

Valeur pronostique des paramètres de texture TEP au diagnostic dans le myélome multiple (MM)

T. Carlier^{1,2} C. Bailly^{1,2} R. Leforestier¹ C. Touzeau³ P.
Moreau³ F. Kraeber-Bodéré^{1,2} C. Bodet-Milin^{1,2}

¹Service de Médecine Nucléaire, CHU Nantes, Nantes

²CRCINA, INSERM UMR 1232, CNRS ERL 6001, Nantes

³Service d'hématologie, CHU Nantes, Nantes

1 Rationnel**2 Objectifs****3 Matériels et méthodes**

- Étude IMAJEM (IMagerie du JEune Myèlome)
- Paramètres
- Analyse statistique

4 Résultats**5 Discussion - Conclusion**

Rationnel

- 1 Rationnel**
- 2 Objectifs
- 3 Matériels et méthodes
- 4 Résultats
- 5 Discussion - Conclusion

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma

Lancet Oncol 2014; 15: 4538-48

S Vincent Rajkumar, Maféios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giuseppe Merlini, Maria Victoria Mateos, Shaji Kumar, Jens Hillengass, Efsthios Kastiris, Paul Richardson, Ola Landgren, Bruno Paiva, Angela Dispenzieri, Brendan Weiss, Xavier LeLeu, Sergio Zweegman, Sagar Lonial, Laura Rosinol, Elena Zamagni, Sundar Jagannath, Othman Sezer, Sigurdur Y Kristinsson, Jo Coles, Saad Z Usmani, Juan José Lahuerta, Hans Erik Johnsen, Meral Beksaç, Michèle Cavo, Hartmut Goldschmidt, Evangelos Terpos, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Brian G M Durie, Jesus F San Miguel

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 μ 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 ≥ 100
 - > 1 focal lesions on MRI studies‡

- Indication de traitement \implies repose en partie sur la détection des lésions osseuses (critère "B" du CRAB)

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma

Lancet Oncol 2014; 15: 4538-48

S Vincent Rajkumar, Mafétsis A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giuseppe Merlini, Mario-Victorio Mateos, Shaji Kumar, Jens Hillengass, Efstatios Terribili, Paul Richardson, Ola Landgren, Bruno Paiva, Angela Dispenzieri, Brendan Weiss, Xavier LeLeu, Sergio Zweegman, Sagar Lonial, Laura Rosinol, Elena Zamagni, Sundar Jagannath, Orhan Sezer, Sigurdur Y Kristinsson, Jo Coers, Saad Z Usmani, Juan José Lahuerta, Hans Erik Johnsen, Meral Beksaç, Michèle Cavo, Hartmut Goldschmidt, Evangelos Terpos, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Brian G M Durie, Jesus F San Miguel

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 μ 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 ≥ 100
 - > 1 focal lesions on MRI studies‡

- Indication de traitement \implies repose en partie sur la détection des lésions osseuses (critère "B" du CRAB)
- Sensibilité de détection : TEP-FDG = IRM

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma

Lancet Oncol 2014; 15: 4538-48

S.Vincent Rajkumar, Mefistos A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giuseppe Merlini, Mario-Victorio Mateos, Shaji Kumar, Jens Hillengass, Efstatios Kastritis, Paul Richardson, Ola Landgren, Bruno Paiva, Angela Dispenzieri, Brendan Weiss, Xavier LeLeu, Sergio Zweegman, Sagar Lonial, Laura Rosinol, Elena Zamagni, Sundar Jagannath, Orlan Sezer, Sigurdur Y Kristinsson, Jo Coens, Saad Z Usmani, Juan José Lahuerta, Hans Erik Johansen, Meral Beksaç, Michèle Cavo, Hartmut Goldschmidt, Evangelos Terpos, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Brian G M Durie, Jesus F San Miguel

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 μ 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 abnormal markers of malignancy:
 - Clonal bone marrow plasma cell percentage* $\geq 60\%$
 - Involved/uninvolved serum free light chain ratio ≥ 100
 - > 1 focal lesions on MRI studies‡

- Indication de traitement \implies repose en partie sur la détection des lésions osseuses (critère "B" du CRAB)
- Sensibilité de détection : TEP-FDG = IRM
- Potentielle valeur pronostique selon les études (Bartel et al, Blood 2009 ; Zamagni et al, Blood 2011)

Objectifs

- 1 Rationnel
- 2 Objectifs**
- 3 Matériels et méthodes
- 4 Résultats
- 5 Discussion - Conclusion

