.0001 respectivement) comparativement à ceux ayant un MTV supérieur à ce seuil en analyse multivariée (58). Dans une autre récente incluant 185 patients nouvellement diagnostiqués d'un MM symptomatique, Terao et al ont montré des résultats similaires : un MTV ≥ 56,4cm<sup>3</sup> et un TLG ≥ 166,4g étaient significativement associés à de moins bonnes OS et PFS (59).

De nouvelles techniques sont actuellement en cours de développement pour déterminer l'impact pronostique de la TEP-FDG au diagnostic du MM. En 2019, notre équipe reportait pour la première fois l'utilisation de Random Forest Survival (RSF) sur les images TEP afin de prédire la progression des patients atteints de MM au moment de leur diagnostic initial, sur une base de 66 patients issus de la cohorte d'IMAJEM. Ainsi, la combinaison de paramètres de textures (radiomics) avec les paramètres plus classiques cliniques et biologiques pourrait améliorer la prédiction de la PFS (60). Ces résultats nécessitent d'être confirmés, en particulier par de nouvelles études prospectives et l'utilisation de cohortes de validation.

Les dernières recommandations de l'IMWG publiées en 2019 concernant l'imagerie des anomalies monoclonales, recommandent la réalisation d'un scanner du corps entier au diagnostic initial d'un MM symptomatique, mais la TEP-FDG peut toutefois être réalisée à la place du scanner corps entier à condition que le scanner de la TEP-FDG réponde aux critères techniques du scanner corps entier « diagnostic » (29) (figure 11).

Figure 11 : Algorithme d'imagerie réalisable en cas de suspicion de MM symptomatique ou de SMM



*Basé sur "Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The Lancet Oncology. 2019*

## 2. Evaluation thérapeutique

La TEP-FDG est considérée comme la technique d'imagerie de référence pour l'évaluation thérapeutique des MM permettant une évaluation plus précoce que l'IRM avec une valeur pronostique indépendante élevée (61). De plus, couplée aux données de MRD, la TEP-FDG permet de compléter et d'améliorer la définition de la réponse complète (28).

L'obtention d'une réponse métabolique complète en TEP-FDG lors de l'évaluation intermédiaire avant autogreffe ou après autogreffe est associée à de meilleurs taux de survie.

Bartel et al. ont montré en 2009 que la normalisation de la fixation du FDG des LF et des LEM après les cycles initiaux de chimiothérapie et avant la procédure d'autogreffe était associée à de meilleures PFS et OS (49). Confrontée aux profils génétiques, la réponse métabolique complète avant autogreffe conférait une meilleure survie globale aux patients à bas risque et une meilleure survie sans évènements aux patients à haut risque. La même équipe rapportait en 2013 chez les patients traités selon le même protocole intensif (Total Therapy 3) la valeur pronostique de la TEP-FDG précoce réalisée au 7<sup>ème</sup> jour de l'induction : la TEP-FDG concluait qu'un nombre de 3 LF sur la TEP-FDG à J7 était associé à une PFS et une OS inférieures (33).

Dans la série italienne de 192 patients (50), la persistance d'une SUV max > 4,2 après l'induction était associée à une moindre PFS ( $p = 0.007$ ). Trois mois après l'autogreffe, la TEP-FDG était négative chez 65% des patients et associée à une PFS et une OS à 4 ans supérieure à la survie des patients avec TEP-FDG positive ( $p = 0.01$ ). En analyse multivariée, la persistance de LEM et la SUV max > 4,2 après autogreffe étaient deux facteurs péjoratifs indépendants. En 2015, cette même équipe italienne de Bologne confirmait ses résultats dans une série de 282 patients traités pour un MM symptomatique en première ligne entre 2002 et 2012. Le suivi moyen était de 67 mois. Après la fin du traitement, 53% des patients étaient en réponse complète selon les critères conventionnels, et 70% avaient une TEP-FDG négative. La négativité de la TEP-FDG en fin de traitement était un facteur pronostique indépendant affectant positivement la PFS et l'OS. La persistance d'une SUV max > 4,2 après le traitement de première ligne était indépendamment associée à un risque de progression plus élevé sur l'imagerie métabolique. D'autre part, chez 12% des patients ayant rechuté, la progression osseuse était uniquement détectée sur le TEP-FDG (62).

L'étude française prospective IMAJEM (41) a confirmé la supériorité de la TEP-FDG par rapport à l'IRM pour l'évaluation thérapeutique. La normalisation de l'IRM après la chimiothérapie d'induction (3%) et avant maintenance (11%) n'était prédictive ni sur la PFS ni sur l'OS alors que la normalisation de la TEP-FDG avant maintenance était associée à de meilleures PFS et OS : en effet, la PFS et l'OS à 24 mois des patients TEP-FDG négative avant maintenance étaient significativement plus longue que celles des patients TEP-FDG positive (pour la PFS à 24 mois, 78.7% vs 56,8%  $p = 0.01$  ; pour l'OS à 24 mois, 94,2% vs 72,9%  $p = 0.03$ ). Toutefois, ces derniers résultats étaient à considérer selon le traitement effectué ( $p < 0.001$  chez les patients traités par chimiothérapie d'induction puis autogreffe versus  $p = 0.22$  chez les patients traités par 8 cures de chimiothérapie sans autogreffe). L'analyse multivariée a révélé que la normalisation de la TEP-FDG avant maintenance, l'absence de LEM au diagnostic et l'obtention d'au moins une très bonne réponse partielle biologique après l'induction étaient les 3 facteurs pronostics indépendamment associés à une PFS plus longue.

D'autre part, pour les patients inclus dans la cohorte IMAJEM avec des lésions (LF, BMI ou EMD) dont l'intensité était supérieure à celle du bruit de fond hépatique sur la TEP-FDG initiale (Deauville 4 et 5) soit 71 patients, la valeur pronostique de la TEP-FDG réalisée après les trois cycles de chimiothérapie d'induction a également été rapportée. En analyse multivariée, seuls



le  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  ( $p < 0.001$ ) et la réponse biologique ( $p = 0.025$ ) apparaissaient comme des facteurs pronostiques indépendant avec comme valeur discriminante pour le  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  25% ( $>-25\%$  vs  $\leq -25\%$ ) (63).

Un travail récent a permis d'harmoniser les critères d'interprétation des TEP-FDG. Dans l'étude IMAJEM, une TEP-FDG était considérée comme normale en l'absence de fixation résiduelle des LF ou des LEM au-dessus du bruit de fond hépatique (Deauville 3) alors que dans les études de Bartel et al et de Zamagni et al, une TEP-FDG était considérée comme normale en l'absence totale de fixation résiduelle des cibles initiales. Une étude conjointe récente italienne et française incluant 228 patients nouvellement diagnostiqués d'un MM symptomatique a confirmé l'intérêt de l'utilisation de l'échelle de Deauville pour l'évaluation thérapeutique avec comme seuil, la fixation hépatique : en effet, en analyse multivariée, la fixation résiduelle des LF et de la moelle osseuse inférieure au bruit de fond hépatique après traitement était indépendamment associée à de meilleures OS (pour les LF : HR 0.60, CI 0.37-0.95,  $p = 0.030$  ; pour l'ostéo-médullaire : HR 0.50, CI 0.26-0.97,  $p = 0.041$ ) et PFS (pour les LF : HR 0.36, CI 0.17-0.74,  $p = 0.005$  ; pour l'ostéo-médullaire : HR 0.24, CI 0.09-0.63,  $p = 0.004$ ). Ce seuil pourrait donc être retenu pour la standardisation des critères de négativité de la TEP-FDG (37).

D'autre part, l'étude CassioPET est en cours d'analyse et vise à déterminer les critères de réponse en TEP-FDG ainsi que la complémentarité de la réponse TEP avec les techniques biologiques de référence moderne de détection de la MRD.

#### **D. TEP-FDG et rechute du myélome multiple**

La valeur pronostique de la TEP-FDG a également été évaluée chez les patients atteints de MM suspects de rechute après autogreffe. Dans une série de 37 patients, il a été montré que l'absence de foyer hypermétabolique en TEP-FDG était un facteur pronostique favorable sur la PFS et sur l'OS. La présence d'au moins 10 LF était corrélée à un temps jusqu'à progression et une OS plus courts, de même que l'intensité de fixation et la présence de LEM. Les résultats de la TEP-FDG engendraient un changement de traitement dans 30% des cas (64).

Plus récemment, dans une étude rétrospective de 40 patients ayant une rechute confirmée de MM, notre équipe montrait que la présence d'au moins 6 LF sur le squelette appendiculaire était un facteur pronostique péjoratif indépendant sur la PFS et l'OS ( $p = 0,01$  et  $p = 0,04$

respectivement). De plus, une  $SUV_{max}$  élevée  $> 15,9$  et un  $TLG > 98,1$  étaient deux facteurs pronostiques péjoratifs indépendants responsables d'une PFS plus courte (65).

En 2019, la publication de l'IMWG concernant l'imagerie des anomalies monoclonales recommande la TEP-FDG comme une technique d'imagerie possible au diagnostic de rechute du MM symptomatique. La TEP-FDG peut être réalisée à la place du scanner corps entier ou de l'IRM corps entier si cet examen n'est pas réalisable, à condition que la TDM de la TEP réponde aux critères techniques de scanner du corps entier « diagnostic » (29). Toutefois, comme au diagnostic initial, en cas de suspicion de compression médullaire, les performances de la TEP-FDG ne permettent pas de s'affranchir d'une exploration par TDM ou d'une IRM pelvi-rachidienne.

### **E. TEP-FDG et myélome multiple asymptomatique (ou SMM)**

Dans le SMM, La TEP-FDG permet de détecter des lésions osseuses, et la présence d'une ou plusieurs LF avec ostéolyse sous-jacente est considérée comme un critère de traitement, classant alors le SMM en MM symptomatique selon les critères diagnostiques de l'IMWG 2014 (11,61).

Toutefois, plusieurs études ont montré que la présence de LF sans ostéolyse sous-jacente était associée à une évolution rapide vers un MM symptomatique. Dans une série de 122 patients atteints de SMM, Siontis et al. ont montré que la probabilité de progression dans les 2 ans des patients TEP-FDG positive (LF avec ou sans lésion lytique en regard sur le TDM) était de 75% versus 30% chez les patients TEP-FDG négative sans thérapie (66).

De même, dans la série prospective italienne, Zamagni et al. ont mis en évidence un taux de progression vers un MM symptomatique à 2 ans des patients TEP-FDG positive (LF sans atteinte ostéolytique en regard sur le TDM) de 58% versus 33% pour les patients avec TEP-FDG négative (67).

Ces résultats ayant été publiés après les recommandations de 2014 de l'IMWG (11), la présence d'une LF avec ou sans ostéolyse sous-jacente n'est à ce jour, pas considérée comme un biomarqueur pronostic.

Selon les recommandations internationales, le scanner corps entier est l'examen recommandé au diagnostic initial du SMM, mais il peut être remplacé par la TEP-FDG à condition que la TDM de la TEP-TDM réponde aux critères techniques de scanner du corps entier « diagnostic »,

comme pour le cas du MM symptomatique. Si le scanner est négatif, il est recommandé de réaliser une IRM du corps entier (à défaut une IRM pelvi-rachidienne) en raison de sa sensibilité pour la détection des lésions osseuses focales, ou bien une TEP-FDG si l'IRM n'est pas réalisable (et qu'elle n'a pas été réalisée initialement). La technique d'imagerie utilisée au diagnostic initial, si elle est négative, doit ensuite être répétée à intervalles réguliers (tous les ans) pendant au moins 5 ans, selon les facteurs de risque de progression (29) (figure 11).

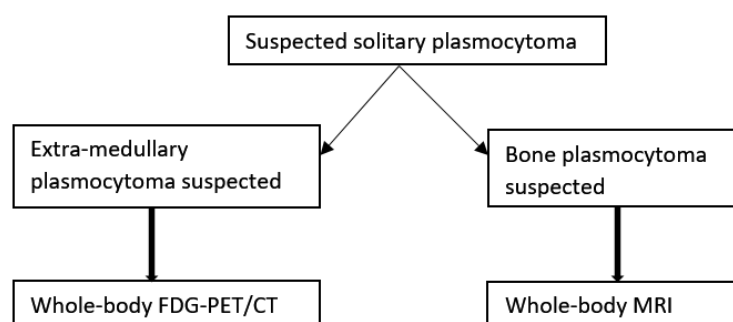
## F. TEP-FDG et plasmocytome solitaire

Le plasmocytome solitaire (PS) est une entité particulière correspondant à une prolifération plasmocytaire isolée, osseuse ou extramédullaire.

