



HAL
open science

**Exploration de l'intérêt de la TEP au
[68Ga]Ga-PentixaFor pour le bilan d'extension initial
des patients atteints de myélomes multiples
symptomatiques en première ligne thérapeutique ou en
première rechute en comparaison au 18F-FDG**

Alexis Mouton

► **To cite this version:**

Alexis Mouton. Exploration de l'intérêt de la TEP au [68Ga]Ga-PentixaFor pour le bilan d'extension initial des patients atteints de myélomes multiples symptomatiques en première ligne thérapeutique ou en première rechute en comparaison au 18F-FDG. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04398074

HAL Id: dumas-04398074

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04398074v1>

Submitted on 16 Jan 2024

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

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

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.



UNIVERSITÉ DE NANTES

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de médecine nucléaire)

par

Monsieur Alexis Mouton

Né le 27/04/1996 à Rennes (35)

Présentée et soutenue publiquement le 16/10/2023

Exploration de l'intérêt de la TEP au [68Ga]Ga-PentixaFor pour le bilan d'extension initial des patients atteints de myélomes multiples symptomatiques en première ligne thérapeutique ou en première rechute en comparaison au 18F-FDG.

Président : Madame le Professeur Françoise Bodéré

Directeur de thèse : Madame le Professeur Caroline Milin

Table des matières :

Liste des abréviations.....	3
1. Résumé.....	4
2. Introduction.....	4
3. Matériel et méthode.....	7
3.2. Sujet et Protocole de l'étude.....	7
3.3. Synthèse du 68Ga-Pentixafor.....	7
3.4. L'imagerie TEP	8
3.5. Analyse des images.....	8
3.6. Analyse statistique.....	9
4. Résultats.....	9
4.1. Paramètres clinico-biologiques.....	9
4.2. Paramètre d'imagerie TEP.....	10
4.2.1. Résultats de l'analyse par patient.....	10
4.2.1.1. Taux de détection de la maladie par patient et par type de lésion selon les 2 traceurs.....	10
4.2.1.2. Comparaison des résultats obtenus avec chaque traceur selon une analyse par patient et par type de lésion.....	11
4.2.2. Résultats de l'analyse par lésion.....	11
4.2.2.1. Taux de détection et analyse semi-quantitative des ROM.....	11
4.2.2.2. Taux de détection et analyse semi-quantitative des lésions fondamentales : LF, LPM et LEM.....	12
4.3. Corrélation des paramètres d'imagerie avec les données clinico-biologiques.....	14
5. Discussion.....	14
6. Conclusion.....	19
Références bibliographiques.....	20
Tableaux.....	24
Figures.....	28

Liste des abréviations :

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

CRAB : Hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses

CSH : cellule souche hématopoïétique

CXCR4 : Récepteur de chimiokine de type 4

FDG : Fluorodésoxyglucose

IMWG : Groupe de travail international sur le myélome

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISS: International staging system

ISS-R: International staging system revised

LEM : Lésion extra-médullaire

LF : Lésion focale

LPM : Lésion para-médullaire

MM : Myélome multiple

MRD : Maladie résiduelle minimale

ROM : Renforcement ostéo-médullaire diffus

SUV : Standardized uptake value

TBR: Tumor background ratio

TDM: Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émissions de positons

1. RESUME :

Introduction : La TEP/FDG, examen de référence pour le bilan initial et l'évaluation thérapeutique du myélome multiple (MM) présente néanmoins certaines limites laissant place au développement de nouveaux radiopharmaceutiques. Le récepteur CXCR4 étant surexprimé dans le MM, nous conduisons une étude clinique prospective de phase II évaluant la pertinence de la TEP/PentixaFor en comparaison avec la TEP/FDG pour le bilan initial des patients MM symptomatiques en première ligne ou en première rechute.

Matériels et méthodes : Vingt MM symptomatiques selon les critères de l'IMWG sur les 45 patients prévus à terme dans cette étude ont été inclus. Les TEP corps entier ont été acquises 60 minutes après l'injection de 100 à 200MBq de 68GaPentixaFor et de 3MBq/kg de 18F/FDG. Les TEP ont été interprétées en aveugle par des médecins nucléaires spécialistes du MM. Une lésion focale (LF) était définie comme un foyer osseux se dégageant du bruit de fond (BDF) local et présent sur au moins deux coupes consécutives. Le renforcement ostéo-médullaire (ROM) était défini par une fixation dans le squelette axial et appendiculaire supérieure à la captation hépatique. La maladie paramédullaire (LPM) et la maladie extra-médullaire (LEM) étaient définies comme une infiltration des tissus mous, respectivement avec et sans atteinte osseuse contiguë. La SUVmax et le rapport SUVmax/BDF médiastinal (TBR) étaient calculés pour les ROM, LF, LPM et LEM.

Résultats : A partir des résultats préliminaires de 20 patients, en considérant les 4 types de lésions du MM en imagerie TEP (le ROM, les LF, les PMD et les EMD), la TEP/Pentixafor était positive dans 80% des cas contre 70% pour la TEP/FDG. L'association des 2 types d'imagerie visualisait des lésions chez 18/20 patients. La TEP/Pentixafor caractérisait l'envahissement ostéo-médullaire chez 15/20 patients contre 6/20 pour le FDG ($p = 0.01$) et, selon une analyse par lésion, la TEP/Pentixafor visualisait plus de lésions que le FDG (>137 vs >47 , $p = 0.001$) avec un contraste significativement meilleur. Il n'existait pas de corrélation significative entre les paramètres semi-quantitatifs (SUVmax et TBR) du bruit de fond ostéomédullaire et des LF/LPM/LEM et les paramètres clinico-biologiques.

Conclusion :

Les résultats préliminaires de cette étude prospective confirment la pertinence potentielle de la TEP/Pentixafor, par rapport à la TEP/FDG pour le diagnostic initial ou de première rechute du MM symptomatique. Sur les 20 premiers patients inclus, la TEP/Pentixafor caractérisait mieux l'infiltration ostéo-médullaire, visualisait plus de lésions avec un meilleur contraste que le FDG. La suite de l'étude nous permettra de confirmer ces résultats mais également de définir la valeur pronostique de la positivité de l'expression du CXCR4, d'une discordance des fixations FDG/Pentixafor et de définir l'intérêt de l'imagerie au Pentixafor pour l'évaluation thérapeutique des MM.

MOTS-CLES : Myélome multiple ; TEP/TDM 68Ga-Pentixafor ; TEP/TDM 18F-FDG ; CXCR4

2. Introduction :

Le myélome multiple représente environ 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des pathologies hématologiques. Un myélome multiple symptomatique est défini par la présence d'un critère CRAB (anémie, hypercalcémie, lésions osseuses et insuffisance rénale) avec l'ajout de 3 biomarqueurs supplémentaires depuis 2014 par l'IMWG (plasmocytose médullaire ≥ 60 % ; ratio chaînes légères libres impliquées/chaînes légères libres non impliquées ≥ 100 dans le sang ; plus de 1 lésion focale ≥ 5 mm en IRM) ; si la maladie atteint ce stade, elle nécessite un traitement. La prise en charge thérapeutique s'est améliorée ces dernières années en lien avec l'arrivée de nouveaux médicaments et d'options thérapeutiques standardisées efficaces. Cependant, le myélome multiple reste une maladie incurable et l'histoire naturelle de la maladie est marquée par d'inévitables rechutes. Si le traitement est aujourd'hui standardisé, cette pathologie possède une importante hétérogénéité inter et intra-tumorale qui peut conduire à appliquer des stratégies thérapeutiques personnalisées pour chaque patient. (1-3)

L'examen dont l'intérêt est démontré en médecine nucléaire pour le myélome multiple est la tomographie par émissions de positons utilisant le [18F]fluoro-désoxyglucose (TEP/FDG). Elle est utilisée pour le bilan initial et l'évaluation thérapeutique. En plus des bonnes performances diagnostiques pour la détection des lésions osseuses, plusieurs paramètres extraits de la TEP/FDG (la SUVmax, les lésions para ou extramédullaire ou encore la négativité de l'examen) sont des facteurs pronostiques indépendants pour la survie (4-5). Dans le cadre de l'évaluation thérapeutique, la TEP/FDG est considérée comme l'examen de référence parce qu'elle est réalisable précocement et dispose d'une bonne spécificité. C'est un bon outil complémentaire de la cytométrie en flux pour la détection de maladie résiduelle (MRD) avant le traitement de maintenance. (6-8)

Cependant, le FDG, traceur du métabolisme glucidique n'est pas un traceur spécifique. Les cellules de l'inflammation sont également avides en FDG et peuvent engendrer des faux positifs. De plus, l'avidité de la tumeur pour le glucose est variable : les pathologies agressives associées à une croissance rapide sont bien visualisées, par contre les lésions indolentes souvent observées dans les niches osseuses du myélome multiple consomment moins du glucose et sont plus difficiles à détecter. Une récente étude sur 227 patients au diagnostic initial du myélome multiple rapportait un taux de 11% de TEP/FDG négative associé avec une expression basse du gène codant l'enzyme hexokinase 2 qui catalyse la première étape de la glycolyse. (9)

Le développement de la médecine nucléaire offre de nouvelles perspectives pour l'imagerie du myélome multiple pour pallier les limitations du FDG. Parmi les différentes voies métaboliques existantes, le peptide CXCR4 est un récepteur de chimiokines physiologiquement exprimé dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les progéniteurs. Il agit par l'intermédiaire de son ligand CXCL12 sécrété par les cellules stromales pour réguler divers processus physiologiques et notamment la nidation des CSH dans le microenvironnement moelle osseuse. L'axe CXCR4/CXCL12 joue un rôle dans la prolifération, la dissémination et la chimiorésistance dans le myélome multiple. Il affecte la mobilisation des cellules myélomateuses et leurs sorties de la moelle osseuse ce qui entraîne une invasion d'organe à distance. Une expression aberrante du CXCR4 dans le myélome multiple entraîne la dérégulation de voies de signalisations cellulaires associées avec l'ostéoclastogénèse et la croissance tumorale. Il est également observé que la persistance de maladie résiduelle est liée à l'expression élevée du CXCR4 sur les clones plasmocytaires chimio-résistants. Une meilleure compréhension des voies de signalisation médiées par CXCR4 et de son rôle dans le myélome multiple pourrait être intéressante pour identifier les patients à haut risque avec d'éventuelles implications thérapeutiques. (10-12)

