

IRM fonctionnelle corps entier : applications hématologiques

A Luciani (1), C Lin (1), P Beussart (1), P Zerbib (1), C Haioun (2) et A Rahmouni (1)

Abstract

Whole body functional MR imaging: hemato-oncologic applications
J Radiol 2010;91:375-80

Hemato-oncologic imaging combines anatomical and functional imaging data for optimal staging and follow-up of patients. It is currently possible to achieve high spatial resolution and functional evaluation at whole body MR imaging. Functional imaging may be achieved with two techniques: dynamic imaging following intravenous contrast injection and diffusion-weighted imaging. The purpose of this article is to demonstrate how both functional imaging techniques can be combined with whole body MR imaging for the evaluation of multiple myeloma and lymphomas.

Key words: MRI. Functional MRI. Myeloma. Lymphoma. Diffusion. Contrast agent.

Résumé

L'imagerie onco-hématologique exploite la combinaison d'informations anatomiques et fonctionnelles pour optimiser le staging et le suivi des malades. Il est désormais possible de coupler, en IRM corps entier, haute résolution spatiale et étude fonctionnelle et ce notamment dans deux directions : l'imagerie de rehaussement dynamique après injection de produit de contraste et l'imagerie de diffusion.

Les objectifs de ce travail sont de montrer comment ces deux techniques d'imagerie fonctionnelle peuvent être appliquées en IRM corps entier à l'étude du myélome multiple et des hémopathies lymphoïdes.

Mots-clés : IRM. IRM fonctionnelle. Myélome. Lymphome. Diffusion. Produit de contraste.

Introduction

Il est maintenant admis que les stratégies thérapeutiques, mais également l'évaluation du pronostic des malades atteints de maladies hématologiques dépendent pour une grande part du staging initial de la maladie et de l'évaluation de la réponse thérapeutique (1-3).

En parallèle, l'extension tumorale des maladies hématologiques - qu'il s'agisse du myélome multiple ou des lymphomes - peut concerner des sites multiples, d'abord ganglionnaires, mais également des organes profonds, dont la moelle osseuse (2, 4, 5). Dans ces conditions, l'imagerie corps entier au sens large a pour ambition de permettre potentiellement un staging, voire un suivi évolutif en un temps à l'échelle du corps entier (6, 7). Au-delà de la localisation anatomique des lésions tumorales, l'imagerie corps entier peut se combiner à des études fonctionnelles : c'est le cas notamment de la tomographie par émission de positons (TEP) couplée à l'utilisation du traceur ¹⁸FDG, qui permet non seulement l'identification de sites tumoraux dans les pathologies lymphoïdes, mais également une évaluation du métabolisme tumoral (1, 3, 8). L'introduction de l'imagerie hybride TEP-scanner est devenue indispensable dans la prise en charge des maladies hématologiques (9-11).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) se caractérise par sa haute résolution de contraste, sa haute résolution spatiale potentielle, et son absence d'exposition aux irradiations ionisantes (12,

13). Son application est courante pour l'étude de nombreux organes, incluant le squelette, le foie, les organes pelviens...

Grâce aux développements instrumentaux récents, incluant notamment le développement de l'imagerie rapide au travers des reconstructions parallèles, mais également l'accroissement potentiel du signal et de la résolution spatiale par la combinaison d'antennes en réseau phasé, l'IRM peut maintenant être appliquée à l'étude du corps entier (13-15). Une information sur le fonctionnement tumoral peut également être fournie par l'IRM corps entier, soit par l'utilisation de produit de contraste pour ce qui concerne l'angiogénèse, soit en exploitant les propriétés de la diffusion à l'échelle du corps entier (16, 17). Les objectifs de ce court chapitre sont de revenir d'une part sur ces deux stratégies d'imagerie fonctionnelle appliquées aux maladies hématologiques et d'autre part d'illustrer les applications cliniques de ces imageries fonctionnelles, en prenant comme exemple le myélome multiple.