La TEP-FDG permet la détection de lésions osseuses supplémentaires avec une sensibilité et une spécificité supérieure à l'IRM (68). La découverte d'au moins 2 lésions hypermétaboliques en TEP-FDG est prédictive d'une évolution rapide vers un MM (69).

Même si la TEP-FDG semble avoir une meilleure sensibilité pour la détection de lésions osseuses supplémentaires, l'IRM corps entier reste recommandée en première intention au diagnostic initial d'un PS osseux, la TEP-FDG n'étant recommandée que si l'IRM n'est pas réalisable. Toutefois, en cas de diagnostic de PS extramédullaire, la TEP-FDG est l'examen recommandé en première intention (29) (figure 12).

Figure 12 : Algorithme d'imagerie réalisable en cas de suspicion de plasmocytome solitaire



*Basé sur "Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The Lancet Oncology. 2019*

### III. Objectifs

La TEP-FDG est un outil incontournable dans la prise en charge des patients atteints de MM symptomatiques. Réalisée lors du bilan initial, elle améliore la sensibilité de détection des lésions myélomateuses avec une bonne spécificité.

En plus de son excellente sensibilité, la TEP-FDG a un véritable intérêt pronostique au diagnostic de MM symptomatique, comme cela a pu être démontré notamment par 4 grandes études prospectives (41,48–50). Ces résultats au diagnostic initial des patients sont importants puisqu'ils pourraient permettre, associés aux données clinico-biologiques et génétiques, de classer les patients en définissant particulièrement un groupe atteint d'une maladie à haut risque qui nécessiterait l'initiation rapide d'un traitement approprié.

Néanmoins, même si les résultats des différentes études prospectives qui s'accordent à valider la valeur pronostique de la TEP sont concordants, il existe quelques disparités concernant les biomarqueurs pronostiques définis par chacune d'elles. Dans le but de définir au mieux les biomarqueurs pronostiques les plus robustes, nous avons réalisé, dans le cadre de ce travail de thèse, une analyse conjointe des TEP-FDG réalisées au diagnostic initial de patients atteints de MM symptomatiques éligibles à l'autogreffe traités dans le cadre de deux grandes études prospectives multicentriques européennes : l'étude française IFM/DFCI2009 et l'étude italienne EMN02/HO95. Pour ce travail, tous les examens TEP ont été relus et interprétés de façon standardisée. Les résultats de cette étude ont été soumis dans *Cancers* (premier article présenté ci-après).

Par ailleurs, nous avons réalisé dans le cadre de ce travail de thèse une analyse complète de la littérature sur la pertinence de la TEP au moment du diagnostic initial du MM et notamment de sa capacité à distinguer les patients à haut risque de rechute. Cette revue de la littérature a été publiée dans *Cancers* (deuxième article présenté ci-après).



### Article

# Glucose metabolism quantified by SUVmax on baseline FDG-PET/CT predicts survival in newly diagnosed multiple myeloma patients: Joined harmonized analysis of two prospective phase III trials

*Submitted to Cancers*

Anne-Victoire Michaud-Robert<sup>1</sup>, Elena Zamagni<sup>2</sup>, Thomas Carlier<sup>1</sup>, Clément Bailly<sup>1</sup>, Bastien Jamet<sup>1</sup>, Cyrille Touzeau<sup>3</sup>, Philippe Moreau<sup>3</sup>, Françoise Kraeber-Bodere<sup>1-4</sup>, Cristina Nanni<sup>5</sup> and Caroline Bodet-Milin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Nantes, CHU de Nantes, CNRS, Inserm, CRCINA, F-44000 Nantes, France; [annevictoire.michaud@chu-nantes.fr](mailto:annevictoire.michaud@chu-nantes.fr), [thomas.carlier@chu-nantes.fr](mailto:thomas.carlier@chu-nantes.fr), [clement.bailly@chu-nantes.fr](mailto:clement.bailly@chu-nantes.fr), [bastien.jamet@chu-nantes.fr](mailto:bastien.jamet@chu-nantes.fr), [francoise.bodere@chu-nantes.fr](mailto:francoise.bodere@chu-nantes.fr), [caroline.milin@chu-nantes.fr](mailto:caroline.milin@chu-nantes.fr)

<sup>2</sup> Seragnoli Institute of Hematology, Bologna University School of Medicine, ITALY; [e.zamagni@unibo.it](mailto:e.zamagni@unibo.it)

<sup>3</sup> Department of Hematology, University Hospital of Nantes, 44093 Nantes; [cyrille.touzeau@chu-nantes.fr](mailto:cyrille.touzeau@chu-nantes.fr), [philippe.moreau@chu-nantes.fr](mailto:philippe.moreau@chu-nantes.fr)

<sup>4</sup> ICO René Gauducheau, F-44800 Saint-Herblain, France; [francoise.bodere@chu-nantes.fr](mailto:francoise.bodere@chu-nantes.fr)

<sup>5</sup> Nuclear Medicine, AOU Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, ITALY; [cristina.nanni@aosp.bo.it](mailto:cristina.nanni@aosp.bo.it)

\* Correspondence: [caroline.milin@chu-nantes.fr](mailto:caroline.milin@chu-nantes.fr); Tel.: 33240084136

### Abstract:

**Background:** Multiple myeloma is a hematological neoplasm characterized by a clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow, associated with high morbidity and mortality, and variable survival. Positron emission tomography combined with computed tomography using 18F-deoxyfluoroglucose (FDG-PET/CT) is a promising technique for initial staging of symptomatic multiple myeloma patients. The objective of this study is to assess the prognostic value of this technique at baseline in symptomatic multiple myeloma patients included in two large European prospective studies (French and Italian).

**Methods:** We retrospectively evaluated in a joined analysis 227 newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients. All images were centrally reviewed and analyzed using visual criteria and maximal standardized uptake value. An ad-hoc approach (called modified Combat) was applied to harmonize the data and then remove the “country effect” so that to strengthen the reliability of final conclusions.

**Results:** In a multivariate analysis including treatment arm, R-ISS score, presence of extra-medullary disease and bone SUVmax, only bone SUVmax ( $p=0.016$ ) appeared as independent prognosis factor with a threshold at 7.1 on OS. On PFS, treatment arm and presence of extra-medullary disease are both independent prognosis biomarkers ( $p = 0.022$  and  $0.006$  respectively).

**Conclusion:** Our results showed that bone SUVmax, is a simple and reliable biomarker to analyze FDG-PET/CT at baseline that strongly correlates with a pejorative prognosis of MM patients.

**Keywords:** multiple myeloma, FDG-PET/CT, prognostic value, SUVmax

---

## 1. Introduction

Positron emission tomography using 18F-deoxyfluoroglucose (FDG-PET/CT) has been included in the 2019 International Myeloma Working Group (IMWG) recommendations as a feasible imaging for the initial workup of newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients [1]. FDG-PET/CT detects myeloma related lesions with excellent sensitivity and specificity [2] with the advantage of carrying out both bone and extra-bone exploration in a single examination. MM is associated with a variable survival [3] explained by intra- and inter-tumour heterogeneity. This demonstrates the potential benefits of identifying high-risk patients with poorer prognosis in order to adapt the treatment. Recognition of these high-risk patients is based on the identification of prognostic biomarkers including clinical variables, genomics and imaging results. Currently, four large prospective studies have shown prognostic value of FDG-PET/CT at baseline [2,4–6], but the results of these trials, although consistent, did not report exactly the same prognostic biomarkers. Therefore, we tried to identify FDG-PET/CT prognostic biomarkers at diagnosis in a joined harmonized analysis of newly diagnosed transplant eligible (NTDE) MM patients enrolled in imaging sub-studies [2,5] of 2 independent European randomized phase III trials (IFM/DFCI2009 and EMN02/HO95) [7,8], in order to identify high risk patients.

## 2. Results

All 227 patients enrolled in these two studies were considered for this analysis. Fifty-four percent of patients were included in the autograft arm and 41% of patients in the medical treatment arm. Median follow-up was four years [2 months – 6 years] with 121 events in progression free survival (PFS) and 48 in overall survival (OS). At diagnosis, 165/227 (73%) patients presented focal lesions (FLs) on FDG-PET/CT, and extra-medullary disease (EMD) was observed in 17/227 (7.5%), with no significant difference between the two studies.

### 2.1. Before harmonization

Before harmonization by M-Combat, bone marrow SUVmax (BM SUVmax) and bone SUVmax were significantly different between the two studies ( $p < 0.001$  and  $p = 0.01$  respectively). The characteristics of patients are summarized in Table 1 and the characteristics of FDG-PET/CT parameters at baseline are summarized in Table 2.

Characteristic (N Patients)	Overall (227)	France (134)	Italy (93)	p-value
Median Age [IQR]	59 [53, 62]	59 [53, 62]	58 [52, 62]	0.573
Random Assignment (%)				<0.001
- Bortezomib Intensification	94 (41.4)	72 (53.7)	22 (23.7)	
- Autograft	124 (54.6)	61 (45.5)	63 (67.7)	
- Missing Data	10 (4.0)	1 (0.8)	8 (8.6)	
ISS N (%)				0.424
- Stage I	102 (45.2)	57 (42.5)	45 (48.9)	
- Stage II	89 (39.0)	57 (42.5)	32 (34.0)	
- Stage III	36 (15.8)	20 (14.9)	16 (17.0)	
R-ISS N (%)				0.135
- Stage I	54 (23.7)	27 (20.2)	27 (29.1)	
- Stage II	124 (54.7)	74 (55.2)	50 (53.7)	
- Stage III	24 (10.6)	14 (10.4)	10 (10.7)	
- Missing Data	25 (11.0)	19 (14.2)	6 (6.5)	
LDH (U/L) (median [IQR])	31.00 [166, 337]	211.80 [159, 327]	263.50 [179, 365]	0.093
High Risk Cytogenetics FISH N (%) (del(17p), t(4;14), t(14;16))	6 (14.0)	11 (10.7)	15 (18.1)	0.202
$\beta_2$ m mg/L (median [IQR])	3.20 [2.40, 4.45]	3.25 [2.61, 4.48]	3.10 [2.21, 4.38]	0.405
Albumin g/dL (median [IQR])	3.86 [3.45, 4.26]	3.77 [3.39, 4.23]	3.95 [3.50, 4.40]	0.034
Platelets (median [IQR])	232.00 [189.5, 282.5]	233.00 [194.0, 279.0]	225.50 [176.3, 282.8]	0.400

**Table 1:** Patients characteristics at baseline

ISS: International Staging System; R-ISS: revised International Staging System, LDH: Lactate deshydrogenase;  $\beta_2$ m:  $\beta_2$ microglobulin

Baseline (N Patients)	Overall (227)	France (134)	Italy (93)	p-value
Presence of FLs N (%)	165 (72.7)	99 (73.9)	66 (70.9)	0.652
Presence of EMD N (%)	17 (7.5)	13 (9.7)	4 (4.3)	0.199
BM SUVmax (median [IQR])	3.40 [2.63, 4.50]	3.70 [2.90, 4.97]	2.82 [2.29, 3.82]	<0.001
FL SUVmax (median [IQR])	5.60 [4.0, 8.5]	5.70 [4.45, 8.45]	5.34 [3.59, 8.56]	0.306
Liver SUVmax (median [IQR])	3.27 [2.79, 3.87]	3.28 [2.80, 3.90]	3.26 [2.52, 3.86]	0.248
Mediastinal SUVmean (median [IQR])	1.56 [1.33, 1.80]	1.54 [1.34, 1.72]	1.58 [1.27, 1.86]	0.768
Bone SUVmax (median [IQR])	5.00 [3.45, 7.89]	5.20 [3.8, 8.00]	4.30 [1.06, 7.44]	0.01

**Table 2:** Characteristics of FDG-PET/CT parameters at baseline (before harmonization)

FLs: focal lesions; BM: bone marrow; EMD: extra-medullary disease; SUV: standard uptake value;

## 2.2. After M-Combat harmonization

After harmonization by M-Combat, in univariate analysis, age and male gender pejoratively affect PFS (p=0.035 and p=0.40 respectively). Patients without EMD had a longer PFS in comparison with patients with EMD (median PFS: 48 months vs 20 months; p=0.033) (figure 1) but no significant difference was observed on OS.