Récemment, un nouveau traceur radio-marqué a été développé pour l'imagerie TEP par la société Pentixapharm. Il s'agit du [68Ga]Ga-Pentixafor, un ligand du CXCR4. Des études pilotes ont été réalisées dans le myélome multiple et plusieurs autres pathologies hématologiques ou oncologiques (13-14). Dans une étude pilote par Lapa et al., la TEP/Pentixafor détectait une expression du CXCR4 chez 23/35 patients atteints d'un myélome multiple et permettait de visualiser des lésions méconnues chez 21% des patients. En comparaison avec la TEP/FDG comme examen de référence, la TEP/Pentixafor présentait une sensibilité égale ou supérieure pour détecter les lésions myélomateuses dans 63% des cas. Toutefois, 16% des patients négatifs avec le Pentixafor avaient une maladie active sur la TEP/FDG (15). Les particularités biologiques permettant de discriminer les profils CXCR4+/FDG- ou CXCR4-/FDG+ n'avaient pas été explorées dans cette étude. Les premières données rapportaient néanmoins une tendance à ce que l'expression du CXCR4 soit de mauvais pronostic. (16-17)

Le but de notre étude est de confirmer la pertinence de l'imagerie TEP au [68Ga]Ga-Pentixafor (TEP/Pentixafor), en comparaison avec la TEP/FDG, pour le bilan initial des patients porteurs d'un myélome multiple symptomatique en première ligne ou en première rechute.

3. Matériel et méthode :

3.1 Sujet et protocole de l'étude :

L'étude visait à inclure 45 patients porteurs d'un myélome multiple symptomatique selon les critères IMWG au bilan initial ou en première rechute. Les patients ont été inclus dans l'étude au CHU de Nantes depuis septembre 2021. Les éléments cliniques et biologiques ont été recueillis pour chaque patient. Les données biologiques recueillies étaient le taux l'hémoglobine, la fonction rénale, la calcémie, les paramètres hématologiques (pic monoclonal, le dosage des chaînes légères, la plasmocytose médullaire, les anomalies cytogénétiques, l'expression du CXCR4). Pour chaque patient, les scores ISS et R-ISS ont été calculés. Les TEP/FDG et TEP/Pentixafor ont été effectuées au bilan initial de la maladie pour chaque patient dans un intervalle de moins de deux semaines. Les TEP/FDG et TEP/Pentixafor ont également été réalisées pour le bilan d'évaluation thérapeutique après 6 cycles de chimiothérapie ou 100 jours après greffe de cellule souche selon le traitement choisi. Les traitements contre le myélome multiple étaient administrés selon les recommandations internationales. (18-20).

Le protocole de l'étude est résumé dans la figure 1.

3.2 Synthèse du ⁶⁸Ga-Pentixafor:

Le radio-pharmaceutique exploré dans cette étude était le pentixafor, un ligand du CXCR4, marqué avec du ⁶⁸Ga. Pour rappel, le [⁶⁸Ga] Ga est un radionucléide à demi-vie courte (T_{1/2} de 68 minutes) émetteur de positons qui est obtenu par élution du générateur [⁶⁸Ge]Ge/[⁶⁸Ga]Ga. Ce générateur devait être conforme à la monographie 2464 de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) et détenir une AMM européenne (GalliaPharm : DK/H/2294/001 ; Galli Ad : DK/H/2690/001/DC). PentixaFor était fourni sous forme de substance médicamenteuse pure de qualité GMP dans des flacons contenant 250 µg d'API fourni par PentixaPharm GmbH en Allemagne. Le procédé de radiomarquage [⁶⁸Ga] Ga de la substance API PentixaFor a été établi selon Mueller et al. (2012), Schulz et al. (2013) et Petrik et al. (2011) en utilisant un dispositif de synthèse automatisé basé sur une cassette jetable pour le radiomarquage des peptides conjugués à un chélateur par Eckert et Ziegler AG (Berlin, Allemagne) selon le processus suivant résumé : élution du générateur [⁶⁸Ga]Ga par une solution d'HCl, concentration de l'éluat dans une cartouche SCX, seconde élution avec une solution de NaCl, radiomarquage thermique du Pentixafor avec un tampon d'acétate,

purification chromatographique par cartouche SPE-C18 avec un éluant d'éthanol et un diluant de NaCl 0.9%, filtration stérile, analyse qualité et libération du produit. (21-23)

3.3 Imagerie TEP :

Les TEP/Pentixafor et TEP/FDG devaient être réalisées avant le début du traitement du myélome multiple avec au moins 24 heures d'intervalle et au maximum 2 semaines entre les deux examens. La corticothérapie notamment la dexaméthasone devait être interrompue au moins 12 heures avant la réalisation des examens, si possible médicalement. L'acquisition des TEP/TDM se faisait en corps entier les bras le long du corps en respiration spontanée, 60 minutes après l'injection de 100 à 200 Mbq de [68GA]Pentixafor ou de 3Mbq/Kg de [18F]-FDG. Les images TEP étaient reconstruites selon les paramètres d'acquisition suivants : voltage de 120 kv, intensité adaptative, pas de 1, reconstruction millimétrique. Les images étaient acquises en mode 3D, temps variable par pas. Les reconstructions étaient identiques pour les TEP/FDG et Pentixafor. Les données cliniques (fréquence cardiaque, saturation en oxygène et pression artérielle) étaient recueillies après l'injection du radio-traceur, avant et à la fin de l'acquisition des images.

3.4 Analyse des images :

Les images TEP ont été relues par deux médecins spécialistes en médecine nucléaire expérimentés en hématologie. Les 4 lésions du myélome multiple en TEP étaient recherchées :

- Le renforcement ostéo-médullaire (ROM) diffus défini comme une fixation squelettique axial et/ou appendiculaire plus intense que la fixation hépatique en FDG et que le bruit de fond local en pentixafor ;
- La lésion focale (LF) définie comme un foyer osseux supérieur à 5 mm plus intense que le bruit de fond environnant et présent sur au moins deux coupes consécutives ;
- Les lésions para/extramédullaire (LPM et LEM) définies comme une extension au tissu mou respectivement avec ou sans attente osseuse de contiguïté.

Les mesures semi-quantitatives suivantes étaient recueillies pour chacune des lésions :

- La SUVmax mesurée par une région d'intérêt centrée sur la lésion la plus intense pour les LF, LPM et LEM et sur le corps vertébral des vertèbres L4 ou L5 pour le ROM,
- Le ratio tumeur bruit de fond (TBR) défini comme le ratio entre la SUVmax lésionnelle et la SUVmax du médiastin pour les lésions les plus intenses.

Les méthodes de référence pouvant être utilisées pour confirmer la positivité d'une lésion positive en Pentixafor étaient l'examen histologique, le suivi thérapeutique et la réalisation d'une imagerie complémentaire par TDM ou IRM.

Chaque patient était classé comme positif ou non selon la présence de l'une des 4 lésions fondamentales.

Hormis pour le ROM, le nombre de lésion de chaque type était décompté de 0 à 10 et > 10 par région en considérant 9 régions pour les LF et LPM (crâne, rachis sternum/omoplate/clavicules, côtes, bassin, membre supérieur droit, membre supérieur gauche, membre inférieur droit, membre inférieur gauche et 7 régions pour les LEM (ganglions, foie, muscle, rate, peau, plèvre, autre).

3.5 Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée avec BiostaTGV. Les statistiques descriptives comme la médiane, la moyenne, l'étendue ont été utilisées pour les données clinico-biologiques et les mesures semi-quantitatives recueillies. Une P-value < 0,05 était considérée comme significative. La comparaison des médianes a été effectuée selon Wilcoxon-Mann-Whitney. La contingence a été effectuée selon le test exact de Fisher et enfin, les tests de corrélation ont été réalisés selon Pearson et Spearman respectivement pour les variables quantitatives et qualitatives ordinales.

4. Résultats :

4.1 Paramètres clinico-biologiques :

Vingt-deux patients ont été inclus (10 hommes et 12 femmes, âge médian 77,5 ans [63-86 ans]) et 20 ont été analysés à ce stade de l'étude. Deux patients sont sortis de l'étude avant la réalisation des images devant la découverte d'une hépatite B active pour l'un et d'un carcinome pulmonaire pour le second.

L'ensemble des données clinico-biologiques est résumé dans le tableau 1

Parmi les 20 patients, 17 étaient en première ligne, dont 4 sur des critères SLIM. Trois patients étaient en première rechute. Neuf patients avaient des MM à IgG, 5 à IgA, 4 à chaînes légères et 2 des plasmocytomes multifocaux.

Le score ISS était calculé à 1 pour 10 patients, à 7 pour 2 patients et à 3 pour 3 patients. Le score R-ISS était calculé seulement pour 13/20 patients en raison de l'absence des données

cytogénétiques pour les 7 autres : 2 patients avaient un score ISS-R à 1, 9 patients à 2 et 2 patients à 3

La plasmocytose médullaire médiane recueillie pour 17 patients était de 15.5 % avec des valeurs allant de 11 à 36.5 %. A noter un plasmocytome multi-focal avec plasmocytose à 1%.

Les données cytogénétiques étaient disponibles pour 12 patients dont un seul avec une translocation (4 ; 14) à haut risque.

L'expression du CXCR4 des plasmocytes médullaires recueillie sur le myélogramme était disponible pour 6 patients.

Tous les patients avaient bénéficié d'une TEP/FDG et une TEP/Pentixafor pour le bilan initial de la maladie et seulement 15 avaient bénéficié des 2 examens dans le cadre de l'évaluation thérapeutique. A ce stade de l'étude les données de suivi n'ont été utilisées qu'en guise d'étalon de vérité pour valider les lésions visualisées sur le bilan initial.

Un cas d'hypertension artérielle transitoire a été déclaré au décours de l'injection du Pentixafor. Cette hypertension était plus vraisemblablement en lien avec le stress de l'examen qu'avec un effet pharmacodynamique du Pentixafor. Aucun autre effet indésirable n'a été signalé.