Objectifs

- 1 Étudier la valeur pronostique des métriques de texture intratumorale pour des patients atteints de MM en comparaison des données cliniques et TEP conventionnelles (visuel et quantitatif) sur la survie sans progression (PFS)

Objectifs

- 1 Étudier la valeur pronostique des métriques de texture intra-tumorale pour des patients atteints de MM en comparaison des données cliniques et TEP conventionnelles (visuel et quantitatif) sur la survie sans progression (PFS)
- 2 Étudier l'impact de la méthode de normalisation pour le calcul de la texture intra-tumorale

Matériels et méthodes

1 Rationnel

2 Objectifs

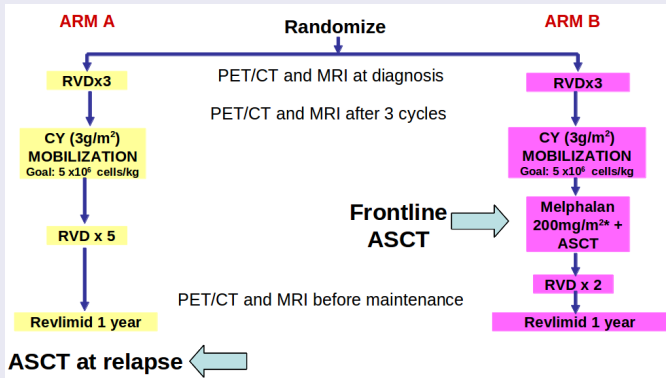
3 Matériels et méthodes

- Étude IMAJEM (IMagerie du JEune Myèlome)
- Paramètres
- Analyse statistique

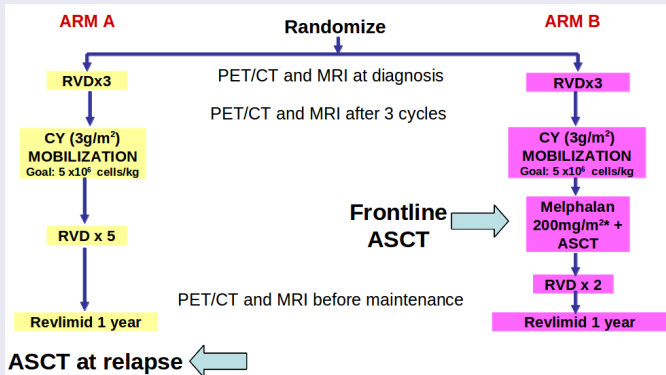
4 Résultats

5 Discussion - Conclusion

IMAJEM



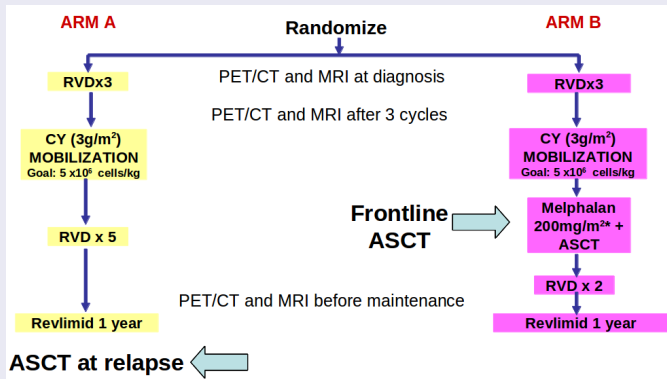
IMAJEM



Patients

- Étude multicentrique incluant 22 centres en France

IMAJEM



Patients

- Étude multicentrique incluant 22 centres en France
- 134 patients inclus

Paramètres analysés

Quatre catégories considérées pour limiter l'amplification des erreurs de type I (Desseroit et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016)

- 1 Paramètres cliniques : age, sexe, calcémie, score ISS et cytogénétique

Paramètres analysés

Quatre catégories considérées pour limiter l'amplification des erreurs de type I (Desseroit et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016)

- 1 Paramètres cliniques : age, sexe, calcémie, score ISS et cytogénétique
- 2 Paramètres TEP visuels : présence de maladie extra-médullaire (EMD) + nombre de lésions focales (FL)

Paramètres analysés

Quatre catégories considérées pour limiter l'amplification des erreurs de type I (Desseroit et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016)

- 1 Paramètres cliniques : age, sexe, calcémie, score ISS et cytogénétique
- 2 Paramètres TEP visuels : présence de maladie extra-médullaire (EMD) + nombre de lésions focales (FL)
- 3 Paramètres TEP quantitatifs "conventionnels" sur la FL la plus intense : SUV_{max} + volume métabolique (MTV) + TLG et SUV_{max} médullaire