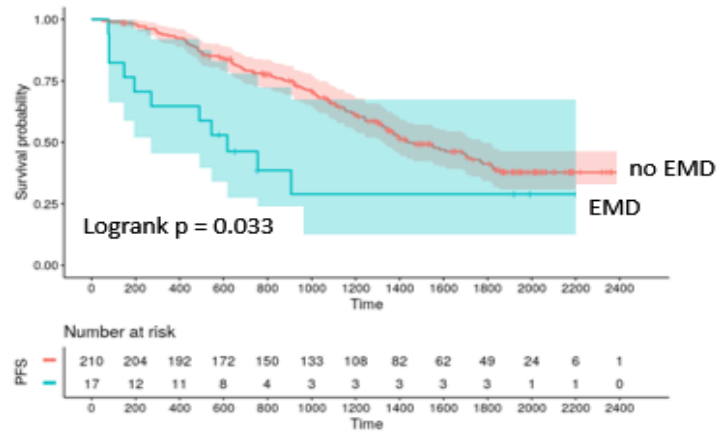


Figure 1: Progression free survival according to EMD at baseline

Autograft treatment arm also improved PFS in comparison with medical arm (median PFS: 57 months vs 43 months;  $p=0.038$ ). Baseline FLs SUVmax and bone SUVmax affected significantly PFS and OS: PFS was shorter in patients with baseline FLs SUVmax higher than 2.9 and bone SUVmax higher than 3.4 (respectively, median PFS: 44 months vs 61 months,  $p=0.019$ ; 45 months vs not reached,  $p=0.012$ ) (figures 2A and 2B). For OS, FLs SUVmax and bone SUVmax higher than 6.3 and 7.1 respectively were pejorative ( $p=0.017$  and  $p=0.007$  respectively) (figures 2C and 2D).

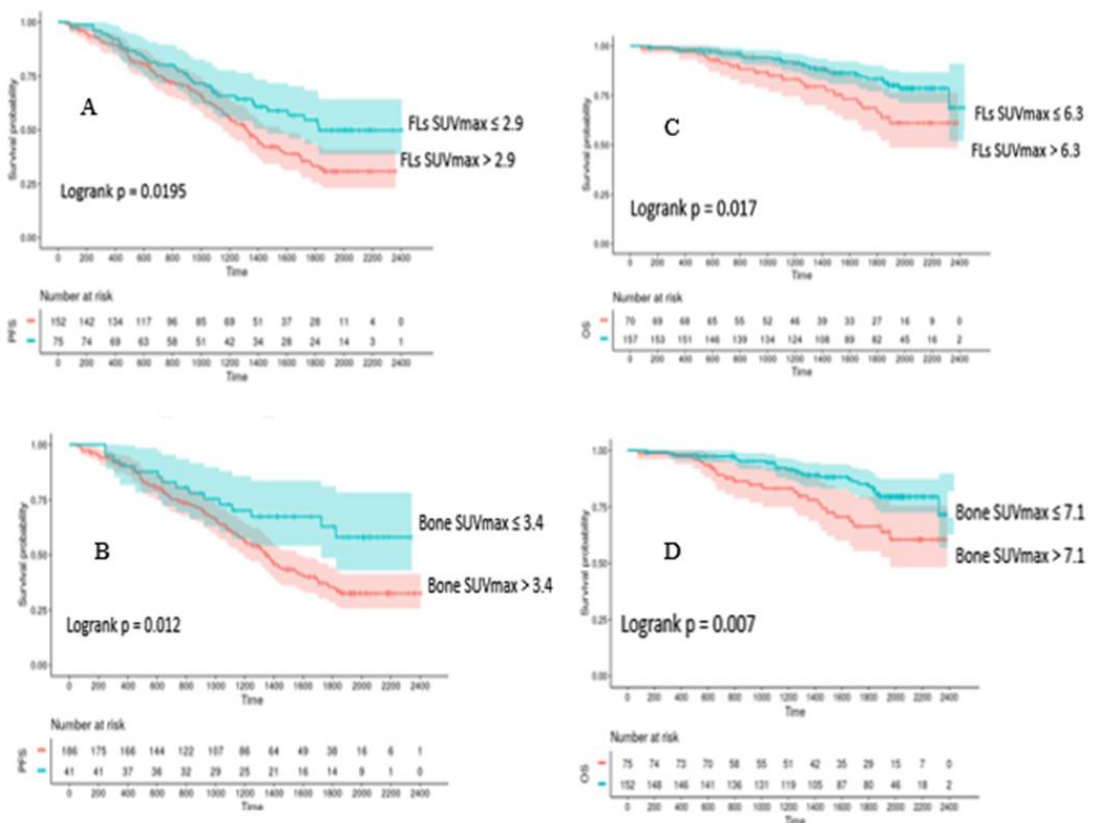
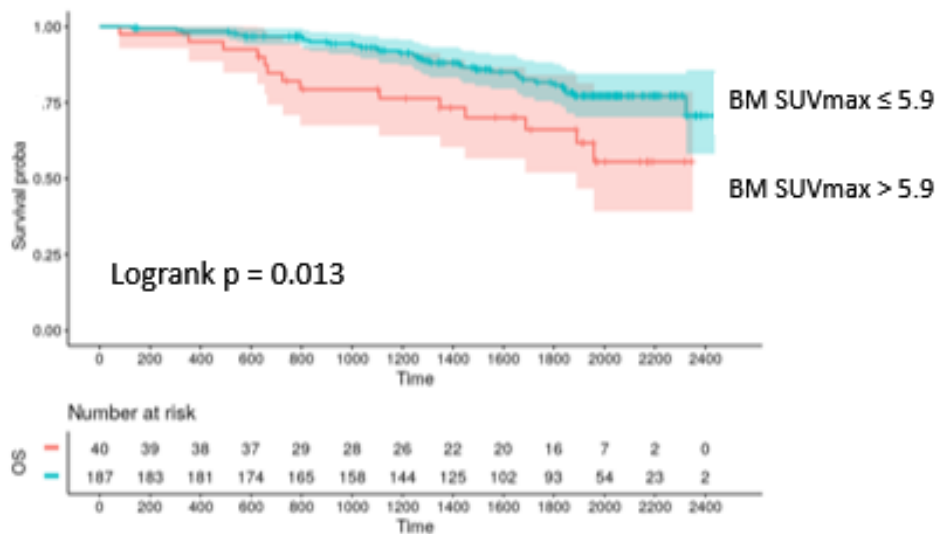


Figure 2: Progression free survival according to FLs SUVmax (A) and Bone SUVmax (B) at baseline; Overall survival according to FLs SUVmax (C) and bone SUVmax (D) at baseline



A baseline BM SUVmax higher than 5.9 was also pejorative on OS (p=0.013) (figure 3).



**Figure 3:** Overall survival according to BM SUVmax at baseline

Number of FLs and Deauville Score (DS) did not significantly affect survival. In a multivariate analysis including treatment arm, R-ISS score, presence of EMD and bone SUVmax, absence of EMD and autograft treatment arm were significantly and independently associated with a longer PFS whereas bone SUVmax superior than 7.1 was the only pejorative prognostic parameter affecting OS (table 3).

**Table 3:** Univariate and multivariate analysis of baseline variables on PFS and OS

Variable	HR	95% CI	P
<b>PFS</b>			
<b>Univariate analysis</b>			
Age	1.562	1.031 2.365	<b>0.035</b>
Sex	1.478	1.017 2.148	<b>0.040</b>
R-ISS 1 vs 2-3	1.217	0.813 1.847	0.354
R-ISS 1-2 vs 3	1.504	0.873 2.589	0.141
Autograft arm	0.683	0.475 0.982	<b>0.039</b>
FL DS 1-2-3 vs 4-5	1.098	0.756 1.594	0.622
BM DS 1-2-3 vs 4-5	1.180	0.816 1.706	0.380
FLs number < 1*	0.868	0.503 1.172	0.221
Presence of EMD	2.324	1.246 4.335	0.008
FLs SUVmax ≤ 2.9*	0.634	0.424 0.946	0.026
Bone SUVmax ≤ 3.4*	0.528	0.307 0.907	0.021
BM SUVmax ≤ 3.3*	0.720	0.499 1.041	0.081
<b>Multivariate analysis</b>			
Presence of EMD	2.510	1.297 4.869	<b>0.006</b>
Autograft arm	0.640	0.442 0.938	<b>0.022</b>
<b>OS</b>			
<b>Univariate analysis</b>			
Age	0.591	0.322 1.089	0.091
Sex	1.108	0.621 1.978	0.728
R-ISS 1 vs 2-3	1.313	0.669 2.575	0.428
R-ISS 1-2 vs 3	1.836	0.857 3.930	0.118
Autograft arm	1.051	0.727 1.518	0.792
FL DS 1-2-3 vs 4-5	1.139	0.630 2.058	0.666
BM DS 1-2-3 vs 4-5	1.457	0.823 2.577	0.196
FLs number < 1*	0.521	0.244 1.115	0.093
Presence of EMD	2.107	0.894 4.965	0.088
FLs SUVmax ≤ 6.3*	0.501	0.283 0.887	0.018
Bone SUVmax ≤ 7.1*	0.462	0.262 0.814	0.007
BM SUVmax ≤ 5.9*	0.450	0.241 0.840	0.012
<b>Multivariate analysis</b>			
Bone SUVmax > 7.1*	2.020	1.140 3.592	<b>0.016</b>

R-ISS: revised International Staging System; EMD: extra-medullary disease; FLs: focal lesions; BM: bone marrow; SUV: standard uptake value; DS: Deauville score; \*optimum threshold defined by Maximally selected Rank Statistics method

### 3. Discussion

The present joint analysis demonstrated that reliable prognostic biomarkers can be extracted from baseline FDG-PET/CT, in a cohort of two populations after harmonization of FDG-PET/CT data, which is, to our knowledge, used for the first time in multiple myeloma. The presence of EMD and intensity of tumour metabolism represented by bone SUVmax were strong predictors of unfavourable clinical outcomes. Both these factors, along with the treatment arm retained independent prognostic relevance in a multivariate analysis, on PFS for EMD and treatment arm and on OS for bone SUVmax.

While the prognostic impact of EMD had already been demonstrated in large prospective studies [2,5,6] reflecting the dedifferentiation of the disease, FDG absorption had so far only been demonstrated in 2011 by the Italian group with a FL SUVmax FDG threshold of 4.2 [5].

Our study confirms the prognostic interest of SUVmax by integrating the concept of bone SUVmax with a threshold of 7.1. This threshold value is higher than that found by Zamagni et al, likely due to more modern and effective treatments. This biomarker is a parameter easily achievable in clinical practice, whose value includes FLs SUVmax reflecting tumour metabolism and possibly interactions between plasma cells and environmental bone cells, and BM SUVmax also reflecting tumour activity with possibly a reactive part (anaemia, inflammation). It is thus the combined analysis of all these biological parameters, which through bone SUVmax seems to have the most robust prognostic value. Bone SUVmax associated with EMD, clinical parameters, genomics data, and maybe radiomics [9] could separate two groups of patients at diagnosis, one with a high risk of relapse characterized by requiring the rapid introduction of treatment. Concerning DS, we have not shown any impact on patient survival at baseline, contrary to therapy assessment as demonstrated by another joined study [10].

## **4. Materials and Methods**

### **4.1. Patients**

In the present analysis, we included 227 NDTE MM patients enrolled in the imaging sub-studies of trials IFM/DFCI2009 (134 patients) and EMN02/HO95 (93 patients). The French multicentric prospective study IFM/DFCI2009 evaluated the combination of 8 cycles of Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (RVD) versus RVD plus autologous stem cell transplantation (ASCT) followed for all patients by Lenalidomide maintenance [8,11]. The imaging sub-study called IMAJEM (IMAgeRIe JEune Myélome) compared axial MRI and whole body FDG-PET/CT at diagnosis, after 3 cycles of induction therapy and before maintenance. The primary endpoint was the comparison of bone lesion detection rate at diagnosis by MRI and FDG-PET/CT, and secondary endpoint was the prognosis impact of both imaging at diagnosis, after 3 cycle of induction therapy and before maintenance therapy [2].

