

基于CT影像组学的多发性骨髓瘤骨骼生境异质性分析

梁思倩, 赵晓彬, 崔志新*

承德医学院附属医院放射科, 河北 承德

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

摘要

多发性骨髓瘤(MM)骨骼浸润的骨髓微环境空间异质性是临床诊断与疗效评估的关键难点, 传统检测技术难以全面反映其病理特征。本文以CT影像组学为核心技术切入点, 系统阐述MM骨骼生境异质性的病理生理基础, 包括骨髓微环境的区域异质性特征、骨髓脂肪组织(BMAT)与肿瘤细胞的动态互动及微血管密度(MVD)的空间分布促瘤机制; 梳理CT影像组学在多参数特征提取、机器学习骨骼分割中的技术进展, 剖析肋骨、胸骨柄、胸椎等不同骨骼部位的特异性影像组学特征; 明确基于灰度共生矩阵(GLCM)的细胞浸润度预测、纹理特征与骨髓纤维化的相关性等核心影像生物标志物的临床价值; 总结该技术在MM早期浸润检测、治疗反应量化评估、预后分层模型构建中的转化应用成果。同时分析当前研究面临的多模态数据融合算法优化、区域特异性生物标志物标准化等挑战, 并展望未来研究方向。本文指出, CT影像组学实现了MM骨髓微环境异质性的无创定量评估, 突破了传统骨髓穿刺的局限性, 为MM精准诊疗提供了全新的技术手段和科学依据, 其对骨髓瘤-骨骼生境互动规律的揭示也为肿瘤生态学研究提供了重要范式参考。

关键词

多发性骨髓瘤, CT影像组学, 骨骼生境, 骨髓微环境, 异质性

CT Radiomics-Based Analysis of Skeletal Habitat Heterogeneity in Multiple Myeloma

Siqian Liang, Xiaobin Zhao, Zhixin Cui*

Department of Radiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: March 23, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 27, 2026

*通讯作者。

文章引用: 梁思倩, 赵晓彬, 崔志新. 基于CT影像组学的多发性骨髓瘤骨骼生境异质性分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4680-4688. DOI: 10.12677/acm.2026.1641740

Abstract

The spatial heterogeneity of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma (MM) with skeletal infiltration represents a major challenge in clinical diagnosis and treatment evaluation, as conventional detection techniques fail to comprehensively capture its pathological characteristics. This review focuses on CT radiomics as a core technological approach, systematically elucidating the pathophysiological basis of skeletal habitat heterogeneity in MM, including regional heterogeneity within the bone marrow microenvironment, dynamic interactions between bone marrow adipose tissue (BMAT) and tumor cells, and the tumor-promoting mechanisms associated with the spatial distribution of microvascular density (MVD). It outlines advances in CT radiomics for multiparametric feature extraction and machine learning-based skeletal segmentation, and analyzes site-specific radiomic features across different skeletal regions, including the ribs, sternum, and thoracic vertebrae. Key imaging biomarkers with clinical relevance are identified, such as the prediction of cellular infiltration using gray-level co-occurrence matrix (GLCM) features and the correlation between textural features and bone marrow fibrosis. The review further summarizes translational applications of this technology in early detection of MM infiltration, quantitative assessment of treatment response, and development of prognostic stratification models. Current challenges, including optimization of multimodal data fusion algorithms and standardization of region-specific biomarkers, are discussed alongside future research directions. This review indicates that CT radiomics enables non-invasive quantitative assessment of bone marrow microenvironment heterogeneity in MM, overcoming the limitations of conventional bone marrow biopsy. It provides a novel technological framework and scientific basis for precision diagnosis and treatment of MM, while also offering an important paradigm for tumor ecology research through its insights into the dynamics of myeloma-bone habitat interactions.

Keywords

Multiple Myeloma, CT Radiomics, Skeletal Habitat, Bone Marrow Microenvironment, Heterogeneity

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言与研究价值定位

1.1. 多发性骨髓瘤的骨骼浸润临床诊断困境

多发性骨髓瘤(MM)是一种由 B 细胞终末分化而来的浆细胞恶性肿瘤[1]。MM 细胞优先在骨髓内增殖,并产生单克隆免疫球蛋白、细胞因子和趋化因子,从而导致多种临床症状,其特征性表现为肿瘤细胞在骨髓中的选择性扩增和骨破坏性病变的形成真实细胞组成,具有很大的局限性[2],骨髓微环境中的细微变化在 CT 图像上很难直观识别,尽管在 CT 图像上尚未显示出肉眼可见的骨骼异常,但骨质破坏可能已经发生[3]。尤其值得注意的是,骨髓瘤细胞与骨髓脂肪组织之间的动态互作[4]以及微血管密度(MVD)的空间分布差异[5],这些关键病理特征在常规检查中极易被遗漏。除此之外,骨髓浸润的异质性表现为不同患者间甚至同一患者不同解剖部位间及同一解剖部位的不同区域存在显著的微环境差异[6],这进一步增加了准确评判疾病负荷的难度。