4.2 Paramètre d'imagerie TEP

4.2.1 Résultats de l'analyse par patient

4.2.1.1 Taux de détection de la maladie par patient et par type de lésion selon les 2 traceurs

Sur les 20 patients de l'étude, 16 patients étaient positifs (80%) en TEP/Pentixafor et 14 positifs (70%) en TEP/FDG. Deux patients étaient négatifs selon les deux modalités, soit 10% de la population.

Selon nos critères d'évaluation, le ROM était considéré comme pathologique chez 15/20 patients (75%) avec le Pentixafor versus 6/20 soit 30% des patients avec le FDG ($p = 0.01$).

La TEP/Pentixafor et la TEP/FDG visualisaient des lésions focales chez 7 patients.

La TEP/ Pentixafor visualisait des lésions para-médullaires chez 3 patients (soit 15%) et la TEP/FDG chez 4 patients (20%).

La TEP/Pentixafor mettait en évidence des LEM chez 3 patients (soit 15%) et la TEP/FDG chez 1/20 patients (5%).

Le tableau 2 résume les taux de détection par traceur et par type de lésion selon une analyse par patient.

4.2.1.2 Comparaison des résultats obtenus avec chaque traceur selon une analyse par patient et par type de lésion

Dix-huit patients étaient positifs selon l'une ou l'autre des modalités ou les 2 : 6/18 patients étaient positifs selon une seule des 2 modalités, dont 2/8 seulement en TEP/FDG et 4/8 seulement en TEP/Pentixafor.

Douze patients étaient positifs avec les 2 modalités : 2 étaient superposables avec la TEP/FDG et la TEP/Pentixafor. Parmi les 10 autres, la TEP/Pentixafor retrouvait plus de lésions de natures différentes pour 9 patients et le FDG pour un patient.

Au total, la TEP/Pentixafor détectait plus de types de lésions pour 12 patients (60%), le même nombre pour 3 patients (15%) et moins que la TEP/FDG pour 2 patients (10%). La distribution était différente pour le patient 17.

Le tableau 3 résume les résultats de l'analyse par patient en fonction de chaque traceur ainsi que, en cas de positivité, le(s) type(s) de lésions visualisées avec chaque traceur

4.2.2 Résultats de l'analyse par lésion

4.2.2.1 Taux de détection et analyse semi-quantitative des ROM

Quinze patients étaient positifs avec la TEP/Pentixafor versus 6 avec la TEP/FDG. La figure 2 montre l'exemple du patient 5 qui présentait un ROM diffus positif en TEP/Pentixafor et négatif en TEP/FDG.

La valeur médiane de SUVmax ostéomédullaire pour les 15 patients positifs en Pentixafor était calculée à 6.2 [3.7-10.3] versus 5.25 [4.8-9.9] pour les 6 patients positifs avec le FDG ($p = 0.31$). La valeur médiane du contraste de la fixation ostéo-médullaire estimée par le TBRmax pour les 15 patients positifs en Pentixafor était de 1.9 [1.3-3.7] versus 2.2 [1.4-3.8] pour les 6 patients positifs avec le FDG ($p = 0.58$).

Le tableau 4 rapporte les paramètres de l'analyse semi-quantitative pour le ROM selon les 2 traceurs.

4.2.2.2 Taux de détection et analyse semi-quantitative des lésions fondamentales : LF, LPM et LEM

En considérant l'ensemble des lésions fondamentales, la TEP/Pentixafor permettait de détecter > 137 lésions versus > 47 pour la TEP/FDG ($p = 0.001$). Le nombre total de lésions retrouvées sur les deux modalités d'examens était > 143.

Le tableau 5 résume les résultats de l'analyse par traceur et par lésion selon chaque lésion fondamentale.

La SUVmax médiane et le TBR des lésions les plus intenses étaient plus élevés avec le Pentixafor qu'avec le FDG mesurés respectivement à 13.7 [4.3-65.9] versus 4.7 [4.1-15.6] ($p = 0.003$) pour la SUVmax et 4.8 [1.3-18.3] versus 2 [1.2-8.2] ($p=0.01$) pour le TBR.

Les figures 3 et 4 illustrent la fixation plus intense et le meilleur contraste des lésions retrouvées avec la TEP/Pentixafor en comparaison à la TEP/FDG.

- **Lésions focales (LF) :**

Considérant seulement les LF, la TEP/Pentixafor visualisait >83 lésions versus 19 avec le FDG ($p = 0.01$).

Le tableau 6 récapitule les LF des différents patients. Huit patients présentaient des LF selon l'une ou l'autre des modalités. La TEP/Pentixafor et la TEP/FDG visualisaient des LF chez 7/8 patients respectivement. Deux patients présentaient des lésions visualisées par l'un ou l'autre des traceurs : le patient 13, une lésion focale positive en FDG et négative en Pentixafor et le patient 19, 2 lésions positives en Pentixafor et négatives en FDG.

Parmi les 6 autres patients, la TEP Pentixafor et la TEP/FDG étaient concordantes avec une lésion unique détectée pour le patient 22 et plusieurs lésions pour les 5 autres patients.

La SUVmax médiane des LF les plus intenses était plus élevée avec le Pentixafor qu'avec le FDG mesurées respectivement à 13.9 [5.1-37.6] versus 4.5 [4.1-4.9] ($p = 0.002$).

Le TBR médian des LF les plus intenses était plus élevé avec le Pentixafor qu'avec le FDG mesurés respectivement à 5.1 [2-10.4] et 1.9 [1.2-2.1] ($p = 0.004$).

La figure 5 montre l'exemple du patient n°7 qui présentait de multiples LF plus nombreuses et plus intenses sur la TEP/Pentixafor par rapport à la TEP/FDG.

- **Lésions para-médullaires (LPM):**

Au total, la TEP/Pentixafor visualisait >49 LPM (dont 47 sur le patient 3) avec le Pentixafor versus >26 avec le FDG (dont 21 sur le patient 3) ($p = 0.03$).

Le tableau 7 résume les lésions para médullaires des différents patients ainsi que les données de l'analyse semi-quantitative.

Quatre patients présentaient des LPM selon les 2 traceurs : les lésions étaient visualisées par le Pentixafor chez 3/4 patients et par le FDG chez les 4 patients.

Le Pentixafor visualisait plus de LPM pour le patient 3. Une lésion était positive en FDG et négative en Pentixafor pour le patient 17 et 2 lésions positives en FDG et négatives en Pentixafor pour le patient 13.

La SUVmax et le TBR médians des lésions les plus intenses tendaient à être plus élevés avec le Pentixafor qu'avec le FDG mesurés respectivement à 57 [4.3-65.9] versus 8.8 [5.1-15.3] pour les SUVmax et 15.8 [1.3-18.3] versus 2.6 [1.5-8.2] pour le TBR sans différence significative compte tenu du faible effectif ($p = 0.62$).

La figure 6 montre l'exemple du patient 2 qui présentait une LPM unique du sternum sur les deux modalités d'examen.

- **Lésions extra-médullaires (LEM) :**

La TEP/Pentixafor mettait en évidence des LEM chez 3/20 patients (15%) dont 2 patients qui présentaient chacun 2 lésions ganglionnaires rétro-péritonéales pour l'un et 2 lésions du hile hépatique pour l'autre, non visualisées avec le FDG. A l'inverse, la TEP/FDG était positive pour un patient montrant 2 lésions ganglionnaires rétro-péritonéales non visualisées avec le Pentixafor. ($p = 0.45$)

Le tableau 8 résume les lésions extra-médullaires des différents patients ainsi que les données de l'analyse semi-quantitative.

Sous réserve de faibles effectifs, la SUVmax des LEM les plus intenses tendait à être plus élevée avec le Pentixafor qu'avec le FDG mesurées respectivement à 8 [12-5,9] versus 5.5.

Le TBR n'était pas différent entre les 2 traceurs mesurée à 2.6 [1.9-3.6] avec le Pentixafor versus 2.9 pour le FDG.

4.3 Corrélation des paramètres d'imagerie avec les données clinico-biologiques.

Il n'existait pas de corrélation significative entre les paramètres semi-quantitatifs (SUVmax et TBR) du bruit de fond ostéomédullaire des TEP/Pentixafor et la plasmocytose (P : 0.69 ; p : -0.1063), le taux d'hémoglobine (P :0.82 ; p : 0.052), l'expression du CXCR4 sur le myélogramme (P : 0.45 ; p : -0.3805) et les scores ISS (P :0.17 ; r : 0.3188) et ISS-R (P :0.8 ; r : 0.0742).

Il n'existait pas de corrélation significative entre les paramètres semi-quantitatifs (SUVmax et TBR) des lésions fondamentales retrouvées sur la TEP/Pentixafor et la plasmocytose médullaire (P : 0.59 ; p : -0.1922), le taux d'hémoglobine (P :0.59 ; p : 0.1905) et les scores ISS (P :0.35; r : 0.3303) et ISS-R (P :0.3; r : 0.5071).

5. Discussion

Les résultats préliminaires de cette étude prospective, incluant une population de patients homogène, confirment la pertinence potentielle du radio-pharmaceutique [68Ga]Pentixafor pour l'exploration non-invasive par TEP/TDM de l'expression du récepteur de la chimiokine de type 4 (CXCR4) chez des patients porteurs de myélomes multiples symptomatiques en 1^{ère} ligne ou en 1^{ère} rechute.

En considérant les 4 types de lésions du MM en imagerie TEP (le ROM, les LF, les PMD et les EMD), la TEP/Pentixafor était positive dans 80% des cas contre 70% pour la TEP/FDG. L'association des 2 types d'imagerie visualisait des lésions chez 18/20 patients et seulement 2 patients (10%) étaient considérés négatifs. La TEP/Pentixafor caractérisait l'envahissement ostéo-médullaire chez 15/20 patients contre 6/20 pour le FDG ($p = 0.01$) et, selon une analyse par lésion, la TEP/Pentixafor visualisait plus de lésions que le FDG (>137 vs >47 , $p = 0.001$) avec un contraste significativement meilleur.