The Italian multicentric prospective study EMN02/HO95 compared ASCT versus proteasome inhibitor based intensification, and consolidation therapy versus no consolidation, followed for all patients by Lenalidomide maintenance [8]. The imaging sub-study evaluated whole-body FDG-PET/CT at diagnosis, after induction therapy and before maintenance, with the aims of determining the prognosis significance of FDG-PET/CT at diagnosis, after therapy and secondly to standardize FDG-PET/CT evaluation then to define interpretation criteria [5].

All patients gave informed consent. Both studies were approved by local ethics committees and registered at ClinicalTrials.gov (NCT01309334 and NCT01134484, respectively).

### **4.2. FDG-PET/CT evaluation**

FDG-PET/CT images were acquired in each center according to local protocol. All baseline French and Italian FDG-PET/CT imaging were reread on a dedicated workstation (Imagys, Keosys, France) by nuclear physicians of Nantes University Hospital (AVMR, CBM, FKB). The following interpretation criteria were reported:

- Number, location and SUVmax of FLs, defined as the presence of areas of focally increased tracer uptake on bone, with or without any underlying lytic lesion on CT, and present on at least two consecutive slices (excluding uptake in relation to osteoarticular benign pathologies).

- Number, location and SUVmax of EMD defined as tracer uptake on tissue not contiguous to bone.
- SUVmax of BM.

FDG uptake degree of the hottest FL (or BM in cases without FL) was visually quantified with the 5-point DS [12]. Semi-quantitative measures were obtained in physiological areas corresponding to reference organs, liver (SUVmax) and mediastinal blood pool (SUVmax). Furthermore, we reported the highest SUVmax on bone analysis, including FLs and BM uptake, called bone SUVmax.

### 4.3. Laboratory investigations

Blood cell count, serum levels of lactate dehydrogenase (LDH), albumin and  $\beta$ 2microglobulin were evaluated before treatment. BM aspirate was evaluated at baseline and FISH analysis of del(17p), t(4;14), t(14;16) was performed.

### 4.4. Statistical analysis

All clinico-biological characteristics and FDG-PET/CT parameters of the two populations were merged and compared, and then, an harmonization of FDG-PET/CT semi-quantitative parameters based on SUV was performed using the modified Combat method (M-Combat) with the aim to remove the “country effect” [13]. Maximally selected Rank Statistics method was adopted to find prognostic threshold of FDG-PET/CT characteristics. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from randomization to the first documentation of progressive disease or to death from any cause. Survival rates were calculated in the groups of patients using the Kaplan-Meier method and curves were compared using the exact log-rank test. Univariate prognostic analyses for PFS and OS were compared with the Cox proportional-hazards model including the following variables: age, sex, revised International Staging System (R-ISS), treatment arm, presence of EMD, number of FLs, FLs SUVmax, BM SUVmax, FLs DS, BM DS and bone SUVmax, and then, a multivariate analysis was performed. P values <0.05 were considered significant.

## 5. Conclusion

In conclusion, our study showed that bone SUVmax is a simple and reliable way of interpretation of baseline FDG-PET/CT and strongly correlated with a pejorative prognosis of MM patients. Currently, the stratification of prognosis is based on laboratory tests and genomics abnormalities but functional imaging like FDG-PET/CT seems to be also an important element for defining the high-risk group, and thus, potentially to better adapt therapeutic management in the future.

**Author Contributions:** All authors have directly participated in the review process and in the writing of this paper and have read and approved the final version submitted. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** 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 ArronaxPlus Equipex n° ANR-11-EQPX-0004, and by grant from INCa-DGOS-Inserm\_12558 (SIRIC ILIAD).

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

## References





1. 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. *The Lancet Oncology* **2017**, *18*, e206–e217, doi:10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
2. 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 [<sup>18</sup>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* **2017**, *35*, 2911–2918, doi:10.1200/JCO.2017.72.2975.
3. Kumar, S.K.; Rajkumar, V.; Kyle, R.A.; van Duin, M.; Sonneveld, P.; Mateos, M.-V.; Gay, F.; Anderson, K.C. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* **2017**, *3*, 17046, doi:10.1038/nrdp.2017.46.
4. Bartel, T.B.; Haessler, J.; Brown, T.L.Y.; Shaughnessy, J.D.; 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, doi:10.1182/blood-2009-03-213280.
5. 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.
6. Moreau, P.; Zweegman, S.; Perrot, A.; Hulin, C.; Caillot, D.; Facon, T.; Leleu, X.; Belhadj, K.; Karlin, L.; Benboubker, L.; et al. Evaluation of the Prognostic Value of Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) at Diagnosis and Follow-up in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) Patients Treated in the Phase 3 Cassiopeia Study: Results of the Cassiopet Companion Study. *Blood* **2019**, *134*, 692–692, doi:10.1182/blood-2019-123143.
7. Attal, M.; Lauwers-Cances, V.; Hulin, C.; Leleu, X.; Caillot, D.; Escoffre, M.; Arnulf, B.; Macro, M.; Belhadj, K.; Garderet, L.; et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* **2017**, *376*, 1311–1320, doi:10.1056/NEJMoa1611750.
8. Cavo M, Hájek R, Pantani L et al. Autologous Stem Cell Transplantation Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Second Interim Analysis of the Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood* **2017**, *130*(Suppl 1):397.
9. Morvan, L.; Carlier, T.; Jamet, B.; Bailly, C.; Bodet-Milin, C.; Moreau, P.; Kraeber-Bodéré, F.; Mateus, D. Leveraging RSF and PET images for prognosis of multiple myeloma at diagnosis. *Int J CARS* **2020**, *15*, 129–139, doi:10.1007/s11548-019-02015-y.
10. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, 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. *en cours de soumission*.
11. Cavo, M.; Gay, F.; Beksac, M.; Pantani, L.; Petrucci, M.T.; Dimopoulos, M.A.; Dozza, L.; van der Holt, B.; Zweegman, S.; Oliva, S.; et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology* **2020**, S2352302620300995, doi:10.1016/S2352-3026(20)30099-5.
12. Nanni, C.; Cottreau, A.S.; Lopci, E.; Bodet-Milin, C.; Coronado, M.; Pro, B.; Kim, W.S.; Trotman, J.; Barrington, S.; Duhren, U.; et al. Report of the 6th International Workshop on PET in lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* **2017**, *58*, 2298–2303, doi:10.1080/10428194.2017.1298752.
13. Stein, C.K.; Qu, P.; Epstein, J.; Buros, A.; Rosenthal, A.; Crowley, J.; Morgan, G.; Barlogie, B. Removing batch effects from purified plasma cell gene expression microarrays with modified ComBat. *BMC Bioinformatics* **2015**, *16*, 63, doi:10.1186/s12859-015-0478-3.



© 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/>).

## Review

# FDG-PET/CT, a Promising Exam for Detecting High-Risk Myeloma Patients?

Anne-Victoire Michaud-Robert <sup>1,2</sup>, Bastien Jamet <sup>1,2</sup> , Clément Bailly <sup>1,2</sup> , Thomas Carlier <sup>1,2</sup> , Philippe Moreau <sup>2,3</sup>, Cyrille Touzeau <sup>2,3</sup> , Mickael Bourgeois <sup>1,2</sup>, Françoise Kraeber-Bodere <sup>1,2,4</sup> and Caroline Bodet-Milin <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Nuclear Medicine Department, Nantes University Hospital, 44093 Nantes, France; annevictoire.michaud@chu-nantes.fr (A.-V.M.-R.); bastien.jamet@chu-nantes.fr (B.J.); clement.bailly@chu-nantes.fr (C.B.); thomas.carlier@chu-nantes.fr (T.C.); mickael.bourgeois@univ-nantes.fr (M.B.); francoise.bodere@chu-nantes.fr (F.K.-B.)

<sup>2</sup> CRCINA, INSERM, CNRS, Angers University, Nantes University, 44093 Nantes, France; philippe.moreau@chu-nantes.fr (P.M.); cyrille.touzeau@chu-nantes.fr (C.T.)

<sup>3</sup> Hematology Department, Nantes University Hospital, 44093 Nantes, France

<sup>4</sup> Nuclear Medicine Department, (Institut de Cancérologie de l'Ouest) ICO René Gauducheau, 44805 Saint Herblain, France

\* Correspondence: caroline.milin@chu-nantes.fr; Tel.: +33-240084136; Fax: +33-240084218

Received: 6 May 2020; Accepted: 26 May 2020; Published: 28 May 2020

## Abstract:

Multiple myeloma (MM) is a haematological neoplasm characterized by a clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow. MM is associated with high morbidity and mortality and variable survival, which can be very short for some patients but over 10 years for others. These differences in survival are explained by intra- and inter-tumoral heterogeneity and demonstrate the potential benefits of adapting the treatment course for high-risk patients with a poorer prognosis. Indeed, identification of these high-risk patients is necessary and is based on the identification of high-risk biomarkers including clinical variables, genomics and imaging results. Positron emission tomography combined with computed tomography using 18F-deoxyfluoroglucose (FDG-PET/CT) is a reliable technique for the initial staging of patients with symptomatic multiple myeloma (MM), and has been included in the IMWG (International Myeloma Working Group) recommendations in 2019. According to clinical studies, FDG-PET/CT characteristics could be used to define high-risk patients at initial diagnosis of symptomatic MM. The goal of this review is to demonstrate the prognostic value of FDG-PET in symptomatic MM patients, particularly in identifying high-risk patients, and thus, to best adapt therapeutic management in the future.

**Keywords:** multiple myeloma; FDG-PET/CT; prognostic value; smouldering multiple myeloma; high-risk patients

## 1. Introduction

Positron emission tomography combined with computed tomography using 18F-deoxyfluoroglucose (FDG-PET/CT) is a non-invasive functional imaging modality of the whole body. It is a reliable technique for the initial staging of patients with a multiple myeloma (MM) and has been included in the 2019 International Myeloma Working Group (IMWG) recommendations as a feasible imaging strategy for the initial workup of newly diagnosed MM [1]. FDG-PET/CT detects myeloma related lesions with excellent sensitivity and specificity [2] with the advantage of carrying out both bone and extra-bone exploration in a single examination. MM is characterized by the clonal proliferation of plasma cells that is almost always preceded by an initial monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). This then develops into asymptomatic smouldering multiple myeloma (SMM), which constitutes an intermediate clinical stage between MGUS and MM. The definition of MM [3] was revised in 2014 by the IMWG [4]. MM is associated with high morbidity and mortality [5] and variable survival, being very short for some patients but over 10 years from diagnosis for others. These differences in survival are explained by intra- and inter-tumoral heterogeneity and demonstrate the potential benefits of adapting the treatment course for high-risk patients (with a poor prognosis). Indeed, identification of these high-risk patients is necessary and is based on the identification of high-risk biomarkers including clinical variables, genomics and imaging results. The past decade has seen considerable advances in developing risk classifiers based on cytogenetics and gene expression profiling [6], but spatial heterogeneity can limit the sensitivity of these tests because they are based on cells obtained from a single bone marrow biopsy. Rasche et al. [6] found that high-risk genomic alterations can be present in one focal lesion yet completely absent in other locations, highlighting the fact that bone marrow biopsies obtained from a single site do not necessarily reflect the entire bone marrow. The same team found that spatial differences were seen primarily in patients with large focal lesions, suggesting that imaging can be used to identify patients with extensive heterogeneity based on the size of the lesion(s) [7]. Combined with the results of others studies [2,8,9], several FDG-PET/CT characteristics could be defined as possible high-risk biomarkers and could be used to defined high-risk patients at initial diagnosis of symptomatic MM. On the other hand, FDG-PET/CT also benefits from its ability to identify at an early stage those SMM patients at high risk of progression to symptomatic MM [10] and who require initiation of appropriate treatment.

The goal of this manuscript is to clarify the prognostic value of FDG-PET/CT at initial diagnosis of SMM, symptomatic MM, solitary plasmacytoma (SP) and at relapse, in order to identify high-risk patients and to optimize therapeutic management.