IRM fonctionnelle corps entier et application dans le myélome multiple

Le myélome multiple est caractérisé par une prolifération monoclonale lymphocytaire B, prenant généralement son origine dans la moelle osseuse, et pouvant atteindre à terme des tissus mous, des organes distants, ou éventuellement le sang périphérique. Il existe une augmentation de l'angiogénèse dans le myélome multiple, mais également dans le plasmocytome (18, 19). C'est ainsi qu'il existe, sur des biopsies ostéo-médullaires réalisées chez des patients atteints de myélome multiple, une augmentation de la densité microvasculaire (MVD) (20). Il est possible d'extraire en IRM, après injection dynamique d'agents de contraste T1, des paramètres de la microcirculation pouvant être corrélés avec la MVD, avec des marqueurs sériques de l'activité tumorale, ou bien avec l'infiltration histologique (21-24). Mais pour permettre

(1) Service d'Imagerie Médicale AP-HP, Groupe Hospitalier Henri Mondor-Chenevier, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Paris XII 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France. (2) Service d'hématologie, Groupe Hospitalier Henri Mondor-Chenevier, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Paris XII, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.
Correspondance : A Luciani
E-mail : alain.luciani@hmn.aphp.fr

cette évaluation dynamique, la plupart des études se focalisent sur un segment rachidien, sans autoriser une étude à l'échelle du corps entier (25).

Deux progrès instrumentaux récents autorisent l'application, à l'IRM corps entier, de techniques d'imagerie fonctionnelle, appliquées jusqu'à présent en mono-segmentaire :

- La plupart des systèmes IRM disposent maintenant d'une plateforme d'examen du patient mobile, qui, lorsqu'elle est combinée à l'utilisation d'antennes de surface combinées en réseau phasé, autorise une exploration en corps entier sans compromettre la résolution spatiale (26, 27).
- Le développement des reconstructions parallèles permet une optimisation de la résolution temporelle, permettant de répéter des acquisitions en grand champ, à différents temps, sans nécessiter d'apnée importante. Là encore, la multiplicité des éléments d'antenne est un prérequis indispensable.

Grâce à ces avancées techniques, un protocole d'IRM corps entier combinant étude morphologique en haute résolution spatiale et étude fonctionnelle en haute résolution temporelle (Whole Body Dynamic Contrast Enhanced MRI - WB-DCE-MRI) a pu être initié depuis 2006 sur un système IRM 1.5 Tesla (Siemens Magnetom Avanto[®], Erlangen, Allemagne), combinant des gradients de haute performance (amplitude 40 mT/m), temps de montée 10 [mT·m⁻¹]/msec, une plate-forme d'imagerie avec débattement de 205 cm et une vitesse de déplacement maximale de 20 cm/s. Le système IRM est équipé d'antennes en réseau phasé permettant de connecter jusqu'à 76 éléments de surface sur 18 canaux pour un champ de vue donné. Le champ de vue sélectionné dans notre expérience était fixé à 50 cm avec un overlap de 20 cm entre les différentes sections (28). Cette stratégie a permis l'exploration dynamique en corps entier, en utilisant une séquence 3D écho de gradient en saturation de la graisse de type VIBE (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) choisie pour sa haute résolution temporelle et sa résolution spatiale proche de l'isotropie (29, 30). La *figure 1* illustre l'utilisation des antennes de surface pour l'exploration corps entier en dynamique du myélome multiple. Le temps total d'acquisition, en utilisant les reconstructions parallèles, est limité à 28 minutes, en combinant une exploration morphologique notamment sagittale T1, sagittale T2, et des répétitions dynamiques (incluant sept répétitions couvrant le corps entier) (28). Nous avons pu montrer d'une



Fig. 1 : Mise en place d'antennes en réseau phasé pour l'exploration IRM corps entier (Système Siemens TIM Avanto[®], Erlangen, Allemagne).

part qu'il était possible d'extraire des paramètres de rehaussement médullaire et notamment le rehaussement maximal médullaire nommé E_{max} chez l'ensemble des malades inclus dans le protocole et d'autre part que ces valeurs de rehaussement observées chez des patients présentant une infiltration médullaire – plasmocytose supérieure à 10 % – étaient significativement plus élevées que ceux dépourvus d'infiltration médullaire (28). Deux exemples d'évaluation en IRM dynamique corps entier de patients atteints de myélome multiple sont illustrés en *figures 2 et 3*. Ces travaux initiaux suggèrent que les valeurs de rehaussement maximal pourraient être corrélées à l'activité de la maladie lors du staging initial.