Cette supériorité de détection des lésions avec le Pentixafor a également été décrite dans les 3 études déjà publiées, dont 2 chez des patients en 1^{ère} ligne de MM. Les premiers travaux sur le sujet ont été rapportés par Lapa et al. en 2017 dans une population hétérogène de 35 patients porteurs de MM en rechute (15). La TEP/Pentixafor était positive chez 23/35 patients (65.7%) et visualisait, pour les 19 patients qui avaient bénéficié d'une comparaison avec le FDG, plus de lésions que le FDG pour 4/19 patients (21.1%) alors que la TEP/FDG retrouvait plus de lésions chez 7/19 patients (36.8%). Ces premiers résultats, qui démontraient pour la première fois la faisabilité de cette nouvelle modalité d'imagerie pour le bilan des MM étaient

néanmoins un peu moins favorables que les nôtres en termes de nombre de lésions supplémentaires détectées par le Pentixafor. Si nos patients étaient en première ligne pour la grande majorité d'entre eux, l'équipe de Wutzburg avait inclus des patients réfractaires ou en rechute pour la plupart multi-traités. Comme démontré par Bogelein et al., certains traitements peuvent influencer sur l'expression du CXCR4 (24). Le traitement au bortézomib a ainsi été associé à une réduction de l'expression du CXCR4, tandis que la dexaméthasone et la doxorubicine à une augmentation significative son expression. Cette différence de recrutement et le caractère multi-traités des patients inclus dans l'étude allemande pourraient ainsi potentiellement expliquer les discordances de résultats entre nos deux séries.

En 2020, l'équipe chinoise de Li, démontrait, dans une étude prospective portant sur 30 patients en première ligne, que la TEP/Pentixafor présentait un taux de positivité significativement plus élevé que la TEP/FDG (25). Le taux de ROM positif était également plus élevé qu'avec le FDG évalué à 88.2 contre 29.4%, ($p = 0.002$) et la détectabilité des lésions focales de la moelle osseuse avec le Pentixafor supérieure ou au moins égale à celle du ^{18}F -FDG chez 10 patients sur 13 (77%), tandis que la TEP/FDG détectait plus de lésions focales que le ^{68}Ga -Pentixafor chez seulement 3 patients sur 13. Les 17 autres patients ne présentaient pas de lésions focales. Enfin en 2022, Shekhawat et al., rapportait dans une étude prospective visant à comparer les 2 traceurs que la TEP/ Pentixafor était supérieure ou égale à la TEP/FDG pour la détection des lésions de MM chez 32/34 (94.0%) patients en première ligne (26).

Comme également montré dans notre étude, le contraste des lésions évalué par le TBR était significativement meilleur avec le ^{68}Ga -Pentixafor dans les études allemande et indienne (15 et 26).

Les résultats sont plus discordants en terme des corrélations des données clinico-biologiques avec les paramètres d'imagerie. Pour Lapa, la positivité de la TEP /Pentixafor était indépendante de tous les paramètres de laboratoire, y compris la LDH, l'albumine, la créatinine, la β 2-microglobuline sérique, le niveau des chaînes légères sériques libres, ainsi que du profil de risque cytogénétique et le type de myélome (15). Pour Li, les valeurs de TBR, de SUVmax et SUVmean du ROM étaient positivement corrélées avec le stade et la β 2-microglobuline sérique, les chaînes légères libres sériques et urinaires de 24 heures ($p < 0.05$) (25). Pour Shekhawat et al., il existait également une corrélation entre le TBR du CXCR4 et la plasmocytose médullaire (26). Dans une étude portant sur 10 patients suivis pour des myélomes indolents, Zhou et al démontraient également l'existence d'une corrélation entre la

plasmocytose médullaire et les valeurs de SUV moyennes et le TBR L2-L4 suggérant un intérêt potentiel de la TEP/Pentixafor pour diagnostiquer précocement le passage vers une forme symptomatique de MM requérant un traitement (27).

Nous ne retrouvons, à ce stade du recrutement de l'étude, aucune de ces corrélations, notamment entre le contraste évalué par le TBR et la plasmocytose médullaire. Et de façon plus innovante car non réalisé dans les autres études, nous ne retrouvons, à ce stade du recrutement, pas de corrélation entre SUVmax/TBR et l'expression du CXCR4 sur le myélogramme (sous réserve du faible effectif de patients ayant bénéficié de cette analyse).

Malgré ces données discordantes sur la corrélation entre les données semi-quantitative et la plasmocytose médullaire, notre étude ainsi que celle de Pan et al, suggèrent la pertinence de la TEP/Pentixafor pour l'évaluation du ROM, avec une implication potentielle à plusieurs niveaux (25). Une association TEP/FDG et TEP/Pentixafor pourrait permettre de diminuer le nombre de patients négatifs en TEP (10 à 20% des patients avec le FDG selon les séries) et de disposer ainsi d'un critère objectif pour l'évaluation thérapeutique. Et, comme suggéré par Zhou et al, cette meilleure détection de la maladie ostéomédullaire pourrait également être pertinente pour le suivi des myélomes indolents afin notamment de définir des critères d'imagerie objectifs pour arrêter la surveillance et débiter la prise en charge thérapeutique (27).

Toutefois, si le bruit de fond hépatique (Deauville 4) a été validé de façon prospective comme seuil de positivité des lésions pour le FDG, nous avons défini le bruit de fond local comme seuil « arbitraire » pour la positivité du ROM avec le Pentixafor (28). Un travail de standardisation devra être effectué pour définir si ce seuil est pertinent ou s'il convient d'en choisir un autre, plus adapté à la distribution physiologique de ce nouveau radiopharmaceutique.

Si Bao et al. décrivait, en 2013, que l'expression du CXCR4 était un facteur de bon pronostic dans le MM, les études publiées par Wester puis Lapa et Kuyumcu rapportaient une valeur pronostique péjorative de l'expression du CXCR4 par les cellules myélomateuses et donc de la positivité des TEP au Pentixafor (15, 29-31). L'expression du CXCR4 révélée par la fixation en imagerie TEP pourrait ainsi permettre d'évaluer de façon indirecte l'agressivité de la maladie au travers de la migration plasmocytaire et la formation de niches sur le squelette ou au niveau extra-médullaire. Le suivi à long terme des patients inclus nous permettra de répondre à cette question. De la même façon que démontré avec le FDG pour lequel les SUVmax élevées des lésions focales et l'existence de lésions para ou extramédullaires sont des facteurs de mauvais

pronostic (32-33), il conviendra également d'évaluer la pertinence pronostique des données semi-quantitatives sur la TEP/Pentixafor ainsi que la valeur pronostique potentielle des discordances entre les 2 traceurs.

Concernant les LEM, les différentes publications étaient discordantes émettant d'une part l'hypothèse d'une capacité diagnostique réduite de la TEP/Pentixafor pour le ciblage de la maladie extramédullaire en raison du rôle du CXCR4 dans le homing cellulaire et d'une expression réduite en dehors de la moelle osseuse (34). De façon contradictoire, une autre publication évoquait un possible rôle du CXCR4 dans la transition d'un tissu épithélial vers un tissu mésenchymateux qui favoriserait la dissémination de la maladie (35). Dans notre étude, seulement 4 patients (20% de la population) étaient porteurs de maladie extra-médullaire au diagnostic. Pour 3 de ces 4 patients, les 5 LEM étaient uniquement positives en TEP/Pentixafor et pour le 4^{ème} (patient en première rechute), les 2 LEM étaient uniquement positives avec le FDG. Les discordances entre les 2 traceurs permettaient d'émettre encore une fois l'hypothèse de modes de dissémination extra-médullaires différents et/ou de changement d'expression du CXCR4 après un traitement spécifique du myélome.

Les résultats présentés dans cette thèse sont préliminaires avec plusieurs limites. Seulement 22/45 patients ont été inclus et 20 traités au moment de l'analyse. Compte tenu de la compétition qui existe en France entre les différentes études cliniques et l'impossibilité des patients à participer simultanément à une étude d'imagerie et une étude clinique, les patients inclus pour le moment étaient ceux qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion dans les protocoles thérapeutiques. Il s'agissait donc d'une population de sujets relativement âgés avec des profils de maladie et de survie différents des sujets plus jeunes. La fin du recrutement de l'étude IFM MIDAS devrait nous permettre, dans les semaines à venir, de modifier notre profil de recrutement et d'inclure des sujets plus jeunes.

De plus, si 15/20 patients ont déjà bénéficié de leur TEP d'évaluation thérapeutique à ce stade de l'analyse, les résultats de ces examens ont seulement été utilisés pour « valider » certaines lésions telles que défini par le Gold Standard, mais nous n'avons pas traité le sujet de l'évaluation thérapeutique proprement dit.

Enfin, le recul dont nous disposons est encore insuffisant pour répondre aux interrogations pronostiques que génèrent les données décrites précédemment : valeur pronostique d'une TEP/Pentixafor positive, d'une discordance pentixafor/FDG, des données semi-quantitatives, du nombre de lésions.

Malgré ces limites, ces résultats préliminaires nous confirment que l'imagerie double traceur pourrait fournir des informations supplémentaires sur l'hétérogénéité intra-tumorale du MM. Dans notre étude, l'association des 2 techniques permettait de visualiser des lésions chez 18/20 patients soit seulement 10% de patients négatifs. L'enregistrement simultané de 2 TEP/TDM, avec l'injection quasi-simultanée de deux traceurs, pourrait permettre d'optimiser la précision des 2 examens et de s'affranchir des changements physiologiques qui pourraient survenir dans l'intervalle de réalisation des deux examens. Ce projet d'imagerie double-traceur avec injection simultanée des 2 radio-pharmaceutiques constitue d'ailleurs un des enjeux du projet PRECIZE du SIRIC-Iliad 2.