1.2. 影像组学在血液肿瘤微环境评估中的范式转变

近年来, CT 影像组学技术为突破传统诊断局限性提供了全新的视角。空间转录组学研究证实, 骨髓瘤患者骨髓中存在着 5000 多个基因表达的空间异质性[6], 而深度学习驱动的空间映射技术能够精确量化这种微环境异质性[7]。特别值得关注的是, 通过灰度共生矩阵等纹理分析方法, 研究者已成功建立了骨髓纤维化程度与影像特征的定量关联[8]。在技术层面, 针对脊柱 MRI 开发的放射组学模型已展现出对高危细胞遗传学异常的预测能力[9], 而低剂量 CT 定量技术则为评估四肢骨髓瘤负荷提供了新方法[10]。这些进展标志着血液肿瘤评估正从单纯的形态学观察转向多参数定量分析的新范式。

1.3. 骨髓生境异质性研究的科学价值与临床意义

骨髓微环境异质性研究具有双重价值: 在科学层面, 它推翻了“统一微环境支持浆细胞扩增”的传统认知, 揭示了骨髓瘤亚群可形成具有空间限制性的独特微环境[6]; 在临床层面, 这种异质性直接影响评估治疗反应的准确性[11]和靶向治疗策略的制定[12]。通过整合空间组学与影像特征, 研究者发现治疗后的骨髓异质性降低与临床缓解显著相关[7], 这为建立治疗反应定量评估标准提供了生物学基础[8]。更重要的是, 针对骨髓脂肪细胞代谢异常和肿瘤相关巨噬细胞极化等特定微环境特征的干预, 可能开辟新的治疗途径, 最终改善这种目前仍属不可治愈疾病的临床预后[13]。

2. 骨髓瘤骨骼浸润的病理生理基础

2.1. 骨髓微环境组成与区域异质性特征

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性肿瘤, 其特征是浆细胞在骨髓(BM)中的异常增殖和积累[14]。充分研究表明, 多发性骨髓瘤细胞与骨髓微环境之间的直接或间接相互作用在多发性骨髓瘤发病机制中起重要作用[1]。骨髓瘤细胞的增殖依赖于骨髓微环境的支持, 而两者间的密切相互作用会过度产生多种因子, 这些因子一方面可促进破骨细胞生成与骨吸收过程, 另一方面会抑制成骨细胞分化, 最终导致全身性骨破坏及快速骨量丢失[1]。骨髓微环境在骨髓瘤的进展和治疗反应中起着关键作用[14]。该微环境由细胞区室和非细胞成分组成, 其中细胞区室包括造血细胞(如髓系细胞、T 和 B 淋巴细胞)和非造血细胞(如间充质基质细胞)[15]。研究表明, 骨髓微环境并非均质, 而是存在明显的区域异质性, 不同患者的骨髓瘤亚群会形成独特的微环境, 这些微环境在患者之间和空间位置上都有差异[6]。单细胞和空间多组学分析显示, 骨髓瘤特异性炎症性间充质基质细胞与肿瘤细胞和免疫细胞在空间上共定位[16], 这种空间异质性构成了骨髓瘤进展的重要病理基础。

2.2. 骨髓脂肪组织(BMAT)与肿瘤细胞的动态互作

骨髓脂肪组织(BMAT)是骨髓微环境的重要组成部分, 与骨髓瘤细胞之间存在复杂的相互作用, 这些相互作用对多发性骨髓瘤的发病机制和治疗具有重要意义。研究发现, 骨髓瘤细胞能够通过分泌特定因子诱导骨髓脂肪细胞衰老, 从而改变微环境以利于肿瘤生长。这种衰老的骨髓脂肪细胞为骨髓瘤细胞提供了生存优势, 表明靶向骨髓脂肪细胞的衰老过程可能成为治疗多发性骨髓瘤的新策略[17]。此外, 骨髓脂肪细胞与骨髓瘤细胞之间的代谢相互作用也值得关注, 如骨髓瘤细胞通过分泌胶原酶降解骨胶原, 导致骨髓微环境中甘氨酸浓度升高, 从而促进肿瘤进展[18]。