Paramètres analysés

Quatre catégories considérées pour limiter l'amplification des erreurs de type I (Desseroit et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016)

- 1 Paramètres cliniques : age, sexe, calcémie, score ISS et cytogénétique
- 2 Paramètres TEP visuels : présence de maladie extra-médullaire (EMD) + nombre de lésions focales (FL)
- 3 Paramètres TEP quantitatifs "conventionnels" sur la FL la plus intense : SUV_{max} + volume métabolique (MTV) + TLG et SUV_{max} médullaire
- 4 Paramètres de texture intra-tumorale sur la FL la plus intense : 7 paramètres choisis parmi les plus robustes dans un contexte multicentrique (Bailly et al, PLoS ONE 2016)

Paramètres quantitatifs

- Segmentation : 40% de la SUV_{max}

Paramètres quantitatifs

- Segmentation : 40% de la SUV_{max}
- Texture intra-tumorale

Paramètres quantitatifs

- Segmentation : 40% de la SUV_{max}
- Texture intra-tumorale
 - Taille minimale : 64 voxels (Orlhac et al, J Nucl Med 2014)

Paramètres quantitatifs

- Segmentation : 40% de la SUV_{max}
- Texture intra-tumorale
 - Taille minimale : 64 voxels (Orlhac et al, J Nucl Med 2014)
 - Matrice GLCM : **Homogeneity**, **Entropy** et **Dissimilarity** (une seule matrice pour les 13 directions avec 1 voxel de déplacement) direction)

Paramètres quantitatifs

- Segmentation : 40% de la SUV_{max}
- Texture intra-tumorale
 - Taille minimale : 64 voxels (Orlhac et al, J Nucl Med 2014)
 - Matrice GLCM : [Homogeneity](#), [Entropy](#) et [Dissimilarity](#) (une seule matrice pour les 13 directions avec 1 voxel de déplacement) direction)
 - Matrice GLRLM : High Grey-level Run Emphasis ([HGRE](#))

Paramètres quantitatifs

- Segmentation : 40% de la SUV_{max}
- Texture intra-tumorale
 - Taille minimale : 64 voxels (Orlhac et al, J Nucl Med 2014)
 - Matrice GLCM : **Homogeneity**, **Entropy** et **Dissimilarity** (une seule matrice pour les 13 directions avec 1 voxel de déplacement) direction)
 - Matrice GLRLM : High Grey-level Run Emphasis (**HGRE**)
 - Matrice GLSZM : Zone Length Non Uniformity (**ZLNU**), Short Zone High Grey-level Emphasis (**SZHGE**) et Zone Percentage (**ZP**)

Paramètres quantitatifs (suite)

- Texture intra-tumorale
 - Normalisation des images avant calcul des matrices
 - ① Normalisation relative

$$R_r(x) = N \times \left(\frac{SUV(x) - SUV_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}} \right)$$

avec $N = 64$ valeurs discrètes

Paramètres quantitatifs (suite)

- Texture intra-tumorale
 - Normalisation des images avant calcul des matrices

- 1 Normalisation relative

$$R_r(x) = N \times \left(\frac{SUV(x) - SUV_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}} \right)$$

avec $N = 64$ valeurs discrètes

- 2 Normalisation absolue

$$R_a(x) = \frac{SUV(x)}{B}$$

avec $B = 0,3$

Paramètres quantitatifs (suite)

- Texture intra-tumorale
 - Normalisation des images avant calcul des matrices

- 1 Normalisation relative

$$R_r(x) = N \times \left(\frac{SUV(x) - SUV_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}} \right)$$

avec $N = 64$ valeurs discrètes

- 2 Normalisation absolue

$$R_a(x) = \frac{SUV(x)}{B}$$

avec $B = 0,3$

- 3 Normalisation par égalisation d'histogramme

$$R_h(x) = \frac{N-1}{n_{vox}} \sum_i h(i)$$

avec $N = 64$ valeurs discrètes

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact
- Seuils déterminés par la méthode de sélection de classement maximal (Lausen et al, Biometrics 1992)

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact
- Seuils déterminés par la méthode de sélection de classement maximal (Lausen et al, Biometrics 1992)
- Choix des paramètres dans chaque catégorie basé sur :

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact
- Seuils déterminés par la méthode de sélection de classement maximal (Lausen et al, Biometrics 1992)
- Choix des paramètres dans chaque catégorie basé sur :
 - 1 La valeur p associée au HR

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact
- Seuils déterminés par la méthode de sélection de classement maximal (Lausen et al, Biometrics 1992)
- Choix des paramètres dans chaque catégorie basé sur :
 - 1 La valeur p associée au HR
 - 2 L'indépendance des paramètres entre eux (test de Spearman)

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact
- Seuils déterminés par la méthode de sélection de classement maximal (Lausen et al, Biometrics 1992)
- Choix des paramètres dans chaque catégorie basé sur :
 - 1 La valeur p associée au HR
 - 2 L'indépendance des paramètres entre eux (test de Spearman)
- Correction pour tests multiples par la méthode SGoF binomiale (Carvajal-Rodriguez et al, BMC Bioinformatics 2009)

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact
- Seuils déterminés par la méthode de sélection de classement maximal (Lausen et al, Biometrics 1992)
- Choix des paramètres dans chaque catégorie basé sur :
 - 1 La valeur p associée au HR
 - 2 L'indépendance des paramètres entre eux (test de Spearman)
- Correction pour tests multiples par la méthode SGoF binomiale (Carvajal-Rodriguez et al, BMC Bioinformatics 2009)
- Création d'un modèle combinant un paramètre de texture intratumorale avec un paramètre extrait de l'une des trois autres catégories

Analyse statistique

- Extraction des paramètres pronostiques pour la PFS dans chacune des 4 catégories par Kaplan-Meier et test log-rank exact
- Seuils déterminés par la méthode de sélection de classement maximal (Lausen et al, Biometrics 1992)
- Choix des paramètres dans chaque catégorie basé sur :
 - 1 La valeur p associée au HR
 - 2 L'indépendance des paramètres entre eux (test de Spearman)
- Correction pour tests multiples par la méthode SGoF binomiale (Carvajal-Rodriguez et al, BMC Bioinformatics 2009)
- Création d'un modèle combinant un paramètre de texture intratumorale avec un paramètre extrait de l'une des trois autres catégories
- Analyse réalisée avec R 3.2.5

Résultats

- 1 Rationnel
- 2 Objectifs
- 3 Matériels et méthodes
- 4 Résultats**
- 5 Discussion - Conclusion

Patients

- 122 patients (91%) avec TEP positive au diagnostic

Patients

- 122 patients (91%) avec TEP positive au diagnostic
- 62 patients avec FL retenus pour le calcul de texture intra-tumorale (pas de différence démographique ou clinique par rapport à la population totale)

Patients

- 122 patients (91%) avec TEP positive au diagnostic
- 62 patients avec FL retenus pour le calcul de texture intra-tumorale (pas de différence démographique ou clinique par rapport à la population totale)

Patients

- 122 patients (91%) avec TEP positive au diagnostic
- 62 patients avec FL retenus pour le calcul de texture intra-tumorale (pas de différence démographique ou clinique par rapport à la population totale)

Facteur pronostique au diagnostic

- **EMD** ($p = 0,031$; HR=3,7)

Patients

- 122 patients (91%) avec TEP positive au diagnostic
- 62 patients avec FL retenus pour le calcul de texture intra-tumorale (pas de différence démographique ou clinique par rapport à la population totale)

Facteur pronostique au diagnostic

- **EMD** ($p = 0,031$; HR=3,7)
- **Entropy** (GLCM) avec normalisation relative ($p = 0,031$; HR=6,1)

Patients

- 122 patients (91%) avec TEP positive au diagnostic
- 62 patients avec FL retenus pour le calcul de texture intra-tumorale (pas de différence démographique ou clinique par rapport à la population totale)

Facteur pronostique au diagnostic

- **EMD** ($p = 0,031$; HR=3,7)
- **Entropy** (GLCM) avec normalisation relative ($p = 0,031$; HR=6,1)
- **ZLNU** avec normalisation relative ($p = 0,032$; HR=3,0)

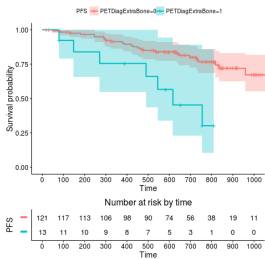
Patients

- 122 patients (91%) avec TEP positive au diagnostic
- 62 patients avec FL retenus pour le calcul de texture intra-tumorale (pas de différence démographique ou clinique par rapport à la population totale)

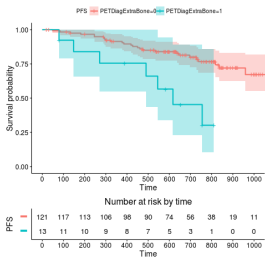
Facteur pronostique au diagnostic

- **EMD** ($p = 0,031$; HR=3,7)
- **Entropy** (GLCM) avec normalisation relative ($p = 0,031$; HR=6,1)
- **ZLNU** avec normalisation relative ($p = 0,032$; HR=3,0)
- Pas de paramètre clinique ou biologique significatif

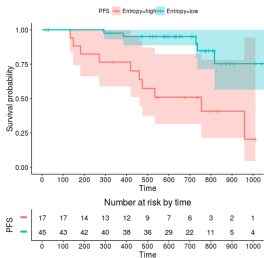
EMD



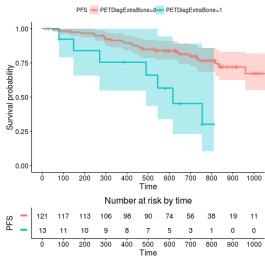
EMD



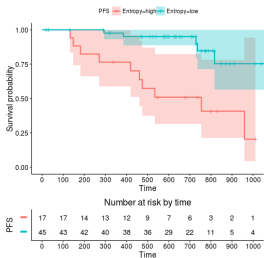
Entropy



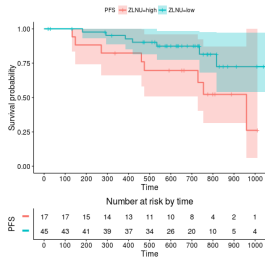
EMD



Entropy



ZLNU



Création d'un modèle pronostique

- Rationnel

Création d'un modèle pronostique

- Rationnel

- ① Présence de maladie extra-médullaire (EMD) → mauvais pronostic

Création d'un modèle pronostique

- Rationnel

- 1 Présence de maladie extra-médullaire (EMD) → mauvais pronostic
- 2 Entropy et ZLNU fortement corrélés ($r > 0,7$)

Création d'un modèle pronostique

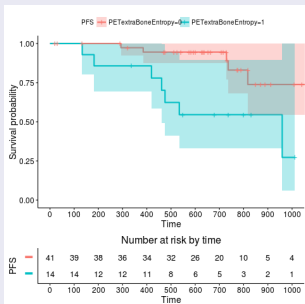
- Rationnel
 - 1 Présence de maladie extra-médullaire (EMD) → mauvais pronostic
 - 2 Entropy et ZLNU fortement corrélés ($r > 0,7$)
- Sélection des patients sans EMD combinés avec l'Entropy

Création d'un modèle pronostique

- Rationnel
 - ① Présence de maladie extra-médullaire (EMD) → mauvais pronostic
 - ② Entropy et ZLNU fortement corrélés ($r > 0,7$)
- Sélection des patients sans EMD combinés avec l'Entropy
- Modèle pronostique prometteur ($p = 0,005$; HR=4,4)

Création d'un modèle pronostique

- Rationnel
 - 1 Présence de maladie extra-médullaire (EMD) → mauvais pronostic
 - 2 Entropy et ZLNU fortement corrélés ($r > 0,7$)
- Sélection des patients sans EMD combinés avec l'Entropy
- Modèle pronostique prometteur ($p = 0,005$; HR=4,4)



Discussion - Conclusion

- 1 Rationnel
- 2 Objectifs
- 3 Matériels et méthodes
- 4 Résultats
- 5 Discussion - Conclusion**

Discussion - conclusion

- Entropy : facteur pronostique indépendant

Discussion - conclusion

- **Entropy** : facteur pronostique indépendant
- Parmi les 3 méthodes de normalisation, seule la méthode relative (R_r) renseigne sur la valeur pronostique

Discussion - conclusion

- **Entropy** : facteur pronostique indépendant
- Parmi les 3 méthodes de normalisation, seule la méthode relative (R_r) renseigne sur la valeur pronostique
- L'**Entropy** peut aider à mieux classer les patients sans EMD

Discussion - conclusion

- **Entropy** : facteur pronostique indépendant
- Parmi les 3 méthodes de normalisation, seule la méthode relative (R_r) renseigne sur la valeur pronostique
- L'**Entropy** peut aider à mieux classer les patients sans EMD
- Les paramètres déjà rapportés (nombre de FL ou SUV_{max} FL) ne prédisent pas la PFS (probablement dû à un traitement par chimiothérapie différent)

Merci !



© didier @ <http://www.windsurfbreizh22.com>