## 2. Prognostic Value of FDG-PET/CT Negativity at Baseline in Symptomatic Multiple Myeloma Patients

The performance of FDG-PET/CT in detecting MM is excellent, with a sensitivity of around 90% for the detection of myeloma lesions, and a specificity varying from 70 to 100% in several studies [11,12], with a greater sensitivity than whole-body conventional radiography [13] and comparable sensitivity with pelvic-spinal MRI [2,14,15]. FDG-PET/CT is negative in approximately 10–20% of patients. This result, considered as a false negative for the detection

of the disease, should be considered above all for its prognostic value. Indeed, Rasche et al. showed that FDG-PET/CT could be considered as ineffective for  $\approx 11\%$  of patients due to low expression of hexokinase 2 (which catalyses the first step of glycolysis), and is responsible for a false negative diagnosis in this group of patients [16]. In another study with 90 newly diagnosed MM patients receiving novel agents during induction therapy, Abe et al. showed that low hexokinase 2 expression associated with a false negative PET-FDG/CT was associated with relatively better prognosis for patients with newly diagnosed MM [17]. Recently, Moreau et al. presented the results of the CassioPET study at the 2019 American Society of Haematology congress, a companion study to the Cassiopeia prospective trial that demonstrates the superiority of combined daratumumab-VTD (Velcade-Thalidomide-Dexametasone) treatment over VTD alone in young patients before autologous transplantation [18]. The CassioPET study showed the prognostic value of a negative pre-therapeutic FDG-PET/CT. Indeed, patients with negative baseline FDG-PET/CT (20%) had significantly better progression-free survival (PFS) compared to patients with positive baseline FDG-PET/CT (HR = 0.42,  $p = 0.0365$ ) [19]. This observation is very important and suggests that a negative FDG-PET/CT may allow one to orient the risk based on therapeutic strategy.

### 3. Prognostic Value of FDG-PET/CT Abnormalities at Baseline

#### 3.1. Symptomatic Multiple Myeloma

FDG-PET/CT allows detection of different abnormalities in MM patient bone marrow. The bone marrow abnormalities are focal lesion (FL), para-medullary disease (PMD) and diffuse bone marrow involvement with variable glucose uptake, resulting in a variable standard uptake value (SUV) [11,16,20]. FDG-PET/CT also allows the detection of extra-medullary disease (EMD) in less than 10% of patients at diagnosis. FL is defined as focal uptake above the surrounding background noise on two successive sections with or without osteolysis opposite on the CT image (excluding uptake due to a fracture, arthrosis or benign bone disease) (Figure 1). PML is defined as soft tissue invasion with contiguous bone involvement (Figure 2), diffuse medullary involvement as a homogenous diffuse uptake of the pelvic-spinal skeleton that may extend to the peripheral skeleton of greater intensity than the liver and EMD as tissue invasion without contiguous bone involvement (Figure 3).

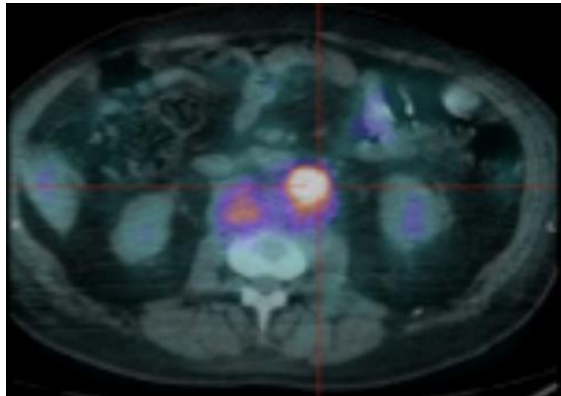


**Figure 1.** Focal hypermetabolism of an osteolytic lesion in the sternum.





**Figure 2.** Hypermetabolic lytic lesion of L3, contiguously invading adjacent soft tissues.



**Figure 3.** Extra-medullary pre-aortic hypermetabolism corresponding to an EMD.

Four large prospective studies have demonstrated the important prognostic impact of FDG-PET results at baseline. Indeed, four PET biomarkers have been identified in these cohorts of patients receiving different therapeutic protocols: the number of FLs, the SUVmax of FLs, the presence of EMD and the presence of PMD (Table 1).

**Table 1.** Definition and prognosis value of FDG-PET/CT parameters in symptomatic MM.

Interpretation of PET Based on Prognostic Biomarkers			
Lesions	Definition	Prognostic Biomarker	Reference
Focal lesion	Foci of uptake above the surrounding background noise on two successive sections with or without osteolysis on the CT image	Suggested as pejorative prognostic biomarker using cut off 3.	Bartel et al., 2009 [8] Zamagni et al., 2011 [9] Abe et al., 2019 [21]
EMD	Tissue invasion without contiguous bone involvement.	Presence of EMD suggested as pejorative prognostic biomarker	Zamagni et al., 2011 [9] Moreau et al., 2017 [2] Moreau et al., 2019 [19]
PMD	Soft tissue invasion with contiguous bone involvement.	Presence of PMD suggested as pejorative prognostic biomarker	Moreau et al., 2019 [19]
Diffuse medullary involvement	Homogenous diffuse uptake of the pelvic-spinal-peripheral skeleton higher than the liver background.	Prognostic value currently not demonstrated	
FL SUVmax	Maximal SUVmax of bone focal lesions	Suggested as pejorative prognostic biomarker using cut off of 4.2	Zamagni et al., 2011 [9]
FDG-PET/CT abnormality	Presence of Focal lesion(s) and/or EMD lesion(s) and/or PMD lesion(s) and/or diffuse medullary involvement.	Absence of FDG-PET/CT abnormality considered as a favourable prognostic	Rasche et al., 2017 [16] Moreau et al., 2019 [19] Abe et al., 2019 [17]

Firstly, in a large cohort of 239 MM patients treated using a Total Therapy 3 strategy, a first line treatment in a double autograft program [8], Bartel et al. showed that the only diagnostic

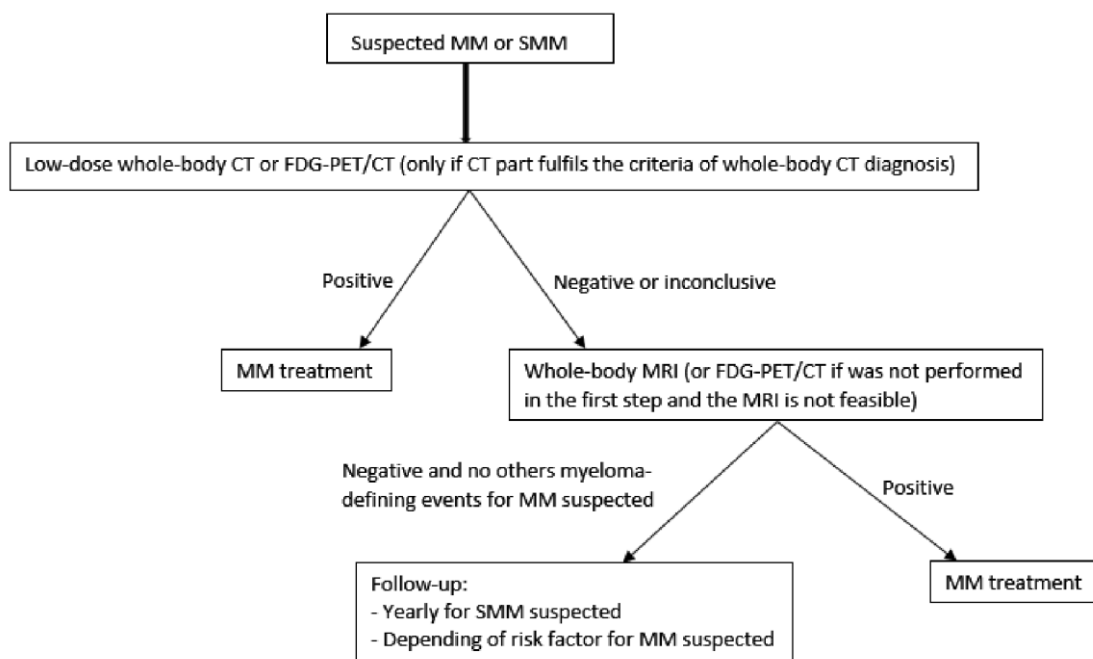
imaging modality between FDG-PET/CT and MRI significantly associated with unfavourable prognosis for both overall survival (OS) and event-free survival (EFS) was FDG-PET/CT when the number of FLs was >3. The number of FLs on the baseline MRI (7 or more) affected only EFS. In a large series of 192 MM patients treated using first line thalidomide-dexamethasone induction therapy and double autologous stem cell transplantation (ASCT), the Bologna group confirmed the pejorative prognostic impact of more than 3 FLs on PFS at 4 years, as well as a SUVmax of FL > 4.2 and the presence of EMD. A SUVmax of FL > 4.2 and the presence of EMD were also associated with a shorter OS [9]. This publication by the Bologna group is the first that demonstrates the prognostic interest in the SUVmax for this indication. While many publications have already demonstrated the limitations of this quantitative parameter, it is useful for its easy use in routine practice [22]. The prognostic value of EMD on PFS and OS was confirmed by the prospective multicentric French IMAJEM study that included 134 newly diagnosed MM patients randomized to the lenalidomide-bortezomib-dexamethasone (RDV) arm alone or RVD followed by ASCT [2], but no prognostic value was reported for the SUV max or the number of FLs. More recently, the CassioPET prospective study examined a large cohort of 268 symptomatic MM patients and confirmed the prognostic value of EMD detected at baseline by FDG-PET/CT in 7.8% of patients ( $p = 0.0341$ ) [19]. Interestingly, this prospective study was the first to also report the prognostic value of PMD detected by FDG-PET/CT in 17.5% of patients at baseline ( $p = 0.0002$ ). Several other studies have attempted to find or confirm the potential impact of these PET prognostic biomarkers at baseline. In a smaller study including patients with MM (55 patients) and SP (6 patients), Haznedar et al. [23] demonstrated a correlation between the most intense EMD FDG-uptake and both osteomedullary uptake ( $p = 0.027$ ) and the International Staging System (ISS) score ( $p = 0.048$ ). The bone marrow SUVmax was correlated with the ISS score ( $p = 0.013$ ). The 44 patients with positive FDG-PET/CT had a shorter five-year survival than the 11 patients with negative FDG-PET/CT, all of whom were alive after five years ( $p = 0.01$ ). Multivariate analysis revealed only the EMD with the highest uptake had a prognostic value on OS ( $p = 0.03$ ). More recently, in a retrospective study including 228 MM patients, Abe et al. found that the presence of more than three FLs in the appendicular skeleton on baseline FDG-PET/CT was an independent predictor of poor PFS and OS in patients with newly diagnosed MM ( $p < 0.001$ ). On the other hand, the number of FLs and EMD were not discriminating in terms of prognosis in this study [21].

Several studies have also evaluated the prognostic value of baseline volume-based FDG-PET parameters. These metrics, such as metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG), appeared as promising tools by quantifying functional disease burden in MM [24]. In a recent study examining 192 patients with MM, baseline TLG greater than 620 g and MTV greater than 210 cm<sup>3</sup> were associated with poor PFS and OS after adjusting for baseline myeloma variables. Combined with the 70-gene expression profiling (GEP70) risk score, a TLG greater than 205 g identified a high-risk subgroup, and divided ISS stage II patients into two subgroups with similar outcomes to ISS stage I and ISS stage III [25]. In a retrospective study of 47 patients with MM stage IIIA, Fonti et al. confirmed the prognostic impact of MTV. PFS and OS were significantly better for patients with MTV  $\leq 39.4$  mL ( $p = 0.0004$  and  $p = 0.0001$  respectively) as compared to those having an MTV higher than the cut off when adjusted by

multivariate analysis. However, the use of MTV is limited in clinical practice and can only be considered after standardisation of its determination method [26].

New techniques are currently being developed to determine the prognostic value of FDG-PET/CT for the diagnosis of MM. In 2019, Morvan et al. used random forest survival (RSF) for the first time on PET imaging for the progression prediction of MM patients at baseline from a database of 66 patients who were part of the IMAJEM study. They found that combining textural features (radiomics) with clinical and biological data could improve the prediction of PFS [27]. These results need to be confirmed, in particular by carrying out new prospective studies and the use of a validation cohort.