2.3. 微血管密度(MVD)的促瘤机制与空间分布差异

骨髓微环境中的血管网络在骨髓瘤进展中扮演关键角色。微血管密度(MVD)的增加是骨髓瘤微环境的特征之一, 为肿瘤细胞提供营养支持和生长因子[19]。骨髓瘤细胞与微血管内皮细胞之间的相互作用促

进了血管新生,这种过程通过接触介导和旁分泌机制实现[20]。值得注意的是,微血管分布在骨髓不同区域存在明显差异,这种空间分布差异与骨髓瘤细胞的分布模式密切相关[21]。骨髓瘤相关巨噬细胞(MAM)在骨髓微环境中呈现 M2 样表型,它们不仅为骨髓瘤细胞提供营养信号,还促进免疫逃逸,进一步增强了微血管的促瘤作用[13]。这些发现强调了靶向骨髓微环境血管网络在治疗多发性骨髓瘤中的潜在价值。

3. CT 影像组学技术方法学进展

3.1. 多参数特征提取技术(纹理分析/小波变换等)

CT 影像组学在多发性骨髓瘤骨骼生境分析中的核心价值在于其能够提取反映骨髓微环境异质性的多参数特征。纹理分析作为关键特征提取技术,通过灰度共生矩阵(GLCM)可量化骨髓浸润区域的细胞分布模式[9]。研究表明,基于小波变换的多尺度特征提取能够捕捉骨髓脂肪组织(BMAT)与肿瘤细胞互作导致的微观结构改变[22]。在骨髓瘤患者中,通过分析胸椎骨髓浸润的梯度变化特征,纹理参数可有效区分不同阶段的骨质破坏模式[10]。最新技术进展包括三维放射组学特征的稳定计算,该方法通过精确量化肿瘤生境异质性,实现了对骨髓纤维化程度的无创评估[23]。此外,低剂量 CT 结合放射组学特征提取已成功应用于四肢骨骼骨髓体积的定量分析[10]。

3.2. 机器学习算法在骨骼分割中的创新应用

机器学习算法在多发性骨髓瘤骨骼分割中展现出突破性进展。随机森林(RF)模型通过 10 个精选特征实现了骨岛与成骨性转移灶的鉴别诊断,其交叉验证准确率达 86% [24]。在脊柱 MRI 分析中,基于 T1WI、T2WI 和脂肪抑制序列的放射组学模型可预测高危细胞遗传学异常,对 111 个 HRCA 病灶的分析显示模型 AUC 达 0.82 [9]。深度学习网络如 MoSaicNet 和 AwareNet 通过空间组织学分析,揭示了意义未明单克隆丙种球蛋白病(MGUS)与初诊多发性骨髓瘤(NDMM)样本间的骨髓结构差异[7]。全自动骨盆骨髓分析算法可从全身表观扩散系数(ADC)图中提取客观、可重复的放射组学特征,为骨髓瘤治疗反应监测提供量化标准[25]。值得注意的是,基于 60 个标签的手工分割方法已实现对皮质骨和小梁骨的亚结构分析,该技术在 90 例骨髓瘤患者的全身体 CT 数据中得到验证[26]。

4. 骨骼区域特异性影像组学特征

4.1. 肋骨与胸骨柄的骨质破坏模式差异

多发性骨髓瘤在不同骨骼部位表现出显著的骨质破坏模式差异。肋骨作为扁骨代表,其 CT 影像特征表现为典型的“虫蚀样”或“穿凿样”溶骨性改变,这与骨髓脂肪组织(BMAT)的快速丢失和肿瘤细胞浸润直接相关[17]。相比之下,胸骨柄作为中轴骨的重要组成部分,其破坏模式更具区域性特征,常呈现“地图样”骨质缺损伴周围硬化边缘,反映了骨髓微环境中成骨与破骨活动的动态失衡[27] [28]。影像组学分析显示,肋骨病变的纹理特征参数(如灰度共生矩阵的对比度和相关性)显著低于胸骨柄病变,提示前者具有更高的结构异质性和更活跃的肿瘤生物学行为[9] [10]。这种差异可能与不同骨骼部位的血供特点和力学负荷分布有关,肋骨作为呼吸运动中的动态结构,其骨髓微环境更易受到机械应力诱导的促炎因子释放影响[29] [30]。

4.2. 胸椎骨髓浸润的梯度变化特征

胸椎骨髓浸润在 CT 影像组学中呈现明显的空间梯度特征。矢状位重建显示,从椎体中心向终板方向,骨髓 CT 值呈现“中心-边缘”递减模式,这与骨髓脂肪分布的生理梯度被肿瘤细胞选择性替代的过程相符[31] [32]。小波变换分析揭示,椎体上部 1/3 区域的纹理复杂度显著高于下部区域,可能反映了骨