Plus récemment, nous avons réévalué, dans le cadre d'une étude pilote, si l'IRM dynamique corps entier permettait le suivi évolutif des patients traités pour un myélome multiple. Le protocole d'exploration incluait la répétition de trois IRM, chez des malades adressés pour myélome multiple et candidats à une autogreffe : trente patients ont ainsi bénéficié d'une IRM avant traitement, après une chimiothérapie d'induction et après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le rehaussement médullaire maximal, mais également le rehaussement des lésions focales étaient évalués, de même que la modification des caractéristiques de rehaussement à la fois des lésions et de la moelle osseuse. Après chimiothérapie d'induction, il existait une nette réduction de la valeur du rehaussement médullaire maximal chez les patients bons répondeurs (chute de la moyenne du rehaussement maximal médullaire de 138,4 % à 94,3 % avec les séquences décrites ; $p = 0,02$). Un rehaussement maximal médullaire supérieur à 96,8 % présentait une sensibilité de 100 % pour détecter les patients qui n'étaient pas en réponse complète ou en très bonne réponse partielle (31). De manière plus intéressante, l'IRM dynamique corps entier après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a pu correctement détecter quatre patients qui ont progressé, alors même qu'ils étaient en bonne réponse complète suivant les critères uniformes internationaux (4).

Le myélome multiple constitue un exemple original, où la combinaison d'une information morphologique et anatomique, avec une exploration fonctionnelle fondée sur l'évaluation de la néo-angiogenèse des tumeurs, permet une meilleure détection de la maladie initiale, un suivi post-thérapeutique et probablement l'identification précoce de sujets non répondeurs, insuffisamment détectés par les autres modalités de surveillance. Naturellement, les résultats sont fondés sur des études pilotes, mais d'ores et déjà, une étude nationale multicentrique à plus large échelle est en cours.

IRM de diffusion corps entier

1. Développements technologiques et instrumentaux en imagerie de diffusion

L'imagerie de diffusion permet la visualisation et la quantification des mouvements microscopiques protoniques liés aux déplacements browniens (32, 33). L'approche la plus simple en imagerie par IRM de diffusion est l'utilisation d'une séquence pondérée en T2, encadrée par deux gradients de déphasage, chacun séparés par un pulse de refocalisation de 180°, reprenant les principes détaillés par Stejskal et Tanner (34). La résultante de l'application de ces deux gradients de déphasage est que les protons immobiles durant leur application participent pleinement au signal, tandis