The new IMWG guidelines on imaging monoclonal plasma cell disorders published in 2019 [28], recommended that whole-body CT is the first-choice imaging technique to identify and assess the extent of osteolytic lesions, but FDG-PET/CT can be used instead of whole-body CT or whole-body MRI, only if the CT part of FDG-PET/CT fulfils the criteria of a whole-body CT diagnosis (Figure 4).



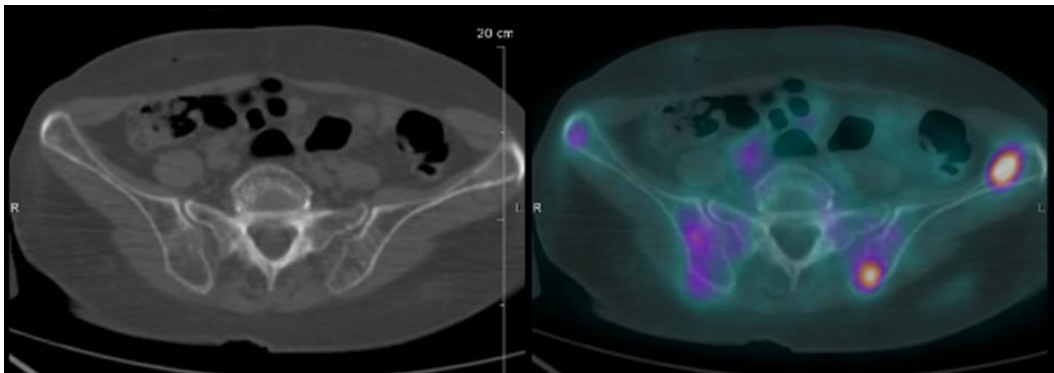
**Figure 4.** Imaging algorithm for MM and SMM suspected. CT: computerized tomography; MRI: magnetic resonance imaging; MM; multiple myeloma; SMM: smoldering multiple myeloma. Based on “Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The Lancet Oncology. 2019” [28].

### 3.2. Smouldering Multiple Myeloma

SMM is defined by the presence of at least 10% of monoclonal plasma cells in the bone marrow, as well as by the presence of monoclonal proteins in the serum or urine, and in some cases both, without associated CRAB criteria (hypercalcemia, renal injury, anemia, bone disease) [4]. SMM is a heterogeneous classification that includes patients whose progression to symptomatic MM is very slow (several years) and patients whose progression to symptomatic MM is very rapid (less than 2 years, high-risk SMM). Consequently, the definition of symptomatic MM was revised in 2014 by the IMWG. This integrated new pejorative

biomarkers including medullary plasmacytosis  $\geq 60\%$ , a serum free light chain ratio  $\geq 100$  and more than 1 focal bone lesion ( $\geq 5$  mm in size) detected by magnetic resonance imaging (MRI) in addition to the usual CRAB criteria, with the aim of not delaying the initiation of treatment for patients classified as high risk SMM [4].

Whilst the 2014 IMWG recommendations indicate that the presence of one or more FL only with osteolysis detected by FDG-PET/CT is pathologic, a prospective study from 2009 suggested that positive foci with or without osteolysis could precede morphological abnormalities. In SMM, a positive FDG-PET/CT defined by the presence of FL without underlying osteolytic lesions, is associated with a rapid progression to symptomatic MM (Figure 5). Indeed, in a cohort of 122 SMM patients, Siontis et al. [29] found that the probability of progression to MM within 2 years with positive FDG-PET/CT was 75% vs. 30% for patients with a negative FDG-PET/CT, without therapy. In another prospective study of 120 SMM patients, all without evidence of underlying osteolysis, the Bologna group showed the same results: the progression to symptomatic MM at 2 years for FDG-PET positive patients was 58% vs. 33% for patients with a negative FDG-PET/CT [10]. However, as these results were published after the most recent IMWG guidelines for the definition of MM, they have not been considered as a prognostic biomarker. In the new IMWG guidelines on imaging in monoclonal plasma cell disorders published in 2019 [28], FDG-PET/CT can be used instead of whole-body CT or whole-body MRI (if the MRI procedure is not feasible), only if the CT part of FDG-PET/CT fulfils the criteria of a whole-body CT diagnosis (Figure 4) [30].

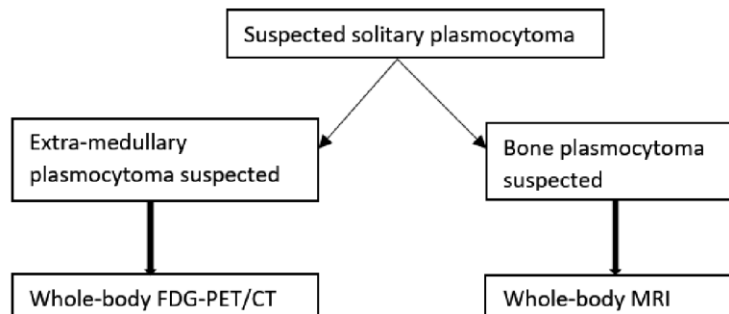


**Figure 5.** FDG-PET/CT images of an IgG SMM patient. Two FDG-positive focal lesions of the iliac left bone were identified without osteolytic lesion on the CT scan. A biopsy of the accessible area showed a focal accumulation of clonal plasma cells, upgrading the patient to symptomatic MM requiring treatment, and demonstrated the prognostic value of FDG-PET in a case of SMM.

### 3.3. Solitary Plasmacytoma

The SP is defined as a localized proliferation of malignant plasma cells in either bone or soft tissue, without evidence of MM and whose prognosis is marked by a high-risk of transformation to MM. FDG-PET/CT allows detection of additional bone or soft tissue lesions with greater sensitivity (98%) and specificity (99%) compared to MRI [31]. In a series of 43 SP patients, Fouquet et al. showed that the presence of at least two hypermetabolic lesions on FDG-PET/CT was predictive of a rapid progression to MM [32]. Using multivariate analysis, they showed that abnormal initial involved serum-free light chain ( $p = 0.008$ ) and FDG-PET/CT ( $p = 0.032$ ) were independently associated with a shorter MM transformation time. Although FDG-PET/CT appears to have better sensitivity for the detection of additional bone lesions,

whole-body MRI is still recommended for the initial diagnosis of a solitary bone plasmacytoma. FDG-PET/CT is recommended only if MRI is not feasible. However, if a diagnosis of extra-medullary solitary plasmacytoma is made, FDG-PET/CT is recommended as the first imaging modality (Figure 6) [28].



**Figure 6.** Imaging algorithm for patients with solitary plasmacytoma suspected. MRI: magnetic resonance imaging. Based on “Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The Lancet Oncology. 2019” [28].

#### 4. Prognostic Value of FDG-PET/CT Abnormality at Relapse

The prognostic value of FDG-PET/CT was also evaluated for patients with MM suspected of relapse. In a series of 37 MM patients suspected of relapse after ASCT, Lapa et al. [33] showed that the absence of hyper metabolic foci on FDG-PET/CT was a favourable prognostic factor for both time to progression (TTP) and OS ( $p < 0.01$ ). The presence of more than 10 FLs was correlated with a shorter time to progression and OS, as was the glucose uptake intensity and presence of EMD. The result of the FDG-PET/CT led to a change in the treatment regimen in 30% of cases. More recently, in a retrospective study of 40 confirmed relapsed patients, Jamet et al. [34] described that the presence of at least six FLs in the appendicular skeleton was an independent pejorative prognostic factor for both PFS and OS ( $p = 0.01$  and  $p = 0.04$ , respectively). Moreover, a high SUVmax ( $>15.9$ ) was an independent negative prognostic factor for PFS ( $p = 0.047$ ), as was a high TLG of the hottest lesion ( $>98.1$ ) ( $p = 0.04$ ).

#### 5. Perspective

Several studies have shown the pejorative prognostic impact of several pathologic features including the number [8,9] and size [7] of FLs, the maximal tracer uptake measured using SUVmax [9], the presence of EMD [2,8,9] and the presence of PMD [19], which are associated with a high-risk disease. By combining these FDG-PET/CT imaging results with clinical variables and genomics data, it would be possible to develop new guidelines in the future for risk stratification based on patient data obtained from large prospective trials, with the aim of early identification of high-risk patients at diagnosis and adapting the treatment to the severity of the disease. Moreover, tumor heterogeneity appears to have a potential prognostic impact that remains to be confirmed, several studies using machine-learning techniques suggest that radiomics could be useful in managing patients [27].

However,  $^{18}\text{F}$ -deoxyglucose is not a specific tracer in PET/CT and inflammatory cells are likely to generate false positive results. New radiotracers such as  $^{18}\text{F}$ -fludarabine have been compared to  $^{18}\text{F}$ -deoxyglucose in pre-clinical studies and shown to specifically localize MM lesions [35]. Another interesting perspective is the chemokine receptor 4 (CXCR4) molecule. CXCR4 is expressed at high levels on the surface of monoclonal plasma cells and is activated by its ligand CXCL12. The CXCR4/CXCL12 axis is an essential pathway in normal hematopoietic stem cell niche regulation in the bone marrow. However, CXCR4/CXCL12 signaling also plays a critical role in proliferation, invasion, dissemination, and drug resistance in MM. In addition to its role in homing, CXCR4 also affects the mobilization of MM cells and their escape from the BM, which correlates with metastatic spread to distant organs [36]. Aberrant expression of CXCR4 is associated with osteoclastogenesis and tumor growth in MM through its cross-talk with various important cellular signaling pathways [37]. It was also observed that persistent chemo-resistant MRD plasma cell clones in MM express high levels of CXCR4, while abrogation of the CXCR4/CXCL12 pathway can deregulate BM colonization by hematopoietic cells. Recently, a radio-labelled CXCR4-ligand for PET imaging called  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor has been developed by the Wurzburg group. Dosimetry and proof-of-concept for visualization of CXCR4-expression using  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor-PET has been demonstrated in MM patients in a pilot study allowing non-invasive detection of CXCR4 expression in 23/35 MM patients [38]. This preliminary data also suggest that CXCR4 expression represents a negative prognostic factor. They also demonstrated the potential of CXCR4 as a theranostic target in MM patients in a pilot study confirming the feasibility of CXCR4-directed radionuclide therapy using  $^{177}\text{Lu}$  or  $^{90}\text{Y}$ -CXCR4 ligand (pentixather) as a novel treatment approach for MM [39]. Interestingly, compared to  $^{18}\text{F}$ FDG,  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor also seems to be a promising imaging tool for assessment of other related blood cancers including MALT lymphoma [40], Waldenström macroglobulinemia, lymphoplasmacytic lymphoma [41] and primary central nervous system lymphoma [42]. Furthermore, the use of  $^{11}\text{C}$ -methionine (MET) in MM also seems to have a promising future. Lapa et al. prospectively compared the sensitivity of  $^{18}\text{F}$ FDG and MET for the detection of myeloma lesions in patients evaluated at baseline ( $n = 11$ ) or in relapse ( $n = 32$ ). PET-MET was able to detect LF and EMD in 6 and 2 more patients respectively than FDG-PET and also found more LF and EMD in 28 and 6 cases respectively. Thus, they demonstrated that MET uptake was correlated with bone marrow involvement,  $\beta_2$ -microglobulin and free light chain levels, and appears to be a more accurate marker of tumor burden compared to  $^{18}\text{F}$ FDG [43]. Another recent study confirmed the excellent sensitivity of MET for the assessment of MM tumor burden compared to  $^{18}\text{F}$ FDG [44]. Nevertheless, the prognostic value of this tracer need further investigation particularly in comparison with  $^{18}\text{F}$ FDG, which is currently the strongest marker in this pathology.

In addition to the use of PET/CT, the emergence of PET/MRI could be an interesting way for exploring MM and others plasma cell dyscrasias, with the ability to image the whole body using both, PET and MRI by combining the excellent performances of these two exams, notably in high-risk patients, for initial staging, to assess treatment response and at relapse [45].

## 6. Conclusions

FDG-PET/CT is an imaging technique with a strong ability to detect medullary and extra-medullary disease at the initial diagnosis of MM with a pejorative prognostic value of several features, including probably radiomics, associated with high-risk disease. Whilst patient prognostic stratification is currently based on laboratory tests and genomic abnormalities, functional imaging like FDG-PET/CT may be an important additional tool for patient stratification, particularly for defining a high-risk disease patient group, and thus, to best adapt therapeutic management in the future.