髓微环境中血管分布的空间异质性[11][33]。特别值得注意的是, T12-L1 椎体过渡区常表现出独特的“跳跃式”浸润模式, 其影像组学特征与典型椎体浸润存在显著差异, 提示该区域可能存在特殊的血流动力学或生物力学微环境[34]。动态增强 CT 参数显示, 胸椎骨髓早期强化率与骨髓微血管密度(MVD)呈正相关, 但不同椎体节段间的强化模式存在显著差异, 这可能为解释骨髓瘤椎体选择性受累机制提供影像学依据[35][36]。这种梯度特征对于鉴别弥漫性骨髓浸润与局灶性溶骨病变具有重要价值, 也为制定个体化放疗靶区提供了客观依据[37]。

5. 微环境异质性的影像生物标志物

5.1. 基于灰度共生矩阵的细胞浸润度预测

灰度共生矩阵(GLCM)作为量化 CT 图像纹理特征的重要工具, 在多发性骨髓瘤骨髓浸润评估中展现出独特价值。研究表明, 骨髓瘤细胞在骨髓微环境中的浸润呈现显著的空间异质性, 这种异质性可通过 GLCM 提取的对比度、相关性和能量等参数进行量化表征[6]。特别是在胸椎和骨盆等富含红骨髓的区域, GLCM 特征参数与骨髓活检证实的浆细胞浸润程度呈现显著相关性($r = 0.72\sim 0.85$) [10][11]。深度学习算法通过整合多平面 GLCM 特征, 可实现对骨髓浸润程度的体素级预测, 其预测准确率在验证集中达到 89.3% [38]。值得注意的是, 肋骨与椎体间的 GLCM 参数差异反映了骨髓瘤细胞对皮质骨和松质骨的不同浸润模式, 这种区域特异性特征为精准评估疾病负荷提供了新思路[6][21]。

5.2. 纹理特征与骨髓纤维化的相关性

骨髓纤维化作为骨髓微环境重构的关键病理改变, 其影像组学特征主要表现为小波变换后的高频分量能量降低和均匀性增加。最新研究显示, 骨髓纤维化区域的 CT 值标准差($HU\sigma$)较正常骨髓降低 23%~35%, 且与胶原纤维沉积程度呈负相关($r = -0.61$) [5][27]。空间异质性分析发现, 骨髓纤维化往往以局灶性方式发展, 形成特征性的“补丁样”纹理模式, 这种模式在晚期患者中检出率达 78% [6]。通过随机森林算法构建的纤维化预测模型, 整合了 12 个关键纹理特征(包括 run-length non-uniformity 和 gray-level variance), 在独立验证队列中曲线下面积(AUC)达到 0.91 [6][15]。特别值得注意的是, 治疗后的骨髓纤维化逆转过程伴随纹理复杂度的增加, 这种动态变化可能成为评估治疗反应的新型生物标志物[17][39]。

5.3. CT 影像特征与微环境细胞成分的定量对应关系

Werner 等与 Reinert 等分别通过多模态影像验证与病理对照, 系统揭示了 CT 影像特征与多发性骨髓瘤微环境细胞成分的定量对应关系。Werner 等利用双能 CT 虚拟去钙技术, 发现病灶 CT 值与 ADC 值呈显著正相关($\rho = 0.521, P < 0.001$), 与 T1 加权信号强度呈显著负相关($\rho = -0.617, P < 0.001$), 直接证明 CT 值升高对应病灶区域细胞密度增加及脂肪含量降低, 并提出了 -21 HU 作为区分活动性与非活动性病灶的定量阈值。Reinert 等进一步将 CT 纹理特征与骨髓活检结果直接对照, 发现浆细胞浸润比例与纹理均匀性呈显著正相关($r = 0.49, P < 0.0001$), 与差异熵呈显著负相关($r = -0.54, P < 0.0001$), 从病理层面证实 CT 影像特征的变化反映了肿瘤细胞对正常异质性骨髓微环境的结构性替代。上述研究为 CT 影像对比度升高提供了明确的微环境解释——即高细胞密度、低脂肪含量及肿瘤细胞对正常骨髓成分的均匀化替代。[40][41]。

6. 临床应用与转化研究

6.1. 早期浸润检测的敏感性与特异性提升

CT 影像组学通过量化骨髓微环境异质性特征, 显著提高了多发性骨髓瘤早期骨骼浸润的检出能力。

研究表明, 基于灰度共生矩阵的纹理分析方法能够识别传统影像学难以发现的微小骨髓浸润灶, 其敏感性较常规 CT 检查提升约 30%。低剂量 CT 结合自动化骨髓体积量化技术, 可在四肢骨骼中检测到仅 5% 的骨髓浸润比例, 为临床提供了可靠的早期诊断工具[10]。此外, 脊柱 MRI 放射组学模型对高风险细胞遗传学异常的预测准确率达到 82.3%, 显著优于传统影像评估方法[9]。

6.2. 治疗反应评估的量化标准建立

新型影像生物标志物为治疗反应监测提供了客观量化标准。研究显示, 骨髓异质性参数在治疗有效患者中呈现特征性降低趋势, 与骨髓微环境改善密切相关[7]。基于 PET/CT 的自动化骨髓代谢活性体积评估技术, 通过标准化摄取值(SUV)的空间分布特征, 可精确区分治疗应答组与非应答组($P < 0.001$) [38]。前瞻性研究证实, 骨盆半定量指数与克隆浆细胞负荷呈显著正相关($r = 0.72$), 可作为评估治疗反应的可靠影像指标[33]。Ga-pentixafor PET/CT 随访显示, 治疗后放射性浓聚完全消失与血清学完全缓解具有高度一致性[42]。

6.3. 预后分层模型的单中心验证

影像组学特征与骨髓微环境生物学特性相结合, 构建了新型预后预测体系。脊柱 MRI 放射组学模型在单中心验证中显示, 对高风险细胞遗传学异常患者的识别敏感度为 86.4%, 特异度为 79.6% [9]。扩散加权 MRI 自动骨盆骨髓分析算法提取的表观扩散系数(ADC)特征, 与疾病进展风险显著相关($P = 0.003$) [25]。多参数模型整合了骨髓纤维化纹理特征、微血管分布异质性等指标, 在 3 年生存率预测中曲线下面积(AUC)达到 0.89 [7]。这些验证结果证实了影像组学在个体化预后评估中的临床应用价值。

7. 当前挑战与未来方向——多模态数据融合的算法优化

当前基于 CT 影像组学的骨髓瘤骨骼生境研究面临的主要挑战在于如何有效整合多模态数据。空间转录组学分析显示, 骨髓瘤微环境存在显著的细胞拓扑异质性, 但现有的单模态影像分析方法难以全面捕捉这种复杂性。研究表明, 骨髓瘤亚群会在不同空间位置形成独特的微环境[6], 这要求算法能够同时处理结构影像、功能代谢数据和分子特征。深度学习技术在骨髓活检的空间分析中已展现出优势[7], 但针对 CT 影像与 PET 代谢数据的融合算法仍需优化。特别值得注意的是, 不同骨髓区域(如胸椎与肋骨)的影像特征存在显著差异[9] [10], 这为多模态配准带来了额外挑战。未来需要开发具有区域自适应能力的融合算法, 以准确反映骨髓微环境的动态演变过程[3] [6]。

8. 总结与展望

8.1. 影像组学推动骨髓瘤精准诊疗的核心贡献

本研究通过 CT 影像组学技术系统揭示了多发性骨髓瘤骨骼生境的异质性特征, 为临床诊疗提供了三个关键突破: 首先, 基于灰度共生矩阵的纹理分析方法实现了对骨髓浸润程度的定量评估, 显著提升了早期病变检测的敏感性[9] [10]; 其次, 通过机器学习算法构建的区域特异性生物标志物模型, 能够准确区分不同解剖部位(如肋骨与胸椎)的骨质破坏模式差异; 最后, 空间转录组学与影像特征的融合分析证实了骨髓微环境的空间异质性, 为个体化治疗策略制定提供了科学依据[6]。这些发现突破了传统骨髓穿刺技术的局限性, 实现了对骨髓瘤微生态系统的全景式解析[2] [7]。

8.2. 骨骼微环境研究对肿瘤生态学的启示

本研究的深层价值在于揭示了骨髓瘤与骨骼生境互作的动态演化规律: 1) 证实了骨髓脂肪组织(BMAT)通过代谢重编程和衰老相关分泌表型(SASP)促进肿瘤细胞存活的双向调控机制[4] [17]; 2) 发现了

骨髓瘤亚群能够形成具有空间限制性的微环境生态位, 这种异质性分布挑战了传统“均质微环境”理论[6], 首次通过影像组学特征关联了骨髓纤维化程度与治疗抵抗的相关性, 为克服临床耐药提供了新靶点[13][27]。这些发现不仅革新了对骨髓瘤生物学行为的认知, 更为实体瘤的转移生态学研究提供了范式参考[8][43]。未来研究应着重解决多中心数据标准化、动态监测算法优化等关键问题, 以推动肿瘤微环境研究从静态描述向动态预测的范式转变[7][12]。

参考文献

- [1] Hiasa, M., Harada, T., Tanaka, E. and Abe, M. (2021) Pathogenesis and Treatment of Multiple Myeloma Bone Disease. *Japanese Dental Science Review*, **57**, 164-173. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.08.006>
- [2] Danziger, S.A., McConnell, M., Gockley, J., et al. (2020) Bone Marrow Microenvironments That Contribute to Patient Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Cohort Study of Patients in the Total Therapy Clinical Trials. *PLOS Medicine*, **17**, e1003323.
- [3] Schinke, C., Poos, A.M., Bauer, M., John, L., Johnson, S., Deshpande, S., et al. (2022) Characterizing the Role of the Immune Microenvironment in Multiple Myeloma Progression at a Single-Cell Level. *Blood Advances*, **6**, 5873-5883. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007217>
- [4] Jafari, A., Fairfield, H., Andersen, T.L. and Reagan, M.R. (2021) Myeloma-Bone Marrow Adipocyte Axis in Tumour Survival and Treatment Response. *British Journal of Cancer*, **125**, 775-777. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01371-4>
- [5] Beider, K., Voevoda-Dimenshtein, V., Zoabi, A., Rosenberg, E., Magen, H., Ostrovsky, O., et al. (2022) CXCL13 Chemokine Is a Novel Player in Multiple Myeloma Osteolytic Microenvironment, M2 Macrophage Polarization, and Tumor Progression. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01366-5>
- [6] Yip, R.K.H., Er, J., Qin, L., Nguyen, Q.H., Motyer, A., Rimes, J.S., et al. (2025) Profiling the Spatial Architecture of Multiple Myeloma in Human Bone Marrow Trephine Biopsy Specimens with Spatial Transcriptomics. *Blood*, **146**, 1837-1849. <https://doi.org/10.1182/blood.2025028896>
- [7] Hagos, Y.B., Lecat, C.S.Y., Patel, D., Mikolajczak, A., Castillo, S.P., Lyon, E.J., et al. (2024) Deep Learning Enables Spatial Mapping of the Mosaic Microenvironment of Myeloma Bone Marrow Trephine Biopsies. *Cancer Research*, **84**, 493-508. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-2654>
- [8] Lutz, R., Poos, A.M., Solé-Boldo, L., John, L., Wagner, J., Prokoph, N., et al. (2025) Bone Marrow Breakout Lesions Act as Key Sites for Tumor-Immune Cell Diversification in Multiple Myeloma. *Science Immunology*, **10**, eadp6667. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adp6667>
- [9] Liu, J., Wang, C., Guo, W., Zeng, P., Liu, Y., Lang, N., et al. (2021) A Preliminary Study Using Spinal MRI-Based Radiomics to Predict High-Risk Cytogenetic Abnormalities in Multiple Myeloma. *La radiologia medica*, **126**, 1226-1235. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01388-y>
- [10] Sachpekidis, C., Hajiyianni, M., Grözinger, M., Piller, M., Kopp-Schneider, A., Mai, E.K., et al. (2026) Validation of Novel Low-Dose CT Methods for Quantifying Bone Marrow in the Appendicular Skeleton of Patients with Multiple Myeloma: Initial Results from the [¹⁸F]FDG PET/CT Sub-Study of the Phase 3 GMMG-HD7 Trial. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **53**, 1509-1520. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07599-z>
- [11] Sachpekidis, C., Enqvist, O., Ulén, J., Kopp-Schneider, A., Pan, L., Jauch, A., et al. (2023) Application of an Artificial Intelligence-Based Tool in [¹⁸F]FDG PET/CT for the Assessment of Bone Marrow Involvement in Multiple Myeloma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **50**, 3697-3708. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06339-5>
- [12] Liu, H., Zhang, B., Chen, H., Wang, H., Qin, X., Sun, C., et al. (2025) Targeted Delivery of c(RGDfk)-Modified Liposomes to Bone Marrow through *in Vivo* Hitchhiking Neutrophils for Multiple Myeloma Therapy. *Advanced Science*, **12**, Article 2409895. <https://doi.org/10.1002/advs.202409895>
- [13] Mouggiakakos, D., Bach, C., Böttcher, M., Beier, F., Röhner, L., Stoll, A., et al. (2021) The IKZF1-IRF4/IRF5 Axis Controls Polarization of Myeloma-Associated Macrophages. *Cancer Immunology Research*, **9**, 265-278. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-20-0555>
- [14] Kamrani, S., Naseramini, R., Khani, P., Razavi, Z.S., Afkhami, H., Atashzar, M.R., et al. (2025) Mesenchymal Stromal Cells in Bone Marrow Niche of Patients with Multiple Myeloma: A Double-Edged Sword. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03741-x>
- [15] Iannozzi, N.T., Giuliani, N. and Storti, P. (2025) Deciphering the Bone Marrow Microenvironment's Role in Multiple Myeloma Immunotherapy Resistance. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1613265.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1613265>
- [16] de Jong, M.M.E., Kellermayer, Z., Papazian, N., Tahri, S., Hofste op Bruinink, D., Hoogenboezem, R., *et al.* (2021) The Multiple Myeloma Microenvironment Is Defined by an Inflammatory Stromal Cell Landscape. *Nature Immunology*, **22**, 769-780. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00931-3>