Par ailleurs, le laboratoire Pentixapharm dispose d'une molécule thérapeutique appelée le Pentixather qui présente des caractéristiques de ciblage *in vivo* du CXCR4 satisfaisantes et un profil pharmacocinétique approprié, conduisant à une absorption et une rétention tumorales élevées et donc à des doses de rayonnement élevées au tissu tumoral (36). Le Pentixather peut être aisément radiomarké avec le Lutétium 177 et l'Yttrium 90. Le couple Pentixafor/Pentixather est un potentiel modèle théranostique applicable dans différentes hémopathies dont dans le myélome multiple. Une première étude, par Lapa et al., avait utilisé le Pentixather marqué avec l'yttrium 90 ou avec le lutétium 177 chez 3 patients ayant reçu de multiples lignes de traitement et présentant des manifestations intra et extramédullaires étendues du MM (37). Un patient était en réponse partielle après le traitement, le second patient 2 était décédé d'une septicémie 3 semaines après le traitement et le 3^{ème} patient en réponse métabolique complète après le pentixather était néanmoins décédé 3 mois plus tard d'une progression de la maladie. Dans une seconde étude, Maurer et al., rapportait les résultats et la faisabilité du traitement par Pentixather chez 22 patients porteurs d'hémopathies dont 10 MM (38). Un total de 25 traitements par Pentixather avait été administrés chez les 22 patients inclus avec des activités injectés allant de 7,6 à 23,5 GBq de ¹⁷⁷Lu-Pentixather (6 traitements) ou de 2,4 à 8,4 GBq de ⁹⁰Y-Pentixather (19 traitements). Tous les patients inclus avaient présenté des effets indésirables hématologiques en lien avec l'expression du CXCR4 dans les niches hématopoïétiques médullaires et l'envahissement ostéo-médullaire par la pathologie hématologique. Il s'agissait principalement de cytopénies de grade 3 ou 4. Malgré le profil de toxicité, cette analyse rétrospective démontrait clairement la faisabilité du traitement par Pentixather chez les patients porteurs d'hémopathies en rechute. Néanmoins, en raison des toxicités hématologiques sévères, les auteurs recommandaient que ce traitement soit seulement envisagé dans le cadre d'un

conditionnement à la greffe de moelle, en association avec les schémas thérapeutiques de conditionnement conventionnels.

Par ailleurs, l'utilité du Pentixafor peut aller au-delà du myélome multiple et ses capacités diagnostiques ont été explorées dans d'autres pathologies hématologiques et tumeurs solides. Une étude, par Mayerhofer et al, explorait l'utilité du Pentixafor en comparaison au FDG dans une petite cohorte de 22 patients avec des lymphomes à cellules du manteau (39). Elle retrouvait un meilleur taux de détection, plus 25% de lésions individualisables et un meilleur contraste. Une seconde application potentielle du Pentixafor est l'exploration des lymphomes cérébraux primitifs dont l'exploration avec la TEP/FDG est actuellement gênée par la fixation cérébrale physiologique. Deux études, Herbaus et Starzer, avec de faibles populations respectivement 11 et 7 patients, en comparaison à l'IRM encéphalique, retrouvaient un excellent contraste par rapport au parenchyme cérébral adjacent et une concordance excellente avec l'IRM pour la délimitation du volume tumorale (40-41). De plus, l'intensité de fixation du pentixafor était prédictive de la réponse thérapeutique observée sur l'IRM.

6. Conclusion

En conclusion, les résultats préliminaires de cette étude prospective confirment la pertinence potentielle de la TEP/Pentixafor, par rapport à la TEP/FDG pour le diagnostic initial ou de première rechute du MM symptomatique. Sur les 20 premiers patients inclus, la TEP/Pentixafor caractérisait mieux l'infiltration ostéo-médullaire, visualisait plus de lésions avec un meilleur contraste que le FDG. La suite de l'étude nous permettra de confirmer ces résultats mais également de définir la valeur pronostique de la positivité de l'expression du CXCR4, d'une discordance des fixations FDG/Pentixafor et de définir l'intérêt de l'imagerie au Pentixafor pour l'évaluation thérapeutique des MM.

Références bibliographiques:

1. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324–39.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* (2014) 15:538–48.
3. Andrew J.Cowan,MD;Damian J.Green,MD;MaryKwok,MD;et al,Diagnosis and Management of Multiple Myeloma A Review; *MDJAMA.*2022;327(5):464-477.
4. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD, Jr, van Rhee F, Anaissie E, et al.. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma.*Blood.*(2009)114:2068–76. 10.1182/blood-2009-03-213280
5. 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.* 2012 Sep 13;120:234.
6. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the international myeloma working group. *Lancet Oncol.* (2017) 18:e206–17.
7. Dammacco F, Rubini G, Ferrari C, Vacca A, Racanelli V, et al. 18F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders. *Clin Exp Med.* (2015) 15:1–18.
8. Jamet B, Bailly C, Carlier T, Touzeau C, Nanni C, Zamagni E, et al. Interest of Pet Imaging in Multiple Myeloma. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:69.
9. 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.* 06 2017;130(1):30-4.
10. Ullah TR. The role of CXCR4 in multiple myeloma: Cells' journey from bone marrow to beyond. *J Bone Oncol.* août 2019;17:100253.
11. Domanska UM, Kruizinga RC, Nagengast WB, Timmer-Bosscha H, Huls G, de Vries EGE, et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide. *Eur J Cancer.* janv 2013;49(1):219-30.
12. Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood.* 1 mars 2006;107(5):1761-7.
13. Albano D, Dondi F, Bertagna F, Treglia G. The Role of [⁶⁸Ga]Ga-Pentixafor PET/CT or PET/MRI in Lymphoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022 Aug 5;14(15):3814. doi: 10.3390/cancers14153814.
14. Buck AK, Haug A, Dreher N, Lambertini A, Higuchi T, Lapa C, Weich A, Pomper MG, Wester HJ, Zehnder A, Schirbel A, Samnick S, Hacker M, Pichler V, Hahner S, Fassnacht M, Einsele H, Serfling S, Werner RA. Imaging of C-X-C Motif Chemokine Receptor 4 Expression in 690 Patients with Solid or Hematologic Neoplasms using ⁶⁸Ga-PentixaFor PET. *J Nucl Med.* 2022 Mar 3:jnumed.121.263693. doi: 10.2967/jnumed.121.263693.

15. Lapa C, Schreder M, Schirbel A, Samnick S, Kortüm KM, Herrmann K, et al. [68Ga]PentixaFor-PET/CT for imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma - Comparison to [18F]FDG and laboratory values. *Theranostics*. 2017;7(1):205-12.
16. Demmer O, Gourni E, Schumacher U, Kessler H, Wester H-J. PET imaging of CXCR4 receptors in cancer by a new optimized ligand. *ChemMedChem*. 4 oct 2011;6(10):1789-91.
17. Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, Schottelius M, Eiber M, Lückerath K, et al. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med*. avr 2015;7(4):477-87.
18. 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*. 27 avr 2017;
19. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benkoubekr 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. *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.
20. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2104-2115.
21. Mueller D, Klette I, Baum RP, Gottschaldt M, Schultz MK, Breeman WAP. Simplified NaCl based (68)Ga concentration and labeling procedure for rapid synthesis of (68)Ga radiopharmaceuticals in high radiochemical purity. *Bioconjug Chem*. 15 août 2012;23(8):1712-7.
22. Schultz MK, Mueller D, Baum RP, Leonard Watkins G, Breeman WAP. A new automated NaCl based robust method for routine production of gallium-68 labeled peptides. *Appl Radiat Isot*. juin 2013;76:46-54.
23. Petrik M, Knetsch PA, Knopp R, Imperato G, Ocak M, von Guggenberg E, et al. Radiolabelling of peptides for PET, SPECT and therapeutic applications using a fully automated disposable cassette system. *Nucl Med Commun*. Oct 2011;32(10):887-95.
24. Anna Bögelein, Antje Stolzenburg, Patrick Eiring, Katharina Lückerath, Umair Munawar, Rudolf Werner, Andreas Schirbel, Samuel Samnick, Klaus Martin Kortüm, Markus Sauer, Constantin Lapa & Andreas K. Buck. CXCR4 expression of multiple myeloma as a dynamic process: influence of therapeutic agents. *LEUKEMIA & LYMPHOMA 2022, VOL. 63, NO. 10, 2393–2402*
25. Pan Q, Cao X, Luo Y, Li J, Feng J, Li F. Chemokine receptor-4 targeted PET/CT with ⁶⁸Ga-Pentixafor in assessment of newly diagnosed multiple myeloma: comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar;47(3):537-546.
26. Shekhawat AS, Singh B, Malhotra P, Watts A, Basher R, Kaur H, Hooda M, Radotra BD. Imaging CXCR4 receptors expression for staging multiple myeloma by using ⁶⁸Ga-

Pentixafor PET/CT: comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT. *Br J Radiol.* 2022 Aug 1;95(1136):20211272.

27. Zhou X, Dierks A, Kertels O, Kircher M, Schirbel A, Samnick S, Buck AK, Knorz S, Böckle D, Scheller L, Messerschmidt J, Barakat M, Kortüm KM, Rasche L, Einsele H, Lapa C. ¹⁸F-FDG, ¹¹C-Methionine, and ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT in Patients with Smoldering Multiple Myeloma: Imaging Pattern and Clinical Features. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 18;12(8):2333. doi: 10.3390/cancers12082333.
28. Nanni C, Versari A, Chauvie S, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPETUs): final results. IMPETUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:712–719
29. Bao L, Lai Y, Liu Y, Qin Y, Zhao X, Lu X, et al. CXCR4 is a good survival prognostic indicator in multiple myeloma patients. *Leuk Res.* 2013;37(9):1083–8
30. Hans Jürgen Wester,^{1,✉} Ulrich Keller,² Margret Schottelius,¹ Ambros Beer,^{3,#} Kathrin Philipp-Abbrederis,² Frauke Hoffmann,¹ Jakub Šimeček,^{1,*} Carlos Gerngross,³ Michael Lassmann,⁴ Ken Herrmann,⁴ Natalia Pellegata,⁵ Martina Rudelius,⁶ Horst Kessler,^{7,8} and Markus Schwaiger³ Disclosing the CXCR4 Expression in Lymphoproliferative Diseases by Targeted Molecular Imaging Theranostics. 2015; 5(6): 618–630.
31. Serkan Kuyumcu, Emine Goknur Isik, Tarik Onur Tiryaki, Duygu Has-Simsek, Yasemin Sanli, Fikret Buyukkaya, Zeynep Gözde Özkan, Sevgi Kalayoglu-Besisik, Seher Nilgun Unal. Prognostic significance of ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT in multiple myeloma recurrence: a comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT and laboratory results *Ann Nucl Med.* 2021 Oct;35(10):1147-1156. doi: 10.1007/s12149-021-01652-1.
32. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [¹⁸F]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.
33. Kraeber-Bodere F, Zweegman S, Perrot A, et al. Prognostic value of positron emission tomography/computed tomography in transplant eligible newly diagnosed multiple myeloma patients from CASSIOPEIA: the CASSIOPET study. *Haematologica.* 2023;108:621–626.
34. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, Leleu X, Singha UK, Pitsillides CM, et al. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood* 2007;109:2708-2717.
35. Roccaro AM, Mishima Y, Sacco A, Moschetta M, Tai YT, Shi J, et al. CXCR4 Regulates Extra-Medullary Myeloma through Epithelial-Mesenchymal-Transition-like Transcriptional Activation. *Cell Rep* 2015;12:622-635.
36. Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A, Hoffmann F, Beykan S, Hänscheid H, Schirbel A, Buck AK, Kropf S, Schwaiger M, Keller U, Lassmann M, Wester HJ. Theranostics.