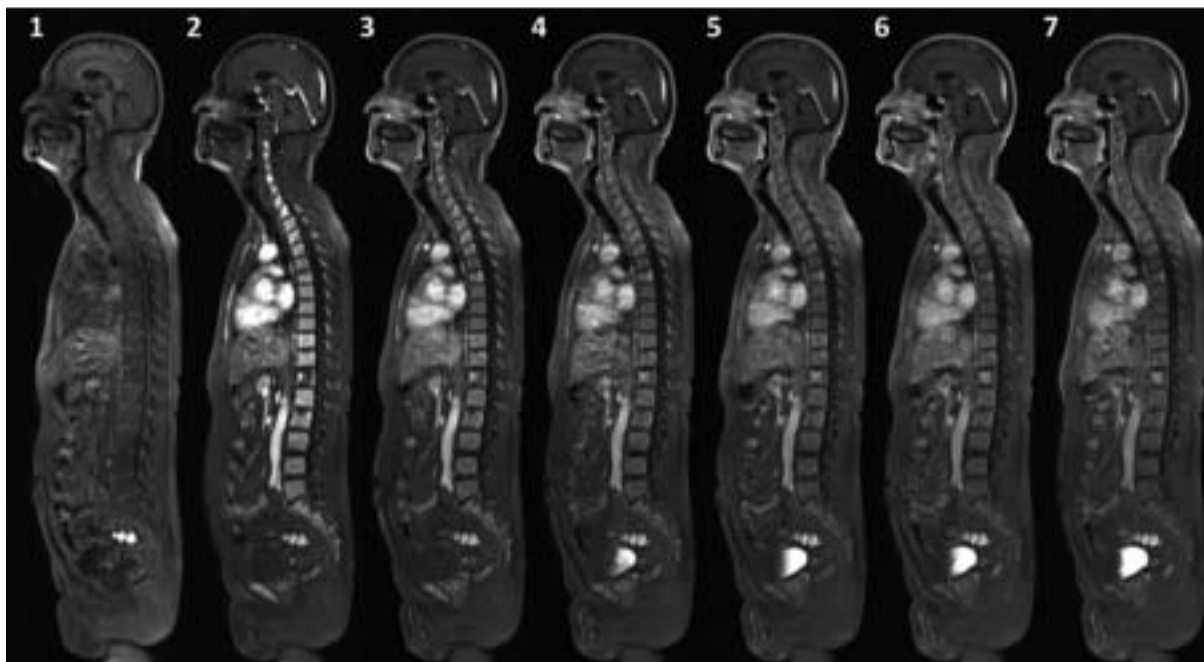


Fig. 2 : Patient de 56 ans avec pic d'immunoglobuline et suspicion de myélome multiple. Séquence 3D VIBE (Three dimensional Volumetric Interpolated Breath Hold Examination ; TR/TE (ms) 3.6/1.3 ; $\alpha = 20^\circ$; bp = 490 Hz/px ; FOV (mm) 500 x 500 x 72 ; Grappa = 2) sagittale, répétée 7 fois après injection, montrant une prise de contraste anormale dépassant 100 % de l'ensemble du tissu médullaire. Il existait en anatomopathologie une infiltration médullaire plasmocytaire supérieure à 10 %.

que les protons mobiles, fût-ce à l'échelle microscopique, seront incomplètement rephasés, aboutissant à une réduction du signal. Le signal ainsi obtenu est défini par intensité de signal définie comme suit :

$$IS = IS_0 e^{-bD}$$

où b est le facteur de diffusion, D est le coefficient de diffusion, et IS_0 l'intensité de signal obtenue pour une valeur de $b = 0$.

À ce jour, l'application clinique de l'imagerie de diffusion est possible avec l'utilisation de séquences rapides en single-shot echo-planar imaging (EPI). Cependant, le long train d'échos généré par les séquences en EPI se traduit généralement par une importante chute de signal suivant une courbe de dégradation $T2^*$ (35-38). Il existe donc généralement un compromis à conserver entre résolution spatiale d'une part et résolution en contraste d'autre part, notamment à fort facteur de pondération. De plus, rappelons que l'imagerie EPI est généralement sensible aux hétérogénéités locales, aux artefacts de susceptibilité et aux artefacts de déplacement chimique (39).

Dans ces conditions, l'application de l'imagerie de diffusion à l'échelle du corps entier a été toute récente.

2. Imagerie de diffusion corps entier

Compte tenu des prérequis imposés par l'utilisation de séquences en EPI, l'application de séquences de diffusion à l'échelle du corps entier est techniquement complexe :

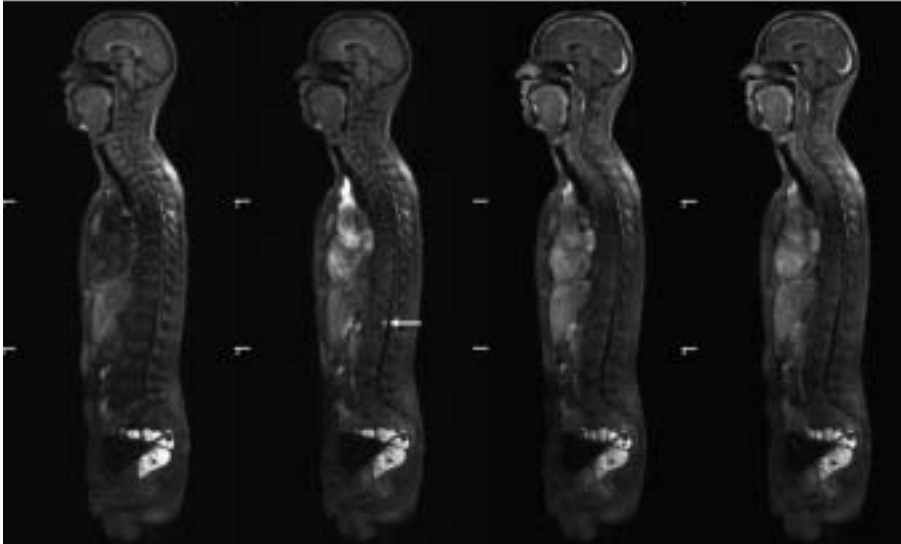
- L'optimisation de la résolution de contraste nécessite l'utilisation de coupes épaisses
- La sensibilité aux artefacts de susceptibilité – notamment avec les structures aériques - ou aux artefacts de mouvements la rend difficilement applicable à l'étude de structures mobiles, qu'il s'agisse en particulier du poumon ou des organes abdominaux mobiles avec la respiration.