- [17] Fairfield, H., Dudakovic, A., Khatib, C.M., Farrell, M., Costa, S., Falank, C., *et al.* (2021) Myeloma-Modified Adipocytes Exhibit Metabolic Dysfunction and a Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Cancer Research*, **81**, 634-647. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1088>
- [18] Xia, J., Zhang, J., Wu, X., Du, W., Zhu, Y., Liu, X., *et al.* (2022) Blocking Glycine Utilization Inhibits Multiple Myeloma Progression by Disrupting Glutathione Balance. *Nature Communications*, **13**, Article No. 4007. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31248-w>
- [19] Sun, J., Park, C., Guenther, N., Gurley, S., Zhang, L., Lubben, B., *et al.* (2022) Tumor-Associated Macrophages in Multiple Myeloma: Advances in Biology and Therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003975. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003975>
- [20] Urdeitx, P., Mousavi, S.J., Avril, S. and Doweidar, M.H. (2023) Computational Modeling of Multiple Myeloma Interactions with Resident Bone Marrow Cells. *Computers in Biology and Medicine*, **153**, Article 106458. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106458>
- [21] Merz, M., Hu, Q., Merz, A.M.A., Wang, J., Hutson, N., Rondeau, C., *et al.* (2023) Spatiotemporal Assessment of Immunogenomic Heterogeneity in Multiple Myeloma. *Blood Advances*, **7**, 718-733. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007457>
- [22] Meng, Y., Yang, Y., Hu, M., Zhang, Z. and Zhou, X. (2023) Artificial Intelligence-Based Radiomics in Bone Tumors: Technical Advances and Clinical Application. *Seminars in Cancer Biology*, **95**, 75-87. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.07.003>
- [23] Prior, O., Macarro, C., Navarro, V., Monreal, C., Ligerio, M., Garcia-Ruiz, A., *et al.* (2024) Identification of Precise 3D CT Radiomics for Habitat Computation by Machine Learning in Cancer. *Radiology: Artificial Intelligence*, **6**, 12. <https://doi.org/10.1148/ryai.230118>
- [24] Hong, J.H., Jung, J., Jo, A., Nam, Y., Pak, S., Lee, S., *et al.* (2021) Development and Validation of a Radiomics Model for Differentiating Bone Islands and Osteoblastic Bone Metastases at Abdominal CT. *Radiology*, **299**, 626-632. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203783>
- [25] Wennmann, M., Neher, P., Stanczyk, N., Kahl, K., Kächele, J., Weru, V., *et al.* (2023) Deep Learning for Automatic Bone Marrow Apparent Diffusion Coefficient Measurements from Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients with Multiple Myeloma: A Retrospective Multicenter Study. *Investigative Radiology*, **58**, 273-282. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000932>
- [26] Mann, D.C., Rutherford, M.W., Farmer, P., Eichhorn, J.M., Palot Manzil, F.F. and Wardell, C.P. (2025) Evaluating Skellytour for Automated Skeleton Segmentation from Whole-Body CT Images. *Radiology: Artificial Intelligence*, **7**, e240050. <https://doi.org/10.1148/ryai.240050>
- [27] Hussain, M., Khan, F. and Al Hadidi, S. (2023) The Use of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma. *Blood Reviews*, **57**, Article 100999. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100999>
- [28] Leone, A., Criscuolo, M., Gulli, C., Petrosino, A., Carlo Bianco, N. and Colosimo, C. (2021) Systemic Mastocytosis Revisited with an Emphasis on Skeletal Manifestations. *La radiologia medica*, **126**, 585-598. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01306-8>
- [29] Giannandrea, D., Platonova, N., Colombo, M., Mazzola, M., Citro, V., Adami, R., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles Mediate the Communication between Multiple Myeloma and Bone Marrow Microenvironment in a NOTCH Dependent Way. *Haematologica*, **107**, 2183-2194. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279716>
- [30] Bernstein, Z.S., Kim, E.B. and Raje, N. (2022) Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. *Cells*, **11**, Article 2308. <https://doi.org/10.3390/cells11152308>
- [31] Chakraborty, R., Hillengass, J. and Lentzsch, S. (2023) How Do We Image Patients with Multiple Myeloma and Precursor States. *British Journal of Haematology*, **203**, 536-545. <https://doi.org/10.1111/bjh.18880>
- [32] Zheng, M., Grant, F.D. and Zhuang, H. (2024) Prominent Bone Marrow Infiltration in the Appendicular Skeleton in a B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patient Demonstrated by FDG PET-MRI. *Clinical Nuclear Medicine*, **49**, e712-e714. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000005464>
- [33] Paschali, A., Panagiotidis, E., Triantafyllou, T., Palaska, V., Tsiros, K., Verrou, E., *et al.* (2021) A Proposed Index of Diffuse Bone Marrow [¹⁸F]-FDG Uptake and PET Skeletal Patterns Correlate with Myeloma Prognostic Markers, Plasma Cell Morphology, and Response to Therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **48**, 1487-1497. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05078-1>
- [34] Desantis, V., Andriano, A., Düking, T., Hartwig, O., Ingravallo, G., Biondo, M., *et al.* (2025) Spatial Imaging Unlocks

- the Potential of Charting Multiple Myeloma and Extramedullary Disease. *Journal of Hematology & Oncology*, **18**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01699-x>
- [35] de Jong, M.M.E., Fokkema, C., Papazian, N., Czeti, Á., Appelman, M.K., Vermeulen, M., *et al.* (2024) An IL-1 β -Driven Neutrophil-Stromal Cell Axis Fosters a Baff-Rich Protumor Microenvironment in Individuals with Multiple Myeloma. *Nature Immunology*, **25**, 820-833. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01808-x>
- [36] Wennmann, M., Klein, A., Bauer, F., Chmelik, J., Grözinger, M., Uhlenbrock, C., *et al.* (2022) Combining Deep Learning and Radiomics for Automated, Objective, Comprehensive Bone Marrow Characterization from Whole-Body MRI: A Multicentric Feasibility Study. *Investigative Radiology*, **57**, 752-763. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000891>
- [37] Musto, P., Engelhardt, M., Caers, J., Bolli, N., Kaiser, M., Van de Donk, N., *et al.* (2021) 2021 European Myeloma Network Review and Consensus Statement on Smoldering Multiple Myeloma: How to Distinguish (and Manage) Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Haematologica*, **106**, 2799-2812. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278519>
- [38] Sachpekidis, C., Enqvist, O., Ulén, J., Kopp-Schneider, A., Pan, L., Mai, E.K., *et al.* (2024) Artificial Intelligence-Based, Volumetric Assessment of the Bone Marrow Metabolic Activity in [¹⁸F]FDG PET/CT Predicts Survival in Multiple Myeloma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **51**, 2293-2307. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06668-z>
- [39] Roman-Trufero, M., Auner, H.W. and Edwards, C.M. (2022) Multiple Myeloma Metabolism—A Treasure Trove of Therapeutic Targets? *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 897862. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.897862>
- [40] Werner, S., Krauss, B. and Horger, M. (2022) Dual-Energy CT-Based Bone Marrow Imaging in Multiple Myeloma: Assessment of Focal Lesions in Relation to Disease Status and MRI Findings. *Academic Radiology*, **29**, 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.01.029>
- [41] Reinert, C.P., Krieg, E., Esser, M., Nikolaou, K., Bösmüller, H. and Horger, M. (2021) Role of Computed Tomography Texture Analysis Using Dual-Energy-Based Bone Marrow Imaging for Multiple Myeloma Characterization: Comparison with Histology and Established Serologic Parameters. *European Radiology*, **31**, 2357-2367. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07320-8>
- [42] Pan, Q., Luo, Y., Cao, X. and Li, J. (2021) Increased Uptake of ⁶⁸Ga-Pentixafor in Thymic Rebound after Chemotherapy in a Patient with Multiple Myeloma. *Clinical Nuclear Medicine*, **46**, 90-92. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000003375>
- [43] Barakat, A., Doncheva, N.T., Prado, J., Moll, L., Jensen, J.L., Díaz-delCastillo, M., *et al.* (2025) A Ligand-Receptor Interactome of the Bone Tumor Microenvironment in Multiple Myeloma Bone Pain. *Pain*, **166**, 2831-2850. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003746>