[¹⁷⁷Lu]pentixather: Comprehensive Preclinical Characterization of a First CXCR4-directed Endoradiotherapeutic Agent. 2017 Jun 11;7(9):2350-2362

37. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, Osl T, Poschenrieder A, Hänscheid H, Lückerath K, Schreder M, Bluemel C, Knott M, Keller U, Schirbel A, Samnick S, Lassmann M, Kropf S, Buck AK, Einsele H, Wester HJ, Knop S. First-in-Human Experience of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-Labeled Pentixather in Advanced-Stage Multiple Myeloma with Extensive Intra- and Extramedullary Disease. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):248-51. doi:
38. Sabine Maurer, Peter Herhaus, Romina Lippenmeyer, Heribert Hänscheid, Malte Kircher, Andreas Schirbel, H. Carlo Maurer, Andreas K. Buck, Hans-Jürgen Wester, Hermann Einsele, Götz-Ulrich Grigoleit, Ulrich Keller, and Constantin Lapa Side Effects of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with Pentixather Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Nucl Med.* 2019 Oct; 60(10): 1399–1405.
39. Mayerhoefer ME, Raderer M, Lamm W, Pichler V, Pfaff S, Weber M, Kiesewetter B, Hacker M, Kazianka L, Staber PB, Wester HJ, Rohrbeck J, Simonitsch-Klupp I, Haug A. CXCR4 PET imaging of mantle cell lymphoma using [⁶⁸Ga]Pentixafor: comparison with [¹⁸F]FDG-PET. *Theranostics.* 2021 Jan 1;11(2):567-578
40. Herhaus P, Lipkova J, Lammer F, Yakushev I, Vag T, Slotta-Huspenina J, Habringer S, Lapa C, Pukrop T, Hellwig D, Wiestler B, Buck AK, Deckert M, Wester HJ, Bassermann F, Schwaiger M, Weber W, Menze B, Keller U. CXCR4-Targeted PET Imaging of Central Nervous System B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med.* 2020 Dec;61(12):1765-1771.
41. Starzer AM, Berghoff AS, Traub-Weidinger T, Haug AR, Widhalm G, Hacker M, Rausch I, Preusser M, Mayerhoefer ME. Assessment of Central Nervous System Lymphoma Based on CXCR4 Expression In Vivo Using ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/MRI. *Clin Nucl Med.* 2021 Jan;46(1):16-20.

Tableaux :

Tableau 1a/Données clinico-biologiques des patients inclus.

Patients	Age	Sexe	Diagnostic	ISS stage	ISS-R stage	Type	Plasmocytose	Cytogénétique HR
1	86	H	initial	2	NA	IgG Kappa	18.5	NA
2	78	H	Initial	1	3	MCL Kappa	15.5	Non
3	75	H	Initial	3	NA	Plasmocytome IgA	1	NA
4	78	H	1 ^{ère} Rechute	2	2	IgG Kappa	22	Non
5	78	F	Initial	1	1	IgA Kappa	23	Non
6	78	H	Initial	2	2	IgG Kappa	36.5	Non
7	68	F	1 ^{ère} Rechute	2	2	MCL lambda	NA	Non
9	82	F	Initial	1	2	IgA Kappa	32.5	Non
10	77	F	Initial	1	2	IgA Kappa	16.5	NA
12	74	F	Initial	2	2	IgG lambda	12	Non
13	78	F	Initial	1	NA	MCL lambda	15	NA
14	80	F	Initial (SLIM)	2	2	IgA lambda	15.5	Non
15	86	F	Initial (SLIM)	1	2	IgG kappa	11	Non
16	63	H	Initial (SLIM)	3	NA	MCL lambda	NA	NA
17	64	F	1 ^{ère} rechute	1	NA	Plasmocytome IgG	NA	NA
18	75	F	Initial	3	3	IgG kappa	15	Non
19	76	H	Initial	1	NA	IgG lambda	20.1	NA
20	72	F	Initial	1	1	IgG lambda	15	Non
21	80	H	Initial	2	NA	IgA kappa	13.5	NA
22	68	F	Initial (SLIM)	1	2	IgG lambda	23	Oui : T(4 ;14)

Tableau 1b/ Données clinico-biologiques (suite)

Patients	DF G	Hb	calcémie	Lésions osseuses	Critères CRAB	B2-micro	albumine	Expression CXCR4 en TPM
1	51	8,8	2,28	-	Anémie	4,8	31,9	Na
2	44	16,3	2,54	+	Lésion osseuse	2,9	42	Na
3	90	11,2	2,23	+	Lésion osseuse	5,7	36,9	Na
4	85	14,2	2,35	+	Lésion osseuse	1,7	43,7	266
5	55	10,2	2,5	-	Anémie	3,1	33,6	291
6	87	11,8	2,41	-		3,7	28,6	Na
7	62	11,7	2,47	+	Lésion osseuse	3,6	47,7	Na
9	65	10,4	2,47	-	Anémie	3,4	38	770
10	86	11,6	2,32	-		2,5	35	209
12	74	9,9	2,23	-	Anémie	4,9	30,5	Na
13	86	12,6	2,3	+	Lésion osseuse	2,7	37	Na
14	66	10,5	2,37	-	SLIM	4,2	34	197
15	67	11,2	2,47	-	SLIM	2,5	39,2	346
16	97	15,1	2,48	-	SLIM	5,9	39,1	Na
17	60	13,5	2,31	+	Lésion osseuse	2,6	38	Na
18	49	10	2,33	-	Anémie	6,9	34,7	Na
19	78	9,8	2,35	+	Anémie	3,4	35,1	Na
20	82	8,3	2,28	+	Anémie	3,3	42	Na
21	58	9,8	2,34	-	Anémie	3,8	36	Na
22	90	13,5	2,32	-	SLIM	2,4	35	Na

Tableau 2 : Taux de détection globaux de la maladie et par type de lésions selon une analyse par patients

Par Patients	Pentixafor	FDG	Analyse globale
Taux de positivité	16/20	14/20	18/20
Détection des ROM	15/20	06/20	16/20
Détection des LF	07/20	07/20	08/20
Détection des LPM	03/20	04/20	04/20
Détection des LEM	03/20	01/20	04/20

Tableau 3/ Comparaison des résultats obtenus avec chaque traceur selon une analyse par patients.

Les patients négatifs sur les deux modalités sont en gris, les patients présentant plus de type de lésion en TEP/Pentixafor sont en bleu, les patients qui présentent plus de type de lésion en TEP/FDG sont en orange et les patients concordants sont en blanc. En cas de positivité, les différents types de lésions visualisées sont décrits pour chaque traceur.

Patients	TEP/Pentixafor	TEP/FDG
1	Négative	ROM
2	LPM, ROM	LPM
3	LPM, LEM, LF, ROM	LPM, FL
4	LF, ROM	LF
5	ROM	Négative
6	ROM	Négative
7	LF	LF
9	Négative	Négative
10	Négative	Négative
12	ROM	ROM
13	Négative	LPM, LF
14	ROM	Négative
15	LEM, ROM	ROM
16	LF, ROM	LF
17	LPM, ROM	LPM, LEM
18	ROM	Négative
19	LF, ROM	ROM
20	LF, ROM	LF
21	ROM	ROM
22	LEM, LF, ROM	LF, ROM

Tableau 4/ Paramètres de l'analyse semi-quantitative du renforcement ostéo-médullaire pour l'ensemble de la population

Patients	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total	
CXCR4	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	15
SUVmax	5.4	6	6.2	4.6	4.2	7	4.3	3.8	3.7	7	5	10.3	4.1	7.8	7.3	5.5	7.1	6.2	6.9	6.9		
TBR	2,3	1,6	1,1	1,1	1,2	1,3	0,6	0,3	1,5	3,8	0,8	1,5	2,1	1,5	1,8	1,3	1,6	1	2,7	1,4		
FDG	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	6
SUVmax	5.5	4	3.7	2.7	2.9	3.1	2	1.6	2.7	9.9	2.4	5.1	5	3.1	3.4	3.6	4.8	2.2	6	5.5		
TBR	1,3	1,7	1,7	1,7	1,9	1,9	1,2	1	1,2	1,7	1,2	2,2	1,3	3,7	2,3	1,5	1,6	2,1	2,5	2,8		

Tableau 5/ Résultats globaux de l'analyse par lésions pour l'ensemble de la population

Par patient	TEP/Pentixafor	TEP/FDG	Total des lésions	
Figure LF	>83	19	>84	p = 0.007
LPM	>49	>26	>52	p = 0.03
LEM	5	2	7	p = 0.45
Total	>137	>47	>143	p = 0.001
SUVmax, médiane ; étendue	13.7 [4.3-65.9]	4.7 [4.1-15.6]	NA	p = 0.003
TBR médiane ; étendue	4.8 [1.3-18.3]	2 [1.2-8.2]	NA	p = 0.01

Tableau 6/ Paramètres de l'analyse semi-quantitative des lésions focales pour l'ensemble de la population