**Funding:** 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 ArronaxPlus Equipex n° ANR-11-EQPX-0004, and by grant from INCa-DGOS-Inserm\_12558 (SIRIC ILIAD).

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

## References

1. 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](#)]
2. 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 [<sup>18</sup>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**, *35*, 2911–2918. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kyle, R.A.; Rajkumar, S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* **2009**, *23*, 3–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. 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. *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, e538–e548. [[CrossRef](#)]
5. Kumar, S.K.; Rajkumar, V.; Kyle, R.A.; van Duin, M.; Sonneveld, P.; Mateos, M.-V.; Gay, F.; Anderson, K.C. Multiple myeloma. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2017**, *3*, 17046. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Rasche, L.; Chavan, S.S.; Stephens, O.W.; Patel, P.H.; Tytarenko, R.; Ashby, C.; Bauer, M.; Stein, C.; Deshpande, S.; Wardell, C.; et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat. Commun.* **2017**, *8*. [[CrossRef](#)]
7. Rasche, L.; Angtuaco, E.J.; Alpe, T.L.; Gershner, G.H.; McDonald, J.E.; Samant, R.S.; Kumar, M.; Van Hemert, R.; Epstein, J.; Deshpande, S.; et al. The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* **2018**, *132*, 59–66. [[CrossRef](#)]
8. Bartel, T.B.; Haessler, J.; Brown, T.L.Y.; Shaughnessy, J.D.; 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](#)]
9. 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](#)]
10. Zamagni, E.; Nanni, C.; Gay, F.; Pezzi, A.; Patriarca, F.; Bellò, 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. [[CrossRef](#)]
11. Lu, Y.-Y.; Chen, J.-H.; Lin, W.-Y.; Liang, J.-A.; Wang, H.-Y.; Tsai, S.-C.; Kao, C.-H. FDG PET or PET/CT for Detecting Intramedullary and Extramedullary Lesions in Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Nucl. Med.* **2012**, *37*, 833–837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

12. Weng, W.-W.; Dong, M.-J.; Zhang, J.; Yang, J.; Xu, Q.; Zhu, Y.-J.; Liu, N.-H. A Systematic Review of MRI, Scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for Diagnosis of Multiple Myeloma Related Bone Disease—Which is Best? *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **2014**, *15*, 9879–9884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. 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](#)] [[PubMed](#)]
14. Fonti, R.; Pace, L.; Cerchione, C.; Catalano, L.; Salvatore, B.; De Luca, S.; Pane, F.; Salvatore, M.; Del Vecchio, S. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in the Prediction of Outcome of Patients With Multiple Myeloma: A Comparative Study. *Clin. Nucl. Med.* **2015**, *40*, 303–308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Fonti, R.; Salvatore, B.; Quarantelli, M.; Sirignano, C.; Segreto, S.; Petruzzello, F.; Catalano, L.; Liuzzi, R.; Rotoli, B.; Del Vecchio, S.; et al. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma. *J. Nucl. Med.* **2008**, *49*, 195–200. [[CrossRef](#)]
16. 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](#)]
17. 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 18F-FDG PET/CT as a potential prognostic predictor in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 1345–1350. [[CrossRef](#)]
18. Moreau, P.; Attal, M.; Hulin, C.; Arnulf, B.; Belhadj, K.; Benboubker, L.; Béné, M.C.; Broijl, A.; Caillon, H.; Caillot, D.; et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* **2019**, *394*, 29–38. [[CrossRef](#)]
19. Moreau, P.; Zweegman, S.; Perrot, A.; Hulin, C.; Caillot, D.; Facon, T.; Leleu, X.; Belhadj, K.; Karlin, L.; Benboubker, L.; et al. Evaluation of the Prognostic Value of Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) at Diagnosis and Follow-up in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) Patients Treated in the Phase 3 Cassiopeia Study: Results of the Cassiopet Companion Study. *Blood* **2019**, *134*, 692. [[CrossRef](#)]
20. Walker, R.C.; Brown, T.L.; Jones-Jackson, L.B.; De Blanche, L.; Bartel, T. Imaging of Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Dyscrasias. *J. Nucl. Med.* **2012**, *53*, 1091–1101. [[CrossRef](#)]
21. Abe, Y.; Narita, K.; Kobayashi, H.; Kitadate, A.; Takeuchi, M.; O'uchi, T.; Matsue, K. Medullary Abnormalities in Appendicular Skeletons Detected With <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Predict an Unfavorable Prognosis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients With High-Risk Factors. *Am. J. Roentgenol.* **2019**, *213*, 918–924. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Carlier, T.; Bailly, C. State-Of-The-Art and Recent Advances in Quantification for Therapeutic Follow-Up in Oncology Using PET. *Front. Med.* **2015**, *2*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Haznedar, R.; Aki, S.Z.; Akdemir, Ö.U.; Özkurt, Z.N.; Çeneli, Ö.; Yag'cı, M.; Sucak, G.T.; Ünlü, M. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *38*, 1046–1053. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Fonti, R.; Larobina, M.; Del Vecchio, S.; De Luca, S.; Fabbicini, R.; Catalano, L.; Pane, F.; Salvatore, M.; Pace, L. Metabolic Tumor Volume Assessed by 18F-FDG PET/CT for the Prediction of Outcome in Patients with Multiple Myeloma. *J. Nucl. Med.* **2012**, *53*, 1829–1835. [[CrossRef](#)]
25. McDonald, J.E.; Kessler, M.M.; Gardner, M.W.; Buros, A.F.; Ntambi, J.A.; Waheed, S.; van Rhee, F.; Zangari, M.; Heuck, C.J.; Petty, N.; et al. Assessment of Total Lesion Glycolysis by <sup>18</sup>F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma. *Clin. Cancer Res.* **2017**, *23*, 1981–1987. [[CrossRef](#)]
26. 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. *Ann. Hematol.* **2020**, *99*, 127–135. [[CrossRef](#)]
27. Morvan, L.; Carlier, T.; Jamet, B.; Bailly, C.; Bodet-Milin, C.; Moreau, P.; Kraeber-Bodéré, F.; Mateus, D. Leveraging RSF and PET images for prognosis of multiple myeloma at diagnosis. *Int. J. CARS* **2020**, *15*, 129–139. [[CrossRef](#)]



28. Hillengass, J.; Usmani, S.; Rajkumar, S.V.; Durie, B.G.M.; Mateos, M.-V.; Lonial, S.; Joao, C.; Anderson, K.C.; García-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](#)]
29. Siontis, B.; Kumar, S.; Dispenzieri, A.; Drake, M.T.; Lacy, M.Q.; Buadi, F.; Dingli, D.; Kapoor, P.; Gonsalves, W.; Gertz, M.A.; et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: Identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J.* **2015**, *5*, e364. [[CrossRef](#)]
30. Mouloupoulos, L.A.; Koutoulidis, V.; Hillengass, J.; Zamagni, E.; Aquerreta, J.D.; Roche, C.L.; Lentzsch, S.; Moreau, P.; Cavo, M.; Miguel, J.S.; 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*, 95. [[CrossRef](#)]
31. Salaun, P.-Y.; Gastinne, T.; Frampas, E.; Bodet-Milin, C.; Moreau, P.; Bodere-Kraeber, F. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica* **2008**, *93*, 1269–1271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Fouquet, G.; Guidez, S.; Herbaux, C.; Van de Wyngaert, Z.; Bonnet, S.; Beauvais, D.; Demarquette, H.; Adib, S.; Hivert, B.; Wemeau, M.; et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 3254–3260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Lapa, C.; Lückerrath, K.; Malzahn, U.; Samnick, S.; Einsele, H.; Buck, A.K.; Herrmann, K.; Knop, S. 18 FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget* **2014**, *5*, 7381–7391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Jamet, B.; Bailly, C.; Carlier, T.; Planche, L.; Touzeau, C.; Kraeber-Bodéré, F.; Moreau, P.; Bodet-Milin, C. Added prognostic value of FDG-PET/CT in relapsing multiple myeloma patients. *Leuk. Lymphoma* **2019**, *60*, 222–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Hovhannisyan, N.; Dhilly, M.; Fidalgo, M.; Fillesoye, F.; Guillouet, S.; Sola, B.; Barré, L. [18F]Fludarabine-PET in a murine model of multiple myeloma. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0177125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Ullah, T.R. The role of CXCR4 in multiple myeloma: Cells' journey from bone marrow to beyond. *J. Bone Oncol.* **2019**, *17*, 100253. [[CrossRef](#)]
37. Peled, A.; Klein, S.; Beider, K.; Burger, J.A.; Abraham, M. Role of CXCL12 and CXCR4 in the pathogenesis of hematological malignancies. *Cytokine* **2018**, *109*, 11–16. [[CrossRef](#)]
38. Lapa, C.; Schreder, M.; Schirbel, A.; Samnick, S.; Kortüm, K.M.; Herrmann, K.; Kropf, S.; Einsele, H.; Buck, A.K.; Wester, H.-J.; et al. [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma—Comparison to [<sup>18</sup>F]FDG and laboratory values. *Theranostics* **2017**, *7*, 205–212. [[CrossRef](#)]
39. Lapa, C.; Herrmann, K.; Schirbel, A.; Hänscheid, H.; Lückerrath, 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. Haug, A.R.; Leisser, A.; Wadsak, W.; Mitterhauser, M.; Pfaff, S.; Kropf, S.; Wester, H.-J.; Hacker, M.; Hartenbach, M.; Kiesewetter-Wiederkehr, B.; et al. Prospective non-invasive evaluation of CXCR4 expression for the diagnosis of MALT lymphoma using [<sup>68</sup>Ga]Ga-Pentixafor-PET/MRI. *Theranostics* **2019**, *9*, 3653–3658. [[CrossRef](#)]
41. Luo, Y.; Cao, X.; Pan, Q.; Li, J.; Feng, J.; Li, F. <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET/CT for Imaging of Chemokine Receptor 4 Expression in Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma: Comparison to <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.* **2019**, *60*, 1724–1729. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Ahn, S.-Y.; Kwon, S.Y.; Jung, S.-H.; Ahn, J.-S.; Yoo, S.W.; Min, J.-J.; Bom, H.-S.; Ki, S.Y.; Kim, H.-J.; Lee, J.-J.; et al. Prognostic Significance of Interim 11C-Methionine PET/CT in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* **2018**, *43*, e259–e264. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Lapa, C.; Knop, S.; Schreder, M.; Rudelius, M.; Knott, M.; Jörg, G.; Samnick, S.; Herrmann, K.; Buck, A.K.; Einsele, H.; et al. <sup>11</sup>C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: Correlation with Clinical Parameters and Bone Marrow Involvement. *Theranostics* **2016**, *6*, 254–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Morales-Lozano, M.I.; Viering, O.; Samnick, S.; Rodriguez-Otero, P.; Buck, A.K.; Marcos-Jubilar, M.; Rasche, L.; Prieto, E.; Kortüm, K.M.; San-Miguel, J.; et al. 18F-FDG and 11C-Methionine PET/CT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Comparison of Volume-Based PET Biomarkers. *Cancers* **2020**, *12*, 1042. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Shah, S.N.; Oldan, J.D. PET/MR Imaging of Multiple Myeloma. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **2017**, *25*, 351–365. [[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/>).

## CONCLUSION

L'analyse conjointe des TEP-FDG réalisées au diagnostic initial de patients atteints de MM symptomatiques traités dans le cadre de deux grandes études prospectives multicentriques européennes confirme la valeur pronostique de la TEP-FDG au diagnostic initial du MM symptomatique. Il s'agit de la première étude ayant utilisé une méthode d'harmonisation des données TEP-FDG permettant de sursoir à « l'effet pays » afin de permettre une comparaison plus robuste des données de ces deux populations et ainsi d'augmenter la puissance de nos résultats.

Si cette analyse conjointe et harmonisée des TEP-FDG initiales des 227 patients inclus confirme une nouvelle fois l'impact pronostique majeur de la présence de LEM et du bras de traitement, elle démontre pour la première fois la pertinence pronostique de la fixation osseuse maximale (incluant la  $SUV_{max}$  des LF et la  $SUV_{max}$  ostéo-médullaire) au diagnostic initial. Ces deux paramètres regroupés dans un seul paramètre nommé «  $SUV_{max}$  osseuse » reflète à la fois le métabolisme tumoral, et donc l'agressivité de la maladie, l'interaction des cellules plasmocytaires avec leur environnement au sein des niches osseuses ainsi que la probable part réactionnelle en rapport avec anémie et/ou une inflammation sous-jacentes. Ce nouveau paramètre ainsi défini, la «  $SUV_{max}$  osseuse », de par sa simplicité d'obtention sur un examen TEP-FDG et sa valeur pronostique, pourrait être associé en routine clinique aux autres biomarqueurs pronostiques disponibles en TEP-FDG (particulièrement la présence de LEM) ainsi qu'aux biomarqueurs clinico-biologiques et génétiques mais aussi probablement aux radiomics afin de définir un groupe de patient atteints d'une maladie à « haut risque » qui nécessiterait l'initiation rapide d'un traitement adapté.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* oct 2005;80(10):1371-82.
2. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 28 mai 2009;113(22):5418-22.
3. 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.* 28 mai 2009;113(22):5412-7.
4. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 21 juin 2007;356(25):2582-90.
5. Becker N. Epidemiology of Multiple Myeloma. In: Moehler T, Goldschmidt H, éditeurs. *Multiple Myeloma* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cité 10 nov 2019]. p. 25-35. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-85772-3\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-85772-3_2)
6. 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.* 1 juin 2003;101(11):4569-75.
7. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp M-J, Harousseau J-L, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood.* 15 mars 2002;99(6):2185-91.
8. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 16 juin 2016;127(24):2955-62.
9. 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* [Internet]. déc 2017 [cité 10 nov 2019];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41467-017-00296-y>
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* janv 2009;23(1):3-9.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):e538-48.
12. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* févr 2014;7(1):113-25.

13. Terpos E, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol*. 1 août 2005;16(8):1223-31.
14. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 20 nov 2010;28(33):4976-84.
15. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3412-20.
16. 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. *J Clin Oncol*. 10 sept 2015;33(26):2863-9.
17. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):2516-20.
18. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 28 août 2008;359(9):906-17.
19. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet*. mars 2006;367(9513):825-31.
20. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Shaughnessy JD, Szymonifka J, Hoering A, et al. Reiterative Survival Analyses of Total Therapy 2 for Multiple Myeloma Elucidate Follow-Up Time Dependency of Prognostic Variables and Treatment Arms. *J Clin Oncol*. 20 juin 2010;28(18):3023-7.
21. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 22 nov 2007;357(21):2133-42.
22. Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, Anaissie E, Tricot G, van Rhee F, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2. *Br J Haematol*. mars 2008;140(6):625-34.
23. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 14 mai 2015;125(20):3076-84.
24. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 9 juin 2011;117(23):6063-73.

25. 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†. *Ann Oncol.* 1 juill 2017;28(suppl\_4):iv52-61.
26. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* juill 2019;394(10192):29-38.
27. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 20 févr 2014;32(6):587-600.
28. 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. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):e328-46.
29. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* juin 2019;20(6):e302-12.
30. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *Am J Roentgenol.* août 2010;195(2):310-20.
31. Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J Nucl Med.* 1 mai 2009;50(Suppl\_1):11S-20S.
32. Pugachev A, Ruan S, Carlin S, Larson SM, Campa J, Ling CC, et al. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol.* juin 2005;62(2):545-53.
33. 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.* 7 mars 2013;121(10):1819-23.
34. Nanni C, Zamagni E, Versari A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2016;43(3):414-21.
35. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol.* févr 2014;164(3):315-28.
36. 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). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2018;45(5):712-9.

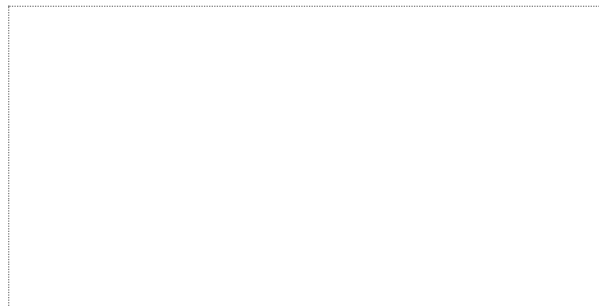
37. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of 18F-FDG PET/CT according to Deauville criteria for MRD evaluation in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients: joined analysis of two prospective randomized phase III trials. en cours de soumission.
38. Weng W-W, Dong M-J, Zhang J, Yang J, Xu Q, Zhu Y-J, et al. A Systematic Review of MRI, Scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for Diagnosis of Multiple Myeloma Related Bone Disease - Which is Best? *Asian Pac J Cancer Prev.* 18 déc 2014;15(22):9879-84.
39. Walker RC, Brown TL, Jones-Jackson LB, De Blanche L, Bartel T. Imaging of Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Dyscrasias. *J Nucl Med.* 1 juill 2012;53(7):1091-101.
40. Lu Y-Y, Chen J-H, Lin W-Y, Liang J-A, Wang H-Y, Tsai S-C, et al. FDG PET or PET/CT for Detecting Intramedullary and Extramedullary Lesions in Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* sept 2012;37(9):833-7.
41. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [ <sup>18</sup> 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.* sept 2017;35(25):2911-8.
42. 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.* 1 janv 2007;92(1):50-5.
43. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, Zweegman S, Hoekstra OS, Zijlstra JM. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: A systematic review. *Cancer.* 15 avr 2012;118(8):1971-81.
44. 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.* déc 2014;83(12):2203-23.
45. 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.* 1 févr 2008;49(2):195-200.
46. 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.* 6 juill 2017;130(1):30-4.
47. Abe Y, Ikeda S, Kitadate A, Narita K, Kobayashi H, Miura D, et al. Low hexokinase-2 expression-associated false-negative 18F-FDG PET/CT as a potential prognostic predictor in patients with multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2019;46(6):1345-50.

48. Moreau P, Zweegman S, Perrot A, Hulin C, Caillot D, Facon T, et al. Evaluation of the Prognostic Value of Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) at Diagnosis and Follow-up in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) Patients Treated in the Phase 3 Cassiopeia Study: Results of the Cassiopeia Companion Study. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement\_1):692-692.
49. 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*. 3 sept 2009;114(10):2068-76.
50. 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*. 1 déc 2011;118(23):5989-95.
51. Carlier T, Bailly C, Leforestier R, et al. Prognostic added value of PET textural features at diagnosis in multiple myeloma. *J Nucl Med* 2017;58(supplement 1):111–111.
52. Haznedar R, Akı SZ, Akdemir ÖU, Özkurt ZN, Çeneli Ö, Yağcı M, et al. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2011;38(6):1046-53.
53. Aljama MA, Sidiqi MH, Buadi FK, Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Utility and prognostic value of <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography-computed tomography scans in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. déc 2018;93(12):1518-23.
54. Jung S-H, Kwon SY, Min J-J, Bom H-S, Ahn S-Y, Jung S-Y, et al. 18F-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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2019;46(1):107-15.
55. Abe Y, Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, Takeuchi M, O'uchi T, et al. Medullary Abnormalities in Appendicular Skeletons Detected With <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Predict an Unfavorable Prognosis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients With High-Risk Factors. *Am J Roentgenol*. oct 2019;213(4):918-24.
56. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, De Luca S, Fabbicini R, Catalano L, et al. Metabolic Tumor Volume Assessed by 18F-FDG PET/CT for the Prediction of Outcome in Patients with Multiple Myeloma. *J Nucl Med*. 1 déc 2012;53(12):1829-35.
57. McDonald JE, Kessler MM, Gardner MW, Buros AF, Ntambi JA, Waheed S, et al. Assessment of Total Lesion Glycolysis by <sup>18</sup>F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2017;23(8):1981-7.
58. 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. *Ann Hematol*. janv 2020;99(1):127-35.



59. Terao T, Machida Y, Tsushima T, Miura D, Narita K, Kitadate A, et al. Pre-treatment metabolic tumour volume and total lesion glycolysis are superior to conventional positron-emission tomography/computed tomography variables for outcome prediction in patients with newly diagnosed multiple myeloma in clinical practice: MTV and TLG in MM in Clinical Practice. *Br J Haematol* [Internet]. 6 avr 2020 [cité 9 juill 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.16633>
60. 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*. janv 2020;15(1):129-39.
61. 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. *Lancet Oncol*. avr 2017;18(4):e206-17.
62. 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*. 1 oct 2015;21(19):4384-90.
63. 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  $\Delta$ SUVmax in the FDG-Avid Patients of the IMAJEM Study. *Clin Cancer Res*. 1 nov 2018;24(21):5219-24.
64. Lapa C, Lückerath K, Malzahn U, Samnick S, Einsele H, Buck AK, et al. 18 FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget*. 15 sept 2014;5(17):7381-91.
65. Jamet B, Bailly C, Carlier T, Planche L, Touzeau C, Kraeber-Bodéré F, et al. Added prognostic value of FDG-PET/CT in relapsing multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(1):222-5.
66. Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, Drake MT, Lacy MQ, Buadi F, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J*. oct 2015;5(10):e364-e364.
67. 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*. févr 2016;30(2):417-22.
68. Salaun P-Y, Gastinne T, Frampas E, Bodet-Milin C, Moreau P, Bodere-Kraeber F. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica*. 1 août 2008;93(8):1269-71.
69. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Van de Wyngaert Z, Bonnet S, Beauvais D, et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juin 2014;20(12):3254-60.

**Vu, le Président du Jury,**



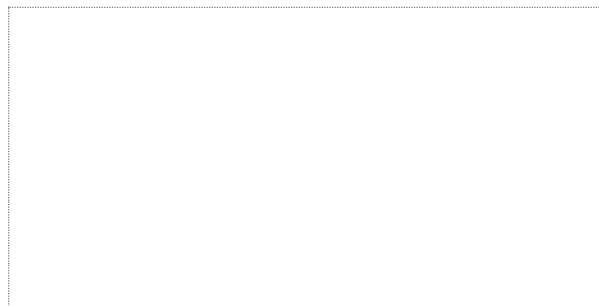
Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Professeur Caroline BODET-MILIN

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : Intérêt pronostique de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-TDM au 18FDG) au diagnostic initial du myélome multiple : analyse conjointe des études IFM/DFCI2009 et EMN02/HO95**

---

RESUME

La TEP-TDM au 18FDG est un examen très prometteur pour la stadification initiale des patients atteints de myélome multiple (MM) symptomatique. Son intérêt pronostique a été montré à plusieurs reprises dans des études prospectives multicentriques internationales. Néanmoins, même si ces études s'accordent à valider la valeur pronostique de la TEP-FDG au diagnostic initial de MM, il existe des disparités concernant les biomarqueurs pronostiques définis par chacune d'entre elle.

L'objectif de notre étude était de définir au mieux les biomarqueurs pronostiques les plus robustes extraits de l'analyse de la TEP-TDM au 18FDG au diagnostic initial de patients atteints de MM symptomatique éligibles à l'autogreffe en réalisant une analyse conjointe des TEP-TDM au 18FDG de 227 patients inclus dans deux grandes études prospectives européennes de phase III : l'étude française IFM/DFCI 2009 et l'étude italienne EMN02/HO95.

Notre étude a permis de définir un nouveau paramètre, nommé « SUV<sub>max</sub> osseuse », incluant la SUV<sub>max</sub> des lésions focales et la SUV<sub>max</sub> ostéoméduillaire, qui semble être un biomarqueur pronostique fiable, simple d'utilisation en pratique courante, et fortement corrélé à un pronostic péjoratif au diagnostic initial de MM symptomatique.

Ainsi, grâce à sa simplicité d'obtention sur un examen TEP-TDM au 18FDG et à sa valeur pronostique, la SUV<sub>max</sub> osseuse pourrait être associée en routine clinique aux autres biomarqueurs pronostiques disponibles en TEP-TDM au 18FDG (particulièrement la présence de lésions extra-médullaires) ainsi qu'aux biomarqueurs clinico-biologiques et génétiques et aussi probablement aux radiomics, afin de définir un groupe de patients atteints d'une maladie à « haut risque » qui nécessiterait l'initiation rapide d'un traitement adapté.

---

MOTS-CLES

**Hématologie ; Myélome multiple ; TEP-FDG ; Valeur pronostique ; patients à haut risque**