En 2004, Takahara *et al* ont été les premiers à rapporter la combinaison de séquences corps entier en imagerie de diffusion, avec un gating respiratoire ou avec des séquences en apnée (17). Reste que l'IRM de diffusion corps entier ne peut pas encore être considérée à ce jour comme un outil fiable, robuste et standardisé de l'évaluation tumorale.

2.1. Questions technologiques en suspens

À la suite d'une conférence de consensus en mai 2008, le National Cancer Institute a proposé des recommandations pour l'utilisation de l'imagerie de diffusion comme bio-marqueur en oncologie (40).

- Le choix du facteur de diffusion n'est pas uniformisé. Il est admis que les valeurs faibles de b (généralement inférieures à 100 ou 150 s/mm^2) sont surtout utiles pour refléter la perfusion tissulaire (41, 42). Des valeurs plus élevées de b , notamment entre 1 000 et 5 000 s/mm^2 sont nécessaires pour permettre l'exploration complète des phénomènes de diffusion. De plus, le choix des valeurs de b et l'extraction de paramètres d'ADC suivant des lois mono ou bi-exponentielles restent à adapter en fonction du type de tissu étudié.
- Il est généralement admis que des valeurs basses d'ADC au sein d'organes pleins reflètent plutôt la présence de tumeurs, mais aucun niveau de référence absolu ne peut être retenu (40, 43). De la même façon, sous traitement, il existe généralement une augmentation du coefficient apparent de diffusion, mais, là encore, aucune valeur de référence ne peut être communiquée, ceci dépendant à la fois du tissu exploré, de la séquence étudiée, et du facteur de b utilisé (44).
- L'application et l'utilité des séquences de diffusion, quant à l'étude de la réponse thérapeutique, sont fondées sur des études encore trop préliminaires. Il est possible que les éléments fournis par les séquences de diffusion soient notamment importants pour l'évaluation des traitements anti-angiogéniques, ou des thérapies induisant une apoptose cellulaire tumorale (44). L'application et le



a
b

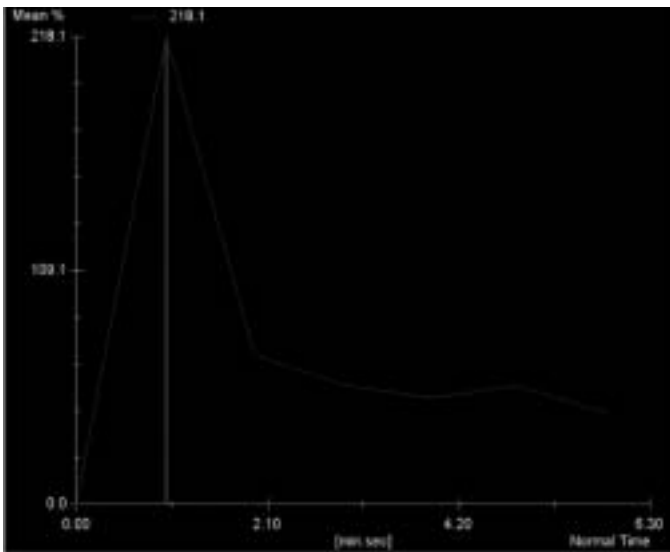


Fig. 3 : Patient de 72 ans avec pic d'immunoglobuline.

- a** Séquence 3D VIBE (Three dimensional Volumetric Interpolated Breath Hold Examination ; TR/TE (ms) 3.6/1.3 ; $\alpha = 20^\circ$; bp = 490 Hz/px ; FOV (mm) 500 x 500 x 72 ; Grappa = 2) sagittale, répétée après injection, montrant une prise de contraste anormale d'une lésion nodulaire rachidienne isolée (flèche).
- b** Il est possible d'extraire de ces acquisitions répétées une courbe de rehaussement après injection.

succès de l'application de ces séquences de diffusion à d'autres modèles thérapeutiques restent discutés.

- Les processus biophysiques et physiologiques, reflétés par les modifications de l'ADC, restent insuffisamment compris. Dans ces conditions, le lien entre les modifications du coefficient apparent de diffusion et les autres biomarqueurs, voire les autres techniques d'imagerie, dans l'évaluation tumorale ne peut être totalement explicité à ce jour.

2.2. Imagerie de diffusion corps entier : peut-on parler d'application en pratique clinique ?

Compte tenu des éléments soulevés plus haut, il est très difficile de parvenir à une standardisation d'un protocole d'IRM de diffusion en corps entier, même si cette possibilité est offerte par la plupart des appareils d'IRM à ce jour. Insistons sur quelques éléments à prendre en compte :

- Quelle séquence faut-il choisir ? Nous l'avons vu, les séquences de diffusion sont fondées sur des séquences T2, généralement en single shot EPI. La saturation de la graisse peut être obtenue par deux types de méthodes, soit de type short tau time inversion recovery (STIR), soit en utilisant une saturation spectrale sélective de la graisse. Aucune recommandation à l'heure actuelle ne peut

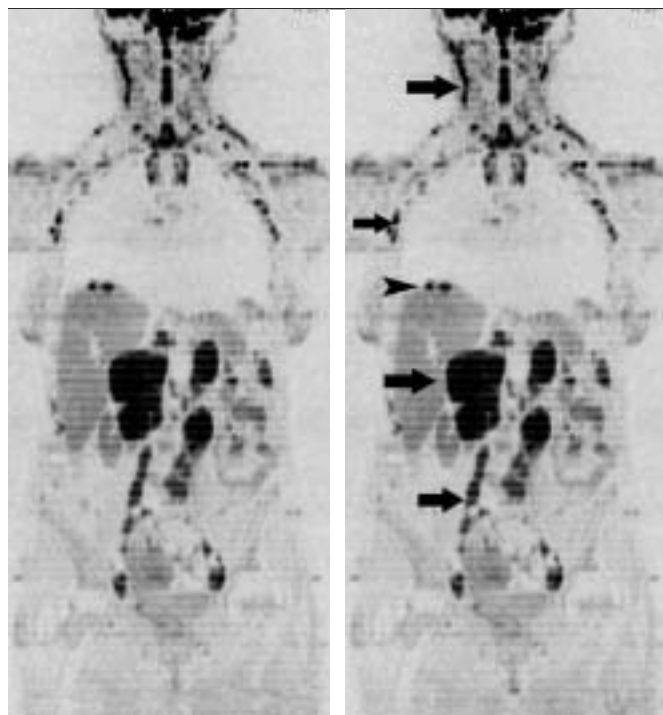
être fournie au vu des données de la littérature, et l'optimisation des séquences STIR ou en saturation de la graisse dépend essentiellement de l'organe étudié.

- Quel facteur de b utiliser en imagerie corps entier ? Il est généralement admis qu'une faible valeur de b, généralement voisine de 0 ou 50 s/mm², associée à l'étude d'une seconde valeur de b généralement supérieure ou égale à 1 000 s/mm² est nécessaire. Là encore, rappelons que le choix de la modalité d'extraction des coefficients apparents de diffusion, fondées sur des décroissances mono ou multi-exponentielles, n'est pas encore fixé. Cependant, les séquences utilisant un facteur b = 0 semblent limitées du fait du signal du sang circulant, rendant difficile la différenciation des petits ganglions des structures vasculaires adjacentes. Le gradient de diffusion joue en effet un rôle potentiel comme filtre de vitesse et pourrait être particulièrement utile autour de valeurs de b = 10 ou 50 s/mm².

- Quelle épaisseur de coupe sélectionner ? Il est généralement admis dans la littérature que les séquences axiales sont les plus simples en imagerie de diffusion corps entier, avec un sens de codage de la phase en antéropostérieur pour limiter les distorsions d'image. Les épaisseurs de coupes sont généralement voisines de 4 à 5 mm.

3. Applications en onco-hématologie ?

Les données de la littérature sur l'utilisation des séquences d'imagerie corps entier en hématologie sont parcellaires, mélangeant généralement des lésions secondaires de cancers primitifs différents, avec des potentiels d'extension métastatique variables. Les applications initiales ont été réalisées pour la détection de lésions secondaires osseuses, en comparaison avec les données de scintigraphie (45). Reste que les lésions primitives étaient d'origine différente, que les métastases ostéoblastiques complètes n'étaient pas retrouvées sur les séquences d'imagerie de diffusion, et que la combinaison de l'imagerie de diffusion en corps entier aux séquences morphologiques T1 ou T2 était nécessaire. Puisque l'infiltration ganglionnaire par une tumeur se traduit généralement par une chute des coefficients apparents de diffusion, quelques études pilotes ont évalué l'apport de l'imagerie de diffusion corps entier à l'étude de maladies lymphomateuses. Un exemple de staging initial de lymphome est illustré en *figure 4*. Les résultats, là encore, sont très parcellaires (16, 46). Des études avec un effectif plus large sont indispensables avant que la place exacte de l'imagerie de diffusion corps entier puisse être identifiée dans son application en hématologie ou en oncologie.



a|b

Fig. 4 : Patient de 23 ans avec lymphome B à grandes cellules en staging initial. Imagerie de diffusion (MPR) avec facteur de b 800 sec/mm² (Nombre d'excitations = 4 ; GRAPPA Facteur = 2 ; EPI facteur 108 ; bp = 1 602 Hz/px ; Matrice 130 x 108 ; FOV 450 x 400 mm).

- a** Présence de multiples sites ganglionnaires sus et sous-diaphragmatiques présentant une restriction de la diffusion. Il existe en outre au moins 2 nodules en diffusion restreinte à la partie haute du foie.
- b** Les flèches montrent les atteintes ganglionnaires et la tête de flèche les nodules hépatiques.

Points à retenir

- Les progrès technologiques des appareils d'IRM permettent d'envisager le couplage d'informations fonctionnelles avec des informations anatomiques, et ce à l'échelle du corps entier.
- L'imagerie dynamique corps entier est désormais au stade de la recherche clinique multicentrique dans certaines affections hématologiques comme le myélome multiple.
- Les applications de l'IRM de diffusion corps entier, et la place de l'imagerie de diffusion corps entier concernant les maladies hématologiques, restent à préciser.
- L'imagerie de diffusion corps entier n'est pas encore au stade de l'application clinique, mais reste dans le domaine de la recherche, à la fois du fait de développements instrumentaux toujours en cours, d'une absence de standardisation des paramètres de diffusion et du faible nombre d'études cliniques prospectives dans la littérature.

Références

1. Lin C, Luciani A, Itti E, Haioun C, Rahmouni A. Whole body MRI and PET/CT in haematological malignancies. *Cancer Imaging* 2007;7 Spec No A: S88-93.
2. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006;42:1539-43.
3. Rahmouni A, Luciani A, Itti E. MRI and PET in monitoring response in lymphoma. *Cancer Imaging* 2005;5 Spec No A: S106-12.
4. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
6. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. *Eur J Radiol* 2009;70:393-400.
7. Rahmouni A, Luciani A, Itti E. Quantitative CT analysis for assessing response in lymphoma (Cheson's criteria). *Cancer Imaging* 2005;5 Spec No A: S102-6.
8. Lin C, Itti E, Haioun C et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007;48:1626-32.
9. Itti E, Lin C, Dupuis J et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 2009;50:527-33.
10. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106: 1376-81.
11. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Meignan M, Reyes F. PET scan in the therapeutic strategy. *Hematol J* 2004;5 Suppl 3: S149-53.
12. Lauenstein TC, Semelka RC. Whole-body magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:15-20.
13. Lauenstein TC, Freudenberg LS, Goehde SC et al. Whole-body MRI using a rolling table platform for the detection of bone metastases. *Eur Radiol* 2002;12:2091-9.
14. Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18: 193-202.
15. Lauenstein TC, Semelka RC. Emerging techniques: whole-body screening and staging with MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:489-98.

16. Li S, Sun F, Jin ZY, Xue HD, Li ML. Whole-body diffusion-weighted imaging: technical improvement and preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1139-44.
17. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004;22:275-82.
18. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in patients with multiple myeloma undergoing high-dose therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:235-9.
19. Rajkumar SV, Leong T, Roche PC et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2000;6:3111-6.
20. Bhatti SS, Kumar L, Dinda AK, Dawar R. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma: use of light microscopy as well as computerized image analyzer in the assessment of microvessel density and total vascular area in multiple myeloma and its correlation with various clinical, histological, and laboratory parameters. *Am J Hematol* 2006;81: 649-56.
21. Nosàs-García S, Moehler T, Wasser K et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for assessing the disease activity of multiple myeloma: a comparative study with histology and clinical markers. *J Magn Reson Imaging* 2005;22: 154-62.
22. Rahmouni A, Montazel JL, Divine M et al. Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;229:710-7.
23. Rahmouni A, Divine M, Mathieu D et al. Detection of multiple myeloma involving the spine: efficacy of fat-suppression and contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:1049-52.
24. Rahmouni A, Divine M, Mathieu D et al. MR appearance of multiple myeloma of the spine before and after treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:1053-7.
25. Baur A, Bartl R, Pellengahr C, Baltin V, Reiser M. Neovascularization of bone marrow in patients with diffuse multiple myeloma: a correlative study of magnetic resonance imaging and histopathologic findings. *Cancer* 2004;101: 2599-604.
26. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Herzog P et al. High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography: experience on a 32-channel system. *Invest Radiol* 2005;40:743-53.
27. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005;55:33-40.
28. Lin C, Luciani A, Belhadj K et al. Patients with plasma cell disorders examined at whole-body dynamic contrast-enhanced MR imaging: initial experience. *Radiology* 2009;250:905-15.
29. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU et al. Three-dimensional volumetric interpolated breath-hold MR imaging for whole-body tumor staging in less than 15 minutes: a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:445-9.
30. Rofsky NM, Lee VS, Laub G et al. Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination. *Radiology* 1999;212:876-84.
31. Lin C, Luciani A, Belhadj K et al. Multiple myeloma treatment response assessment by whole-body dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2010;254:521-31.
32. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:591-9.
33. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
34. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurement: Spin Echoes in the Presence of a Time-dependant Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* 1965. 42:288
35. Skare S, Newbould RD, Clayton DB, Albers GW, Nagle S, Bammer R. Clinical multishot DW-EPI through parallel imaging with considerations of susceptibility, motion, and noise. *Magn Reson Med* 2007;57:881-90.
36. Oner AY, Tali T, Celikyay F, Celik A, Le Roux P. Diffusion-weighted imaging of the spine with a non-carr-purcell-meiboomgill single-shot fast spin-echo sequence: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28: 575-80.
37. Coenegrachts K, Delanote J, Ter Beek L et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques. *Br J Radiol* 2007;80:524-31.
38. De Foer B, Vercruyse JP, Pilet B et al. Single-shot, turbo spin-echo, diffusion-weighted imaging versus spin-echo-planar, diffusion-weighted imaging in the detection of acquired middle ear cholesteatoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27: 1480-2.
39. Liu G, Ogawa S. EPI image reconstruction with correction of distortion and signal losses. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:683-9.
40. Padhani AR, Liu G, Koh DM et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11:102-25.
41. Le Bihan D, Turner R, MacFall JR. Effects of intravoxel incoherent motions (IVIM) in steady-state free precession (SSFP) imaging: application to molecular diffusion imaging. *Magn Reson Med* 1989;10: 324-37.
42. Luciani A, Vignaud A, Cavet M et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology* 2008;249: 891-9.
43. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 2008;18:477-85.
44. Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L. Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 2008;248:894-900.
45. Vilanova JC, Barcelo J. Diffusion-weighted whole-body MR screening. *Eur J Radiol* 2008;67:440-7.
46. Li S, Xue HD, Li J et al. Application of whole body diffusion weighted MR imaging for diagnosis and staging of malignant lymphoma. *Chin Med Sci J* 2008;23:138-44.