Patients	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total
CXCR4	0	0	>20	5	0	0	>40	0	0	0	0	0	0	8	0	0	2	7	0	1	>82
SUVmax	0	0	37,6	13,9	0	0	34,9	0	0	0	0	0	0	11,7	0	0	21,7	13,7	0	5,1	19,8
TBR	0	0	10,4	5,1	0	0	9,4	0	0	0	0	0	0	5,6	0	0	4,8	4,7	0	2	4,4
FDG	0	0	4	2	0	0	9	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	19
SUVmax	0	0	4,2	4,9	0	0	4,5	0	0	0	4,1	0	0	4,5	0	0	0	4,3	0	4,6	6
TBR	0	0	1,2	2	0	0	1,4	0	0	0	2	0	0	2,1	0	0	0	1,9	0	1,2	1

Tableau 7/ Paramètres de l'analyse semi-quantitative des lésions paramédullaires pour l'ensemble de la population

Patients	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total	
CXCR4	0	1	>47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	>49
SUVmax	0	65,9	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4,3	0	0	0	0	0	0	42,4
TBR	0	18,3	15,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0	0	0	0	0	11,8
FDG	0	1	>21	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	>26
SUVmax	0	8	5,1	0	0	0	0	0	0	0	6,7	0	0	0	15,6	0	0	0	0	0	0	8,8
TBR	0	3,2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	8,2	0	0	0	0	0	0	3,7

Tableau 8/ Paramètres de l'analyse semi-quantitative des lésions extramédullaires pour l'ensemble de la population

Patients	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total
CXCR4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	5
SUVmax	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,2	0	0	0	0	0	0	5,9	8
TBR	0	0	3,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,9	0	0	0	0	0	0	2,5	2,6
FDG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
SUVmax	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5,5	0	0	0	0	0	5,5
TBR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,9	0	0	0	0	0	2,9

Figures :

Figure 1 : Résumé du protocole thérapeutique

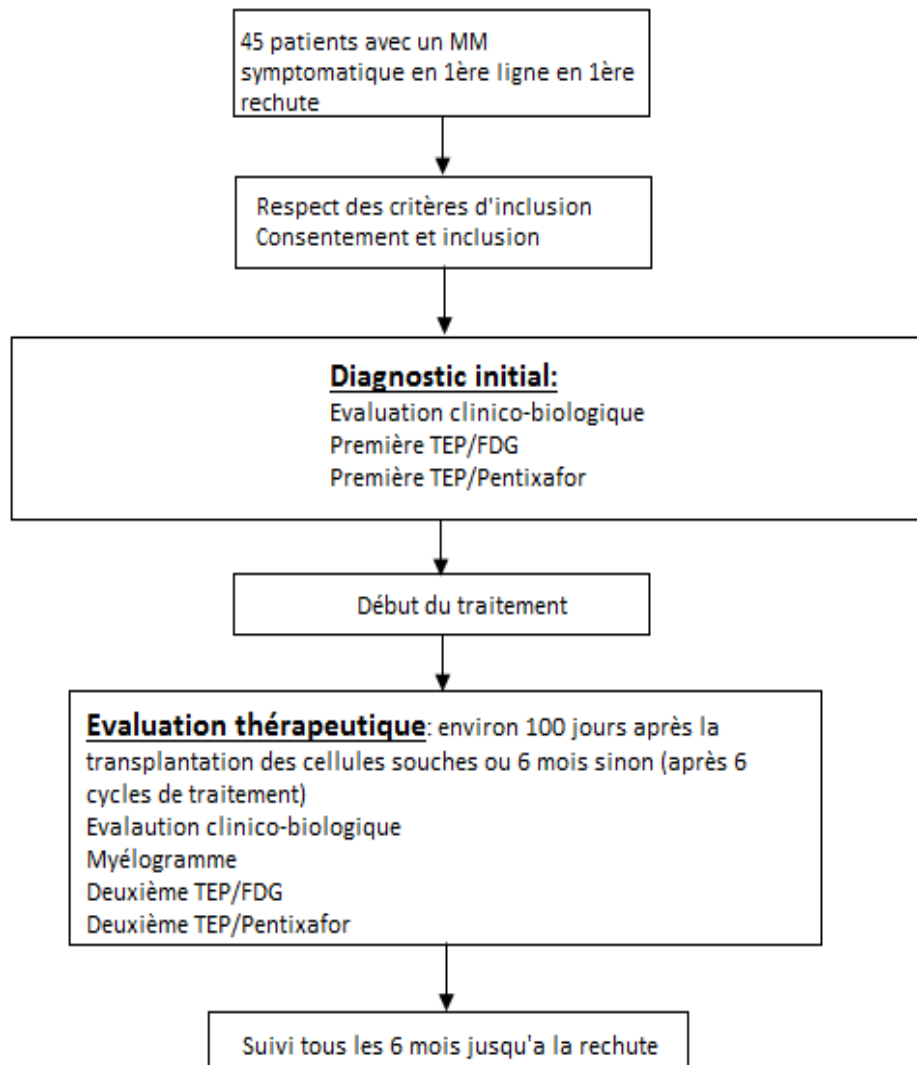


Figure 2 : La figure illustre les résultats du bilan initial et de l'évaluation thérapeutique du patient 5, MM IgA Kappa (ISS-R1). La TEP/FDG est négative pour le bilan initial et l'évaluation thérapeutique (images A et C). La TEP/Pentixafor retrouve une hyperfixation ostéo-médullaire pathologique sur le bilan initial (image B) non retrouvée sur la TEP/Pentixafor d'évaluation thérapeutique après 6 cycles de DRD (image D).

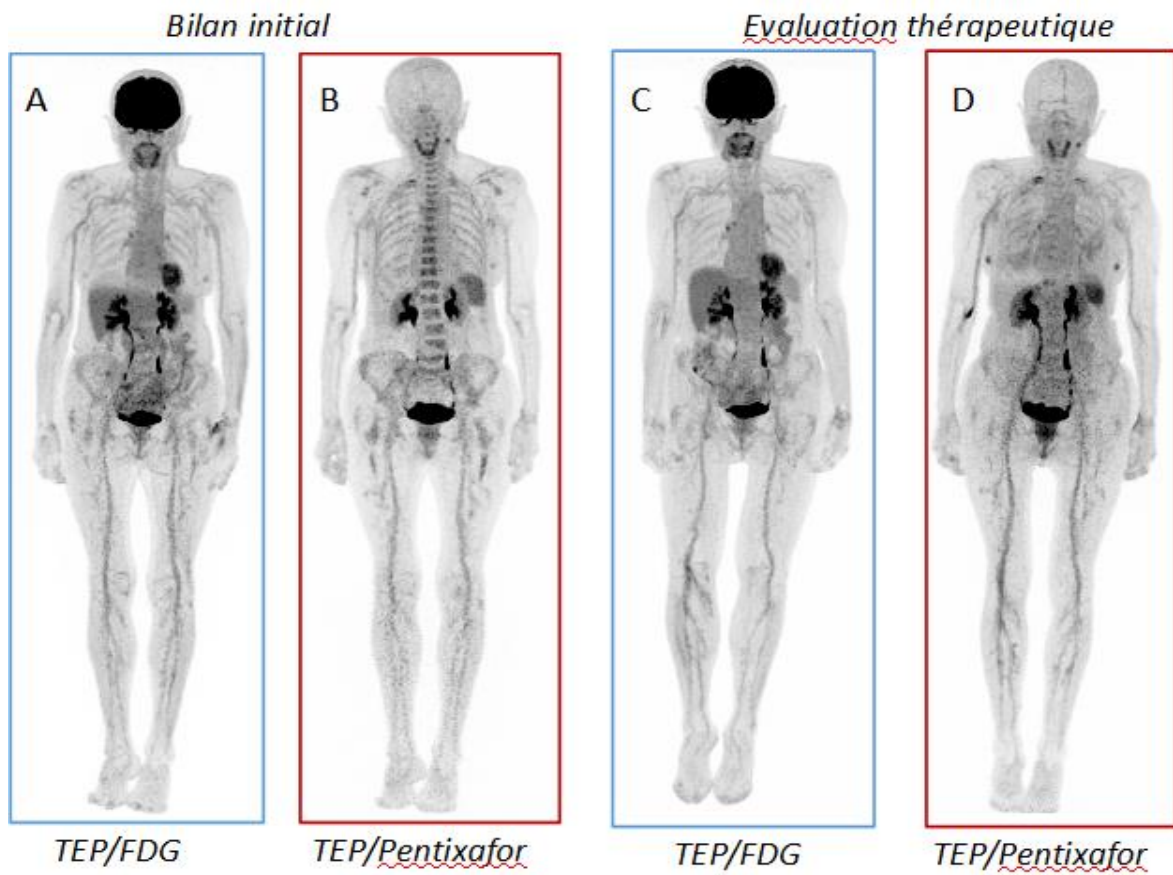


Figure 3/ Diagramme des SUVmax des lésions fondamentales les plus intenses en comparant les TEP/Pentixafor et FDG

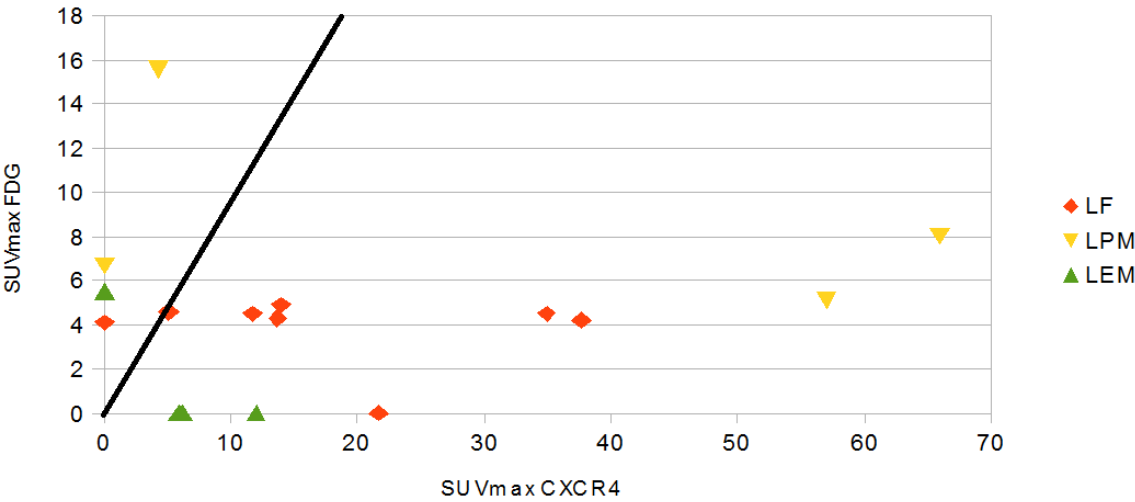


Figure 4/ Diagramme des TBRmax des lésions fondamentales les plus intenses en comparant les TEP/Pentixafor et FDG

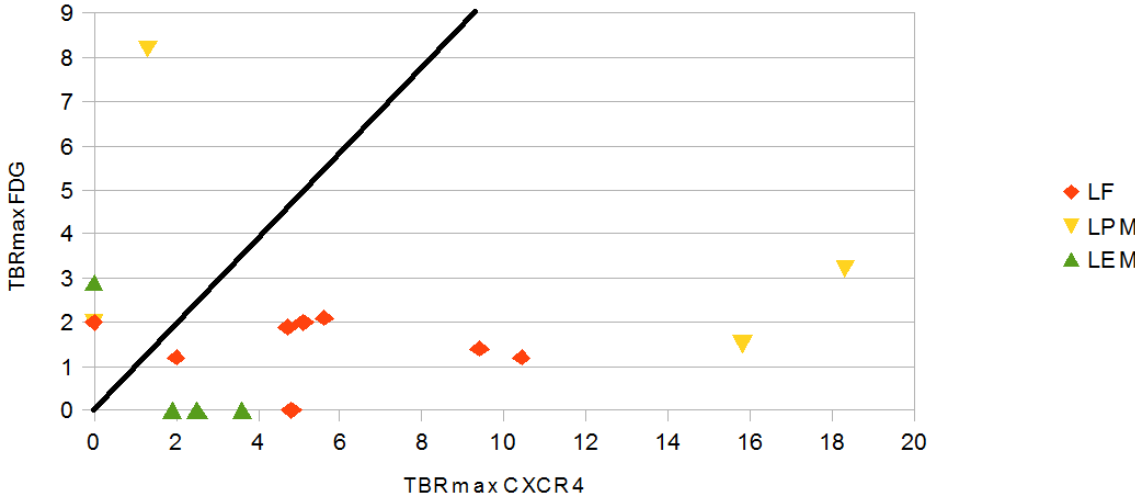


Figure 5/ La figure illustre les résultats du bilan initial du patient 7, MM à chaînes légères lambda en première rechute (ISS-R2). Les TEP/Pentixafor (images D, E et F) et TEP/FDG (images A, B et C) sont toutes les deux positives avec de multiples lésions focales identifiables. Cependant, la TEP/Pentixafor montre plus de lésions que la TEP/FDG (> 40 contre 9) et un meilleur contraste.

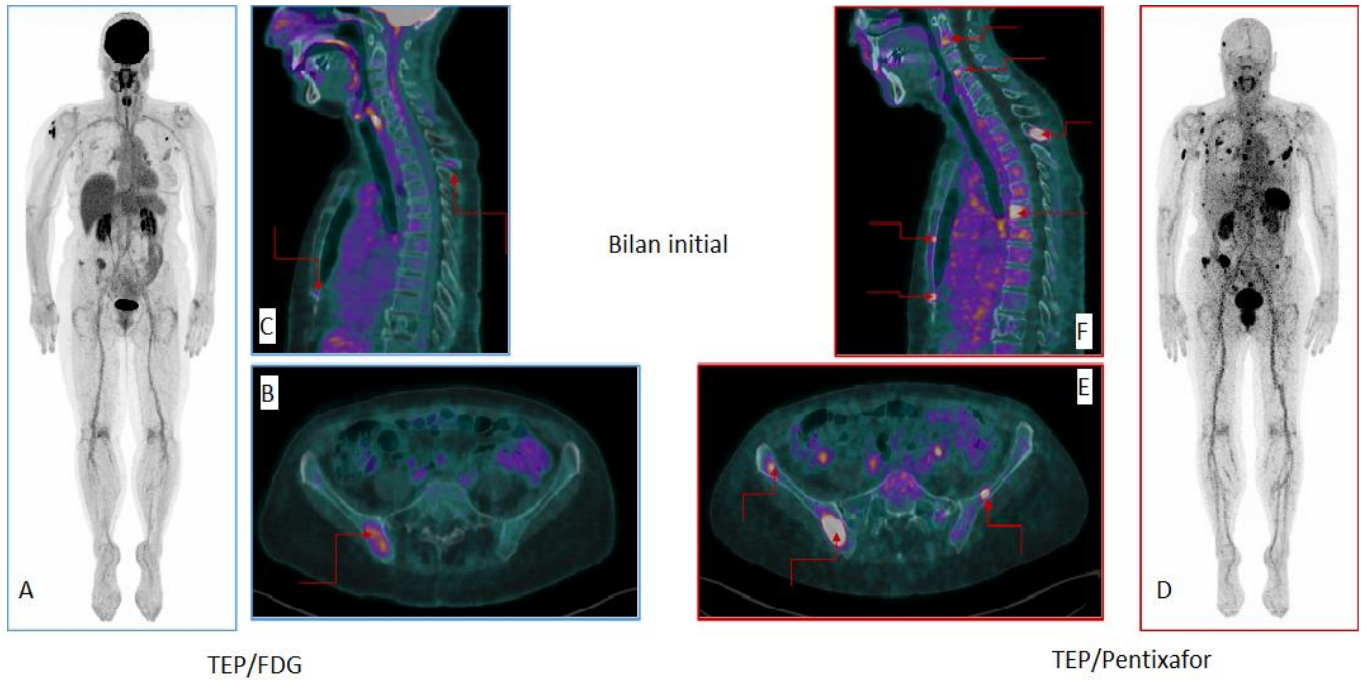
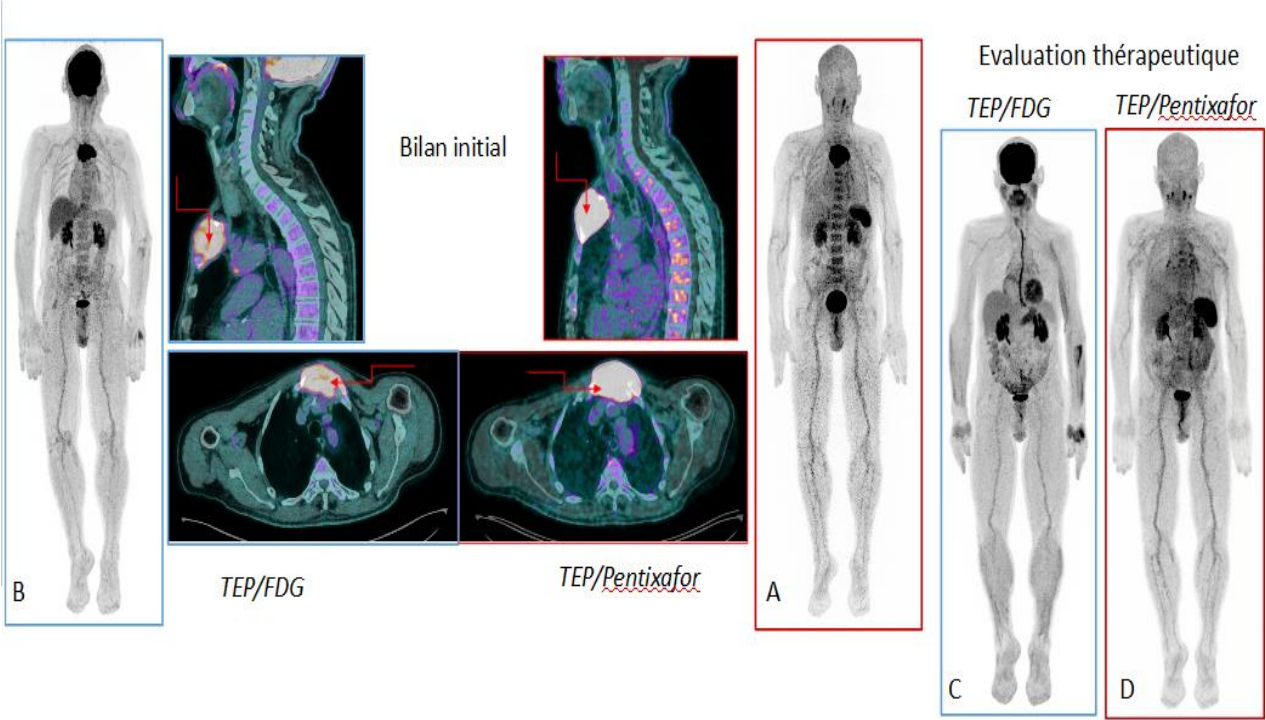
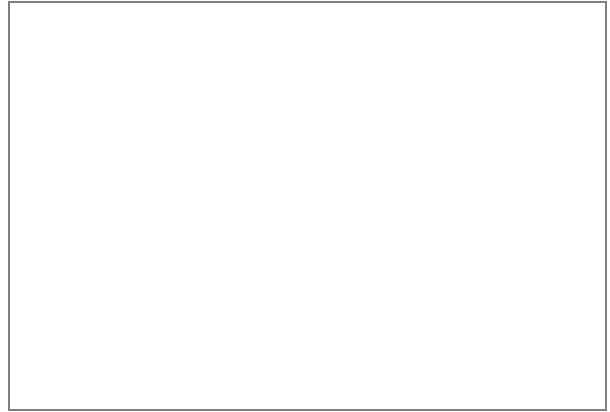


Figure 6/ La figure illustre les résultats du bilan initial et du suivi thérapeutique du patient 2, MM à chaînes légères Kappa en première rechute (ISS-R3). La TEP au Pentixafor (image A) visualise une lésion paramédullaire sternale unique et un renforcement ostéo-médullaire. La TEP/FDG voit seulement la lésion paramédullaire sternale (image B). Les 2 TEP effectuées dans le cadre du bilan d'évaluation thérapeutique ne retrouvent pas de fixation significative



Vu, le Président du Jury,



Professeur Françoise Bodéré

Vu, le Directeur de Thèse,



Professeur Caroline Milin

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET