

## The evolving role of MRI in oncohaematological disorders

### *Il ruolo della RM nelle malattie oncoematologiche*

O. Tamburrini<sup>1</sup> • M.A. Cova<sup>2</sup> • D. Console<sup>1</sup> • P. Martingano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UO di Radiologia, Università “Magna Graecia” di Catanzaro, Campus di Germaneto, Viale Europa, I-88100 Catanzaro, Italy

<sup>2</sup>UCO di Radiologia, Università di Trieste, Ospedale di Cattinara, Strada di Fiume 447, I-34149 Trieste, Italy

Correspondence to: O. Tamburrini, Tel.: +39-961-3647284, Fax: +39-961-3647395, e-mail: tamburrini@unicz.it

Received: 15 September 2006 / Accepted: 15 November 2006 / Published online: 23 July 2007

#### Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) has opened new possibilities to current diagnostic radiology in the evaluation of bone marrow. Compared with other imaging modalities, MRI is the only technique able to directly visualise bone marrow with its different components of red and yellow marrow. Other advantages of MRI are high-contrast resolution and multiplanar view, as well as extensive coverage of the skeleton with whole-body MRI (WBMRI). However, specificity of signal alterations of bone marrow is low. Therefore, MRI findings need to be integrated with clinical and laboratory findings as well as with haematological and oncological evaluation. MRI provides information that effectively aids diagnosis, staging and follow-up of various bone marrow disorders. There is increasing interest in the capabilities of MRI in the evaluation of bone marrow, in particular of haematological malignancies. According to some authors much work remains to be done to improve sensitivity and specificity of MRI in order to define the real clinical value of this imaging modality in the multidisciplinary management of patients with a haematological malignancy. This article presents recent developments and perspectives in the use of MRI in oncohaematological diseases.

**Key words** Haematology • Bone marrow • Magnetic resonance imaging • Tissue characterisation • Contrast enhancement • Whole body • Bone marrow diseases

#### Riassunto

La risonanza magnetica (RM) ha aperto nuove possibilità alla radiologia diagnostica per la valutazione del midollo osseo. A differenza delle altre modalità di imaging, la RM è la sola tecnica capace di visualizzare direttamente il midollo osseo, nelle sue componenti di midollo rosso e giallo. Altri vantaggi della RM sono rappresentati dall'elevata risoluzione di contrasto e dalla visione multiplanare, assieme ad un'ampia copertura dello scheletro, fino alla RM “whole body” (WBMRI). Tuttavia la specificità delle alterazioni di segnale è bassa, perciò i reperti di RM devono essere integrati con la clinica e i risultati di laboratorio assieme alla valutazione ematologica ed oncologica. La RM fornisce informazioni che aiutano la diagnosi, lo staging ed il follow-up di diverse malattie del midollo osseo. Vi è un crescente interesse per la capacità della RM di valutare il midollo osseo, particolarmente nelle neoplasie ematologiche. Secondo alcuni autori “molto lavoro deve ancora essere fatto” per migliorare la sensibilità e la specificità della RM e per definire il reale valore clinico di questa modalità di imaging nella gestione multidisciplinare del paziente con una neoplasia ematologica. Questo articolo presenta i recenti sviluppi e le prospettive nell'uso della RM nelle patologie oncoematologiche.

**Parole chiave** Ematologia • Midollo osseo • Risonanza magnetica • Caratterizzazione tissutale • Contrast enhancement • Whole body • Malattie midollo osseo

#### Introduction

In oncohaematology and haematology, diagnosis and determination of disease stage, prognostic factors and response to treatment are of remarkable value in adjusting the initial treatment to the spread and aggressiveness of the disease to avoid over- or undertreatment during the course of the disease and to enable different therapies to be compared [1–3]. Microscopic evaluation of bone marrow specimens from blind aspirations and biopsies remains fundamental for determining diagnosis, treatment and prognosis. Biopsy or as-

#### Introduzione

In ematologia ed in oncoematologia è estremamente importante stabilire la diagnosi, lo stadio di malattia, i fattori prognostici e la risposta al trattamento, in modo da poter bilanciare il trattamento iniziale alla diffusione e all'aggressività della patologia, evitare sovra o sottodosaggi e comparare differenti trattamenti [1–3]. La valutazione microscopica dei campioni di midollo osseo da aspirati eseguiti alla cieca o da biopsie mantiene il suo ruolo fondamentale nel determinare la diagnosi, la prognosi e il trattamento da intraprendere. Le

pirate specimens typically have a sample volume of no more than  $0.1 \text{ cm}^3$  compared with a potential total active marrow volume greater than  $1,000 \text{ cm}^3$ . Furthermore, whereas many haematological disorders are known to diffusely infiltrate the axial bone marrow, the overall distribution of disease can be heterogeneous on a length scale, precluding an accurate and definitive assessment via an aspirate or a biopsy from a single site [4–6].

Magnetic resonance imaging (MRI) is the only imaging technique that allows direct visualisation of bone marrow, and it is the most sensitive. It is a noninvasive technique that complements bone marrow aspirations and biopsies by sampling a large volume of bone marrow and providing information that aids in diagnosis, staging and follow-up of bone marrow disease [4–6]. Recently, the availability of faster gradients and rapid table motion have opened possibilities for whole-body MRI in detecting bone marrow disease [7–10]. If sensitivity is high, specificity is low. Given its lack of specificity, MRI of bone marrow has no decisive diagnostic role. As the signal characteristic of focal and multifocal lesions is not specific for diagnosis, bone marrow MRI has to be interpreted within the clinical context. Therefore MRI findings need to be integrated with clinical and laboratory findings as well as with haematological and oncological evaluation [2, 4].

---

## Imaging techniques

Many pulse sequences are available for bone marrow MRI. MR appearance of bone marrow is highly dependent on the pulse sequence used and the relative amounts of fat and water within the marrow. Conventional spin echo (SE) T1-weighted sequence is effective for imaging bone marrow due to its capability in showing the different signal intensity of red and yellow marrow, to the relatively high sensitivity in detecting bone marrow pathology and to good image quality and relatively short imaging time [4–11]. Limitations of SE T1-weighted sequence include low specificity, as most bone marrow disorders exhibit low signal intensity, and relatively low sensitivity in detecting pathology in children due to the similarity of signal intensity characteristics of normal red marrow with the predominant low signal of bone marrow disorders with this sequence [12–14].

SE T2-weighted sequence shows good sensitivity in detecting bone marrow pathology and allows good definition of the fluid component of the lesion. However, image quality is often poor, and imaging time is long.

Fast T2-weighted SE FSE sequences have largely replaced conventional T2-weighted SE imaging because of the marked reduction in acquisition times. However, in spite of this advantage and good image quality, FSE T2-weighted sequence has a major disadvantage that has limited its application to bone marrow. This disadvantage is due to the high signal intensity of fat, which results in a reduced contrast between the lesion and normal bone marrow. FSE T2-weighted sequences can be combined with frequency-selective fat suppression to improve the conspicuity of marrow lesions [15].

*biopsie e gli aspirati campionano solitamente un volume non superiore a  $0,1 \text{ cm}^3$  rispetto ad un volume totale di midollo potenzialmente attivo superiore ai  $1000 \text{ cm}^3$ . Inoltre, sebbene molte patologie ematologiche infiltrino diffusamente il midollo osseo assiale, la generale distribuzione della malattia può essere eterogenea in estensione, impedendo una valutazione accurata e definitiva qualora si utilizzi un aspirato o una biopsia provenienti da una singola sede [4–6].*

*La risonanza magnetica è l'unica tecnica in grado di visualizzare direttamente il midollo osseo ed è la più sensibile. È una tecnica non invasiva complementare all'aspirato o alla biopsia midollare che consente di studiare un ampio volume di midollo e fornisce informazioni utili per la diagnosi, lo staging ed il follow-up delle malattie del midollo osseo [4–6]. Recentemente la disponibilità di gradienti più veloci e di lettini a rapido movimento hanno aperto la strada alla RM whole body nell'individuazione delle malattie del midollo osseo [7–10]. La RM è dotata di elevata sensibilità, ma di bassa specificità; perciò la risonanza magnetica del midollo osseo non ha un ruolo diagnostico decisivo. Dal momento che le caratteristiche di segnale delle lesioni focali e multifocali non sono specifiche per la diagnosi, la RM del midollo osseo deve essere interpretata nel contesto clinico; pertanto i reperti di risonanza devono essere integrati con quelli clinici e laboratoristici, assieme alla valutazione ematologica ed oncologica [2, 4].*

---

## Tecniche di imaging

*Per l'imaging RM del midollo osseo sono oggi disponibili numerose sequenze. L'aspetto in RM del midollo osseo dipende molto dalla sequenza usata e dal contenuto relativo di acqua e grasso al suo interno. La sequenza spin echo (SE) convenzionale T1-pesata è una sequenza efficace per lo studio del midollo osseo, grazie alla capacità di evidenziare la differente intensità di segnale del midollo rosso e giallo, alla capacità sufficientemente elevata di individuare la patologia del midollo osseo, alla buona qualità di immagine e al tempo di acquisizione relativamente breve [4–11]. Gli svantaggi della sequenza SE T1-pesata comprendono la bassa specificità, dal momento che la maggior parte delle malattie del midollo osseo ha bassa intensità di segnale, e la sensibilità relativamente bassa in età pediatrica, a causa della somiglianza di intensità di segnale fra il midollo rosso normale e il basso segnale delle patologie midollari in questa sequenza [12–14].*

*La sequenza SE T2-pesata è dotata di una buona sensibilità nell'individuazione della patologia midollare e permette una buona definizione della componente fluida delle lesioni, tuttavia la qualità di immagine è spesso scarsa e il tempo di acquisizione è lungo.*

*Le sequenze fast SE T2 pesate (FSE) hanno ampiamente rimpiazzato le convenzionali SE T2-pesate grazie alla notevole riduzione del tempo di esame. Tuttavia, nonostante questo vantaggio e la buona qualità di immagine, la sequenza FSE T2-pesata presenta uno svantaggio importante che ne limita l'impiego, rappresentato dall'elevato segnale prove-*

Reduction of fat signal intensity can be obtained with many sequences, which use different mechanisms to cancel the fat signal and enhance lesion visibility. Fat-suppressed sequences are considered the most sensitive in detecting the pathology. There are four major types of fat-suppressed sequences: short TI inversion recovery (STIR), selective saturation, chemical shift and opposed-phase sequences. The most widely used fat-suppressed sequence for bone marrow imaging is the STIR sequence [15].

Diffusion-weighted imaging has been recently used for vertebral bone marrow evaluation based on the assumption that interstitial water increase in bone marrow oedema due to benign compression fractures can be differentiated from restricted motion of water molecules in tumour cell infiltration [16, 17]. Hypointensity or isointensity reflects acute benign collapse, whereas hyperintensity is indicative of tumour infiltration. Apparent diffusion coefficients (ADC) are significantly lower in metastatic disease than in bone marrow oedema. Furthermore, bone marrow cellularity can be estimated by ADC measurements. Data published in the literature suggest that diffusion-weighted sequences are an additional tool for differentiating vertebral fractures due to osteoporotic collapse with bone marrow oedema and metastatic collapse, and this might be helpful for monitoring response to therapy in metastatic disease [18].

Selective water and fat imaging methods or imaging with and without fat suppression have been used for quantitative evaluation of signal strengths and relaxation times to obtain more specific information on the response of haematological diseases to therapy. In addition to imaging, <sup>1</sup>H-MR spectroscopy of red vertebral bone marrow has been proposed for diagnosis and follow-up in patients with bone marrow malignancies such as leukaemia, lymphoma and myeloma [19–23].

After gadolinium injection, normal bone marrow shows no signal intensity changes on T1-weighted images, and measurements show no or only little increase. On the contrary, focal lesions usually exhibit a strong signal increase. Fast dynamic imaging after gadolinium injection can show abnormal marrow perfusion in cases of diffuse marrow involvement [24–26]. Contrast-enhanced MR imaging with opposed-phase gradient-echo sequences showing haematopoietic bone marrow with low signal intensity as opposed to intermediate intensity of fat marrow has proved to be suitable for demonstrating bone marrow involvement. The use of gadolinium-enhanced MRI, particularly dynamic sequences, for the examination of patients with bone involvement in haematologic diseases, has been increasing. In a climate of cost containment, use of contrast enhancement with MR sequences must, at a minimum, have the potential to alter diagnosis and prognosis. The decision to use contrast material should be directed towards answering a specific diagnostic question that cannot be answered through simpler methods [26, 27].

The dynamic contrast enhancement of normal bone marrow is strongly influenced by age and fat content. Bone marrow enhancement decreases markedly with increasing age and conversion to fat despite major variability among subjects. Some authors believe that bone marrow enhancement cannot be adequately assessed with standard T1-weighted SE

*niente dal grasso che diminuisce il contrasto fra le lesioni e il midollo osseo normale. La sequenza FSE T2-pesata deve comunque essere combinata con la tecnica a soppressione selettiva del grasso, per migliorare la visibilità delle lesioni midollari [15]. La riduzione di intensità del segnale del grasso può essere ottenuta con diverse sequenze che utilizzano differenti meccanismi per cancellare il segnale del grasso e migliorare la visibilità delle lesioni. Le sequenze a soppressione del grasso sono considerate le più sensibili nell'individuazione di patologia. Vi sono quattro tipi principali di sequenze a soppressione del grasso: la short TI inversion recovery (STIR), la saturazione selettiva, le sequenze a chemical shift e ad opposizione di fase. La sequenza a soppressione del grasso più usata nell'imaging del midollo osseo è la sequenza STIR [15].*

*L'imaging di diffusione è stato recentemente usato per la valutazione del midollo osseo vertebrale, in base al principio che l'aumento di liquido interstiziale nell'edema del midollo osseo dovuto ad una frattura da compressione benigna è differenziabile dalla ridotta mobilità delle molecole d'acqua che si ha nell'infiltrazione di cellule tumorali [16, 17]. L'ipo- o l'isointensità riflette un crollo acuto benigno, mentre l'iperintensità è indicativa di infiltrazione tumorale. I coefficienti di diffusione apparente (ADC) sono significativamente più bassi nella malattia metastatica rispetto a quelli dell'edema midollare. Inoltre la cellularità del midollo può essere stimata in base alle misure di ADC. I lavori pubblicati in letteratura riportano che le sequenze di diffusione sono uno strumento aggiuntivo per differenziare le fratture vertebrali dovute ad un crollo osteoporotico con edema midollare dal crollo metastatico e questo può essere utile per monitorare la risposta alla terapia nella malattia metastatica [18].*

*I metodi di imaging selettivo per l'acqua e per il grasso, con o senza la soppressione del grasso, sono stati usati per la valutazione quantitativa dell'intensità di segnale e dei tempi di rilassamento così da ottenere informazioni più specifiche sulla risposta alle terapie delle patologie ematologiche. Accanto all'imaging, la spettroscopia <sup>1</sup>H-RM del midollo rosso vertebrale è stata proposta per la diagnosi ed il follow-up terapeutico nei pazienti con neoplasie del midollo osseo come la leucemia, il linfoma ed il mieloma [19–23].*

*Dopo l'iniezione di gadolinio il midollo osseo normale non mostra alterazioni dell'intensità di segnale nelle sequenze T1-pesate e le misurazioni dimostrano solo un lieve aumento di segnale o nessun aumento. Al contrario le lesioni di solito presentano un importante aumento di segnale. L'imaging rapido dinamico dopo iniezione di gadolinio può dimostrare un'anomala impregnazione del midollo nei casi di coinvolgimento midollare diffuso [24–26]. L'imaging RM dopo contrasto con le sequenze gradient-echo ad opposizione di fase, in cui il midollo ematopoietico ha una bassa intensità di segnale, diversamente dall'intensità intermedia del midollo adiposo, si è dimostrato adatto ad evidenziare il coinvolgimento del midollo osseo. L'uso dell'imaging dopo contrasto in risonanza magnetica, particolarmente con le sequenze dinamiche, per lo studio dei pazienti con coinvolgimento midollare nelle malattie onco-ematologiche sta aumentando. Dal punto di vista del contenimento dei costi, l'uso del mezzo*

sequences, but it can be readily analysed by using dynamic ultrafast sequences, which yield high temporal resolution and heavily T1-weighted images. MRI criteria for normal bone marrow are based not only on T1-weighted signal intensity analysis but also on enhancement time curve (ETC) analysis, both of which warrant further evaluation in patients with bone marrow diseases [24–26].

Recently, ultrasmall, superparamagnetic iron oxide particles have been developed for evaluation of phagocytic activity of bone marrow. Phagocytic activity is a marker of normal red marrow absent in bone tumours. Ultrasmall particles are taken up by the reticuloendothelial system of bone marrow to reduce the T1 and T2 signal of normal marrow, thus improving contrast between infiltrated and normal marrow [28].

New developments in MRI equipment allow coronal images (SE T1-weighted and STIR images) of the entire skeleton [whole-body MRI (WBMRI)] to be obtained by a table-moving technique in a matter of minutes. Many different approaches to WBMRI have been proposed by several different authors [7, 8, 29–31]. The WBMRI overcomes many limitations. All whole-body images are collected using a 1.5-Tesla (T) whole-body scanner. Patients are examined after being placed on the rolling table platform in the feet-first position. They are positioned supine with their arms usually placed at their sides. The maximal longitudinal field of view (FOV) is 180–210 cm. The larger FOV enables head-to-toe scanning of most adult patients without repositioning of the patient [30]. Turbo spin-echo (TSE) images are performed using only the integrated body coil. All images are acquired initially in the coronal plane. It is necessary to acquire T1-weighted and STIR images for different stations, from head to feet, by using the combination of moving tabletop, table extender and image-melding software [31].

In the evaluation of bone metastatic disease, lymphoma and myeloma, sagittal images of the spine are acquired employing TSE T1, T2 and STIR sequences. Total scan time is about 25–30 min, and total exam time is about 45 min, including positioning and survey acquisition. Images are then rapidly realigned using the dedicated software to facilitate instant review at the workstations. Interpretation is enhanced by scrolling through the images as a cine loop at a workstation. Interpretation may generally take place in as little as 10–15 min [9].

### MRI of normal bone marrow

Normal bone marrow is dynamic, and this produces a wide spectrum of appearances of bone in MRI. Bone marrow occupies approximately 85% of the medullary bone cavity, the rest being occupied by a network of trabecular bone. The proportion of myeloid tissue and adipose cells within marrow changes with age and the body's demand for new red blood cells. Marrow can be classified into haematopoietic (red) and fatty (yellow) types, depending on chemical composition and cellular make-up. Normal haematopoietically inactive, hypocellular, fatty or yellow marrow consists of ap-

*di contrasto in RM deve, come minimo, avere la potenzialità di modificare la diagnosi e la prognosi. La decisione di impiegare il mezzo di contrasto deve essere diretta ad ottenere risposta ad uno specifico quesito diagnostico che non possa essere risolto con metodi più semplici [26, 27].*

*L'enhancement dinamico del midollo osseo normale è fortemente influenzato dall'età e dal contenuto di grasso. L'enhancement midollare diminuisce marcatamente all'aumentare dell'età e con la conversione adiposa, nonostante una variabilità interindividuale. Alcuni autori ritengono che l'enhancement midollare non sia adeguatamente valutabile con le sequenze spin-echo T1-pesate, ma possa essere analizzato utilizzando sequenze dinamiche ultraveloci, che comportano un'elevata risoluzione temporale ed una forte pesatura in T1. I criteri di imaging di RM per definire il midollo osseo normale non sono basati sulla sola analisi dell'intensità di segnale in T1, ma anche sui dati di analisi della curva temporale di enhancement (ETC), che forniscono, entrambi, informazioni aggiuntive per la valutazione del paziente con malattia del midollo osseo [24–26].*

*Recentemente sono state sviluppate particelle superparamagnetiche di ossido di ferro di piccole dimensioni per valutare l'attività fagocitaria anche nel midollo osseo. L'attività fagocitaria è un marker del midollo osseo rosso normale che è assente nei tumori. Le piccole particelle sono captate dal sistema reticolo-endoteliale del midollo osseo e riducono il segnale T1 e T2 del midollo normale, migliorando così il contrasto fra midollo normale ed infiltrato [28].*

*I nuovi sviluppi nell'apparecchiatura di RM permettono di ottenere immagini coronali (SE T1-pesate e STIR) dell'intero scheletro (RM whole body) nel tempo di minuti, utilizzando una tecnica con movimento del tavolo. Molti diversi approcci alla RM whole body sono stati proposti dai diversi autori [7, 8, 29–31]. La tecnica di RM whole body supera molte limitazioni. Tutte le immagini whole body sono ottenute utilizzando un magnete da 1,5 T. Il paziente è esaminato dopo essere stato posizionato sul lettino portapaziente nella posizione "feet-first". Il paziente è supino con le braccia solitamente lungo il corpo. Il massimo campo di vista (FOV) longitudinale è di 180–210 cm. Il FOV più grande permette una scansione dalla testa ai piedi della maggior parte dei pazienti adulti senza necessità di riposizionare il paziente [30]. Le immagini turbo spin-echo sono ottenute usando la sola bobina per il corpo. Tutte le immagini sono acquisite inizialmente sul piano coronale. È necessario acquisire immagini T1-pesate e STIR per le differenti stazioni, dalla testa ai piedi, usando una combinazione di lettino portapazienti mobile, estensione del lettino e software di integrazione dell'immagine [31].*

*Nella valutazione della malattia metastatica dell'osso, del linfoma e del mieloma, vengono acquisite anche immagini sagittali della colonna vertebrale utilizzando sequenze spin-echo T1, T2 e STIR. Il tempo di acquisizione è di circa 25–30 minuti e il tempo totale di esame è di circa 45 minuti, inclusi il posizionamento del paziente e l'acquisizione di centratura. Le immagini vengono quindi riallineate velocemente utilizzando software dedicati per facilitare la visione panoramica immediata, migliorata dallo scorrimento individuale delle immagini in cine-loop alla workstation.*

proximately 15% water, 5% protein and 80% fat. In the adolescent, cellular marrow is composed of 40% water, 20% protein and 40% fat. With aging, the fat content of cellular marrow increases so that by the age 70, cellular marrow is approximately 30% water, 60% fat and 10% protein.

At birth, most of marrow contains haematopoietic cells because of the high demands for blood by the neonate. By the late third decade, the mature pattern of marrow distribution is achieved. By adulthood, red marrow is normally found only in the skull, spine and flat bones and at the proximal ends of the humerus and femur. The gradual change in bone marrow from red to yellow during aging may vary among individuals, particularly in the spine. This is true also for the appendicular skeleton [1, 2, 4, 11–13, 32].

Haematopoietic marrow hyperplasia represents a deviation from the accepted adult red-yellow pattern distribution. This variation in red marrow distribution is generally discovered as an incidental finding on routine knee MRI examination. It is more frequent in women than in men. Its prevalence varies from 0.7% to 35% of the healthy population. Large residual red marrow islands represent a physiological variation of the normal adult pattern in women, obese subjects and cigarette smokers, and in marathon runners with “sports anaemia” [1].

Normal age-related distribution of haematopoietic and fatty marrow has to be taken into account in the interpretation of images [32]. Understanding the possible variability is also a prerequisite to the interpretation of MR images of bone marrow pathology.

---

## MRI of abnormal bone marrow

Signal intensity of bone marrow reflects its major components. Trabecular and cortical bone, which have an almost complete lack of mobile protons, yield little to no detectable signal. There are three MRI patterns of abnormal marrow that reflect different types of histological infiltration of bone marrow:

- Focal pattern
- Diffuse homogeneous pattern
- Diffuse heterogeneous (variegated or “salt-and-pepper”) pattern

The patterns of bone marrow involvement are not specific [1–6]. The focal pattern of marrow involvement is characterised by the presence of an area of normal marrow replacement, generally – but not always – with low signal intensity on T1-weighted images and variable signal intensity on T2-weighted images. The diffuse homogeneous or variegated pattern is frequently observed in multiple myeloma (MM), leukaemia and low-grade non-Hodgkin’s lymphoma (NHL). Appearance of bone marrow on MRI sometimes remains normal in patients with biopsy-proven marrow disease.

Classification of bone marrow changes according to their pathophysiological mechanisms has gained general acceptance [1–6]. Reconversion is the infiltration of yellow marrow by normal haematopoietic cells. Myeloid depletion rep-

*L’interpretazione generalmente avviene in soli 10–15 minuti [9].*

---

## RM del midollo osseo normale

*Il midollo osseo normale è una struttura dinamica e ciò comporta un’ampia varietà di aspetti del midollo in RM. Il midollo osseo occupa approssimativamente l’85% del canale osseo midollare, mentre il rimanente spazio è occupato da una rete di osso trabecolare. La proporzione di tessuto mieloidale e di cellule adipose all’interno del midollo cambia in base all’età e alla richiesta dell’organismo di nuovi globuli rossi. Il midollo può essere distinto in ematopoietico (rosso) ed adiposo (giallo), secondo la composizione chimica e la composizione cellulare. Il normale midollo ematopoieticamente inattivo, ipocellulare, detto midollo giallo o adiposo, è composto approssimativamente dal 15% di acqua, 5% di proteine e 80% di grasso. Nell’adolescente il midollo cellulare è composto dal 40% di acqua, 40% di grasso e 20% di proteine. Con l’invecchiamento, il contenuto adiposo del midollo cellulare aumenta così che a 70 anni il midollo cellulare è composto da 60% grasso, 30% acqua e 10% proteine.*

*Alla nascita, a causa dell’elevata richiesta di sangue del neonato, la maggior parte del midollo contiene cellule ematopoietiche. Entro la fine della terza decade si raggiunge il pattern di distribuzione del midollo di tipo adulto. Nell’adulto il midollo rosso si trova prevalentemente nelle ossa del cranio, della colonna vertebrale, nelle ossa piatte ed agli estremi prossimali del femore e dell’omero. L’evoluzione graduale del midollo osseo da rosso a giallo durante l’accrescimento può presentare una variabilità interindividuale, particolarmente a livello vertebrale, ma anche a livello dello scheletro appendicolare [1, 2, 4, 11–13, 32].*

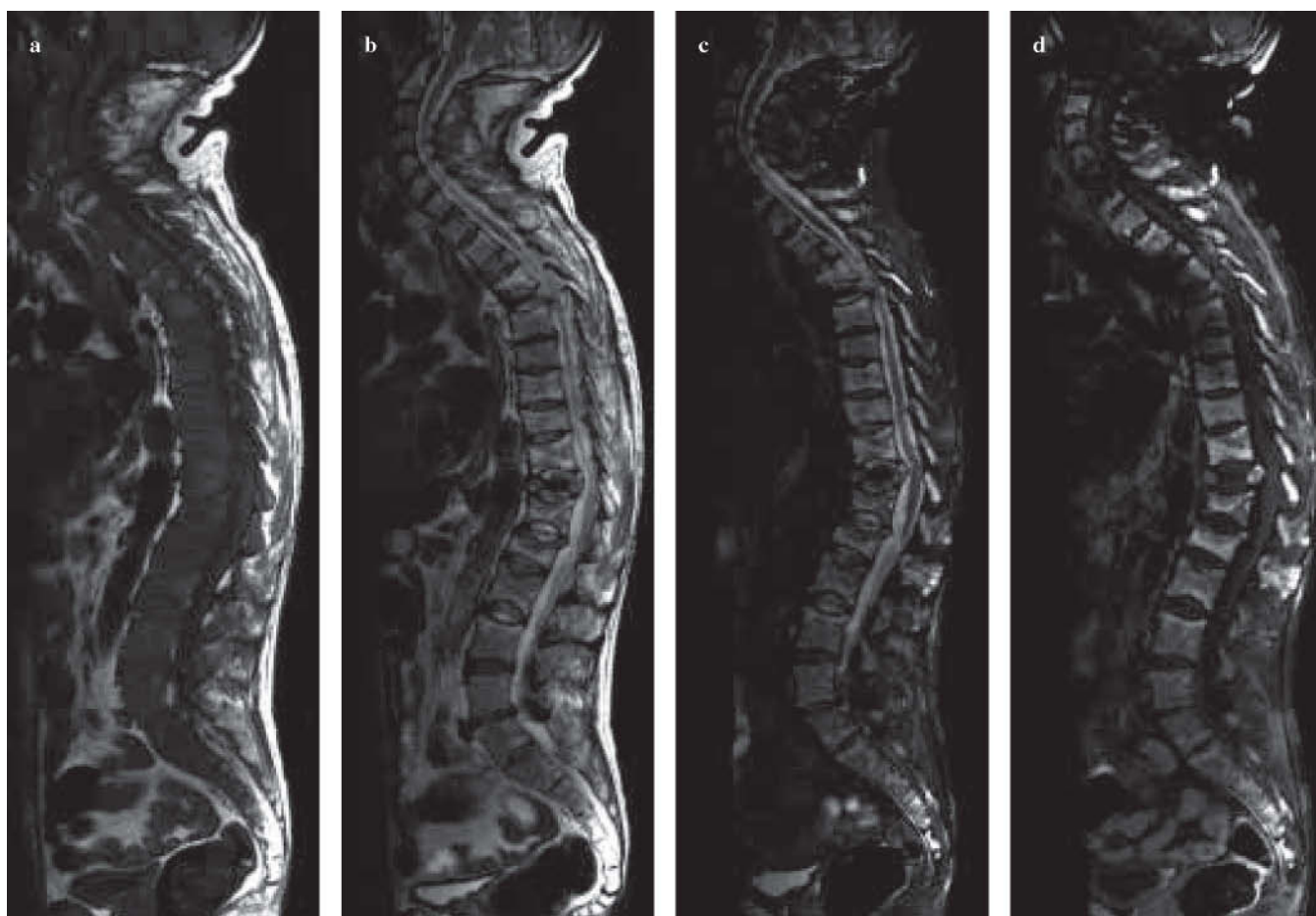
*L’iperplasia del midollo ematopoietico rappresenta una deviazione dal pattern normale di distribuzione rosso-giallo dell’adulto. Questa variazione nella distribuzione del midollo rosso può essere riscontrata come reperto incidentale in corso di una RM routinaria del ginocchio. È più frequente nelle donne che negli uomini. La prevalenza varia dal 0,7% al 35% della popolazione sana. Ampie isole residue di midollo rosso rappresentano una variazione fisiologica del pattern normale adulto nelle donne, negli obesi, nei fumatori di sigarette e nei maratoneti con “anemia dello sportivo” [1].*

*La normale distribuzione età-correlata del midollo ematopoietico ed adiposo deve essere presa in considerazione, quando si interpretano le immagini [32], poiché la conoscenza della possibile variabilità degli aspetti in funzione dell’età rappresenta un prerequisito indispensabile all’interpretazione delle immagini di RM nella patologia del midollo osseo.*

---

## RM del midollo osseo patologico

*L’intensità di segnale riflette i componenti principali del midollo osseo. L’osso trabecolare e corticale, che mancano*



**Fig. 1a-d** Myeloma. Vertebral bodies show homogenous low signal intensity on spin-echo (SE) T1-weighted image (a). Vertebral collapse of several thoracic and lumbar vertebral bodies is present. Vertebral bodies appear hyperintense on both turbo SE T2-weighted (b) and turbo short T1 inversion recovery (T-STIR) (c) images. Vertebral body enhancement is seen on the T-STIR T1-weighted image after gadolinium injection (d).

**Fig. 1a-d** Mieloma. I corpi vertebrali mostrano un'omogenea bassa intensità di segnale nell'immagine SE T1-pesata (a). Vi è anche il crollo di diverse vertebre toraciche e lombari. I corpi vertebrali appaiono iperintensi sia nelle immagini TSE T2-pesate (b) che nelle T-STIR (c). Nell'immagine STIR T1-pesate dopo iniezione di gadolinio si osserva enhancement dei corpi vertebrali (d).

resents depletion of haematopoietic cells. Infiltration/replacement is the invasion of marrow space by neoplastic or inflammatory cells. Bone marrow oedema represents the increase in interstitial water in red and yellow marrow. Bone marrow ischaemia is the death of bone and red cells.

### Myeloma

MM is the most common primary tumour arising in bone, accounting for 10% of haematological malignancies and 1% of all malignant diseases. The staging system devised by Durie and Salmon was based on serum haematological, urinary Bence-Jones protein and skeletal survey findings [33]. More marrow lesions are detected with MRI than with plan radiograph or bone scan. Estimates suggest that approximately 50% of bone destruction must occur before there is radiographic demonstration of abnormality [34, 35]. The MRI findings can show a normal, focal, homogeneous or inhomogeneous pattern and combined diffuse and focal pattern (Figs. 1 and 2).

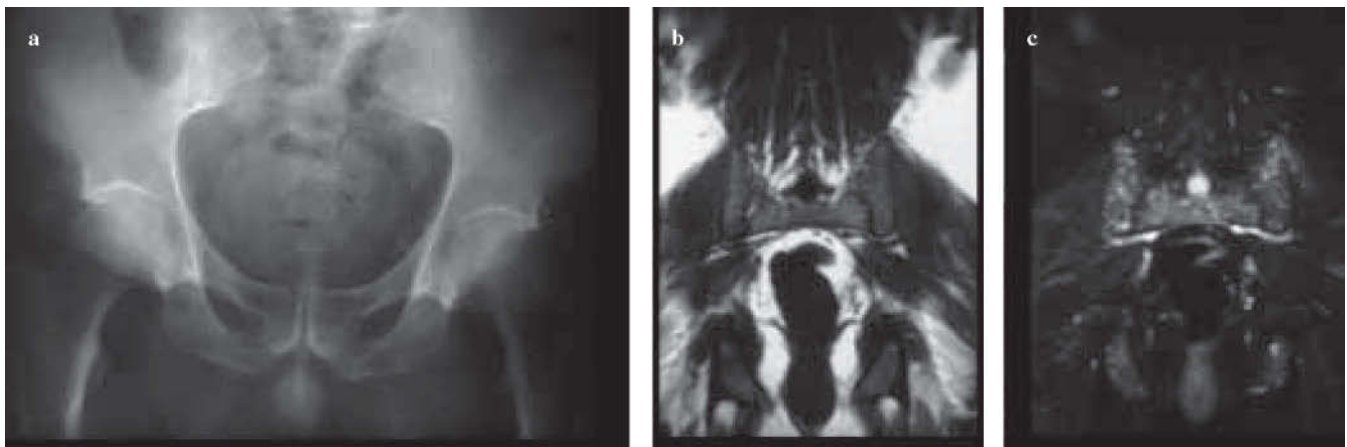
Approximately 2% of patients with plasma-cell dyscrasias

quasi completamente di protoni mobili, danno un segnale basso oppure nullo. Vi sono tre pattern di RM del midollo patologico, che riflettono i tipi istologici di infiltrazione del midollo osseo:

- pattern focale;
- pattern diffuso omogeneo;
- pattern diffuso eterogeneo (aspetto variegato a “sale e pepe”).

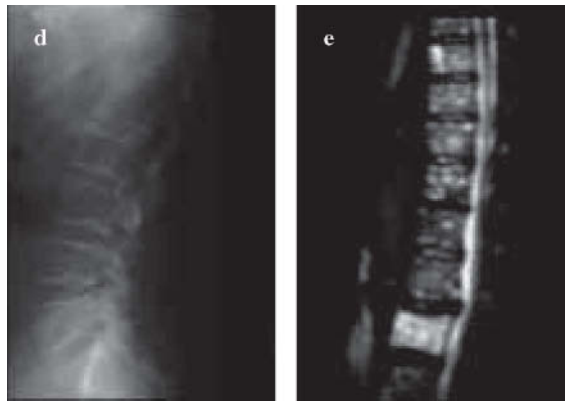
I pattern di coinvolgimento del midollo osseo non sono specifici [1–6]. Il pattern focale di coinvolgimento midollare è caratterizzato dalla presenza di un'area di sostituzione del midollo normale generalmente, ma non sempre, con bassa intensità di segnale nelle sequenze T1-pesate ed intensità di segnale variabile nelle sequenze T2-pesate. Il pattern diffuso, omogeneo o variegato, si osserva frequentemente nel mieloma multiplo, nella leucemia e nel linfoma non Hodgkin di basso grado. L'aspetto del midollo osseo in RM talvolta rimane normale anche nei pazienti in cui la malattia midollare è dimostrata alla biopsia.

La classificazione delle variazioni del midollo osseo in base al loro meccanismo fisio-patologico è generalmente ac-



**Fig. 2a-e** Myeloma. No abnormal findings are detectable on X-ray of the hip (a). Spin-echo (SE) T1-weighted image of the hip shows the typical “salt-and-pepper” pattern of bone marrow (b), which is better seen on the turbo short T1 inversion recovery (T-STIR) image (c). No abnormal findings are detected on X-ray of the thoracolumbar spine (d). On the T-STIR image of the thoracolumbar spine, the diffuse “salt-and-pepper” pattern of bone marrow and a focal lesion of L-1 is seen (e).

**Fig. 2a-e** Mieloma. Alla radiografia tradizionale del bacino non sono visibili reperti anomali (a). L'immagine SE T1-pesata mostra il tipico pattern “pepe e sale” del midollo osseo (b), che si dimostra meglio nell'immagine T-STIR (c). Alla radiografia della colonna toraco-lombare non si vedono reperti anomali (d). Alla T-STIR della colonna toraco-lombare si vede il pattern “pepe e sale” diffuso del midollo osseo e una lesione focale di L1 (e).



have a solitary bone plasmocytoma. Progression to systemic disease in patients with solitary bone plasmocytoma has been attributed to growth of previously occult disease [5, 35]. MRI should be part of the staging procedures in patients with solitary bone plasmocytoma to better assess the local extent of the tumour, define radiation portals and search for other unanticipated foci of disease. Fat suppression enables a high contrast between normal marrow and tumour nodules.

MRI may detect occult foci of myelomatous involvement and may predict a more precarious disease course. MRI is superior in detecting early infiltrations with myeloma cells without osteolysis [36]. Some authors emphasise the role of MDCT in combination with MRI for staging these tumours. MDCT is markedly superior to conventional radiography and allows more precise assessment of bony destruction [36]. Other authors emphasise the role of nuclear medicine in solitary myeloma to exclude other involved sites [37].

A well-recognised contribution of MRI in the management of patients with MM is the evaluation of patients with neurological symptoms. Extraosseous masses from lytic lesions in the spine can enter the spinal canal and compress the spinal cord. Spinal cord compression is one of the most severe complications of myeloma. Reports indicate that as many as 20% of patients develop spinal cord compression. CT, on the other hand, allows optimal assessment of bony destruction. In possible acute spinal cord compression, MRI is the first, and often the only, examination to perform [3].

The staging system of Durie and Salmon [33] developed in

ceccata [1–6]. La riconversione midollare è come una “infiltrazione” del midollo giallo da parte di normali cellule ematopoietiche. La deplezione mieloide rappresenta la deplezione di cellule ematopoietiche. L'infiltrazione/sostituzione è l'invasione dello spazio midollare da parte di cellule neoplastiche o infiammatorie. L'edema del midollo osseo rappresenta l'aumento di liquido interstiziale nel midollo rosso e giallo. L'ischemia del midollo osseo è la morte dell'osso e delle cellule ematopoietiche.

## Mieloma

Il mieloma multiplo (MM) è il tumore primitivo dell'osso più comune, rappresentando il 10% delle neoplasie ematologiche e l'1% di tutte le neoplasie. Il sistema di stadiazione proposto da Durie e Salmon era basato sui reperti laboratoristici del sangue, sulle proteine di Bence-Jones urinarie e sulle radiografie dello scheletro [33]. In RM è possibile individuare più lesioni midollari rispetto alle radiografie tradizionali o alla TC. È stato stimato che è necessaria una distruzione ossea maggiore del 50% prima che l'anomalia sia dimostrabile al radiogramma diretto [34, 35]. I reperti RM possono dimostrare un pattern normale, un pattern focale, un pattern diffuso omogeneo o disomogeneo ed anche una combinazione di pattern diffuso e focale (Figg. 1 e 2).

Approssimativamente il 2% dei pazienti con discrasia plasmacellulare hanno un plasmocitoma osseo solitario. La progressione a malattia sistemica nei pazienti con plasmocitoma solitario è stata attribuita alla crescita di una malattia

1975 is still in widespread use. In 1975, only radiographs were available for imaging the skeleton. Radiographs are negative in many cases of MM, even though focal or diffuse bone marrow involvement is present. Bone lesions have been shown by MRI in about 50% of asymptomatic myeloma patients with normal plain radiographs. Baur et al. proposed implementation of MRI in the staging system of Durie and Salmon [35]. The combination of MRI in the staging system of Durie and Salmon provided the best results with respect to survival. The three-grade staging systems with MRI for myeloma involvement of the spine has proven to be a strong and independent parameter for survival. Because the spine covers a large portion of the red marrow and it is the major site of involvement in patients with MM, the spine is ideally suited for staging the extent of bone marrow involvement [35].

WBMRI allows direct visualisation of actual tumour burden within the bone marrow [9]: in the stage with slight interstitial plasma cell infiltration (<20% in bone marrow biopsy), a normal-looking bone marrow signal is found in all sequences. Thus, a normal bone marrow signal in MRI does not exclude the diagnosis of MM [38] (Fig. 3).

Because the importance of MRI for sensitive detection and prognostic significance of bone marrow infiltrates has been well demonstrated, Durie and coworkers recently created the Durie and Salmon PLUS staging systems [39]. In a consensus conference, new myeloma management guidelines were proposed. Concerning diagnostic imaging, MRI and fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) were included for staging patients with MM: a three-grade scale for spinal MRI has been recently implemented in the clinical staging systems of Durie and Salmon. Selection of therapy is based upon this classification [39].

However, traditional MRI protocols often do not include the skull, sternum or ribs, which are areas with large amounts of red marrow and represent frequent sites of infiltration. WBMRI may be able to increase MRI sensitivity in MM by detecting infiltration at these sites. Baur et al. showed that an extended staging system that includes MRI status has a significant influence on patient prognosis and survival rates: using the "classic" staging systems of Durie and Salmon without MRI, 25 of 77 patients would have been understaged, showing all the more the importance of incorporating MRI bone marrow status into treatment planning for this disease [35, 36, 38] (Fig. 4). In future studies, a large series of patients and different staging systems inclusive of MRI should be evaluated and compared with staging without the inclusion of MRI.

MRI bone marrow surveys in patients with MM demonstrate the broad spectrum of involvement, treatment results, areas of potential complications and sites of focal disease for safe bone biopsy. In stage III MM, vertebral bone marrow MR involvement is correlated with prognosis [40, 41].

There is growing evidence that angiogenesis occurs at increased levels in haematologic malignancies. Recently, some authors have suggested the use of dynamic contrast-enhanced MRI for diagnosing and grading bone marrow involvement in patients with lymphoproliferative disease and diffuse bone marrow infiltration as well as for evaluating treatment response [42, 43].

*precedentemente occulta [5, 35]. La RM dovrebbe essere parte delle procedure di stadiazione nei pazienti con plasmocitoma osseo solitario per meglio determinare l'estensione locale del tumore, per definire il campo d'irradiazione e per ricercare altri foci di malattia non precedentemente conosciuti. La soppressione del grasso fornisce un elevato contrasto fra i foci tumorali ed il midollo normale.*

*La RM può riconoscere foci occulti d'interessamento mielomatoso e può prevedere un decorso di malattia più sfavorevole. La RM è superiore nell'individuare la precoce infiltrazione da mieloma senza osteolisi [36]. Alcuni autori enfatizzano il ruolo della tomografia computerizzata (TC) multistrato in associazione alla RM per lo staging di questi tumori. La TC multistrato è notevolmente superiore alla radiografia tradizionale e permette una valutazione più precisa della distruzione ossea [36]. Altri autori enfatizzano il ruolo della medicina nucleare nel mieloma solitario per escludere altri siti di coinvolgimento [37].*

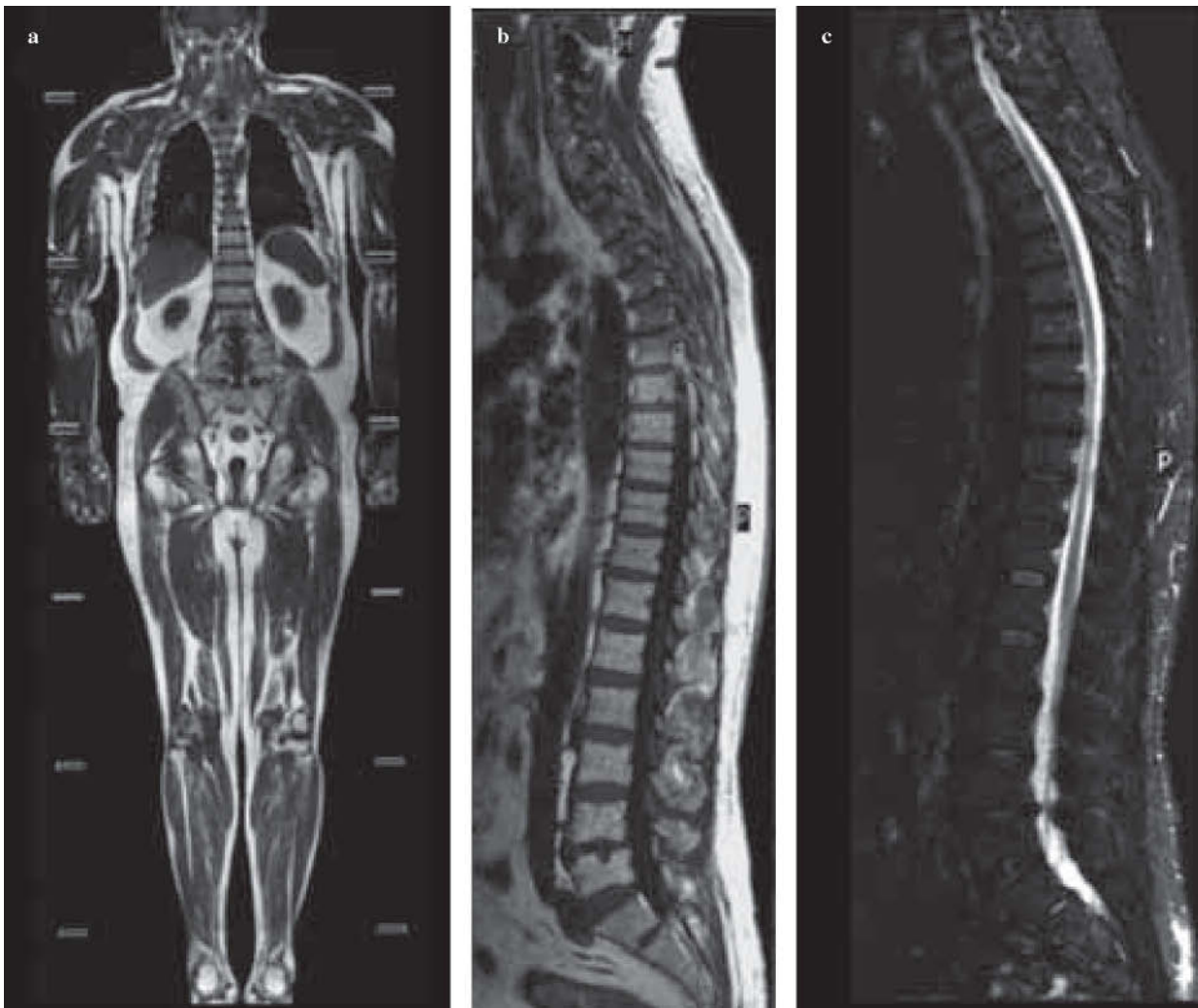
*Un contributo ben conosciuto della RM, nella gestione dei pazienti affetti da mieloma multiplo, è la valutazione dei pazienti che presentano sintomi neurologici. Una massa extraossea da una lesione litica della colonna può penetrare nel canale vertebrale e comprimere il midollo spinale. La compressione del midollo spinale rappresenta una delle complicanze più severe in corso di mieloma. I dati indicano che almeno il 20% dei pazienti affetti da mieloma multiplo sviluppa una compressione spinale. D'altra parte la TC permette una valutazione ottimale della distruzione ossea. Nell'ipotesi di compressione midollare acuta la RM è il primo, e spesso l'unico, esame da eseguire [3].*

*Il sistema di stadiazione di Durie e Salmon [33], sviluppato nel 1975, è ancora largamente in uso. Nel 1975 erano disponibili le sole radiografie per la visualizzazione dello scheletro. Le radiografie risultano negative in molti casi di mieloma multiplo, anche in presenza di coinvolgimento midollare focale o diffuso. Lesioni midollari si vedono in RM in circa il 50% dei pazienti con mieloma asintomatici e con radiografie negative. Baur ed i suoi collaboratori hanno proposto l'introduzione della RM nel sistema di stadiazione di Durie e Salmon [35]. L'associazione della RM al sistema di stadiazione di Durie e Salmon fornisce i migliori risultati in merito alla sopravvivenza. Il sistema di stadiazione in tre gradi per il coinvolgimento midollare in base alla RM si è dimostrato un parametro forte ed indipendente per la sopravvivenza. Dal momento che la colonna vertebrale rappresenta un'ampia porzione del midollo rosso e che è uno dei principali siti di coinvolgimento nei pazienti con mieloma multiplo, il rachide è il sito ideale per la stadiazione dell'estensione del coinvolgimento midollare [35].*

*La RM whole body permette la visualizzazione diretta del reale coinvolgimento tumorale all'interno del midollo osseo [9]: nello stadio di infiltrazione plasmacellulare interstiziale lieve (<20% alla biopsia del midollo osseo), in tutte le sequenze il midollo osseo presenta segnale normale. Per tale motivo un segnale normale alla RM non esclude la diagnosi di mieloma multiplo [38] (Fig. 3).*

*Dal momento che l'importanza della RM per una sensibile identificazione e per la prognosi dell'infiltrazione midollare è stata ben dimostrata, recentemente Durie ed i suoi*





**Fig. 3a-c** Myeloma. A 70-year-old man with immunoglobulin G myeloma. Coronal whole-body magnetic resonance imaging (a) and sagittal T1-weighted (b) and short T1 inversion recovery (c) images show normal bone marrow signals. In histology, this corresponds to slight interstitial plasma cell infiltration (<20 % volume in bone marrow biopsy).

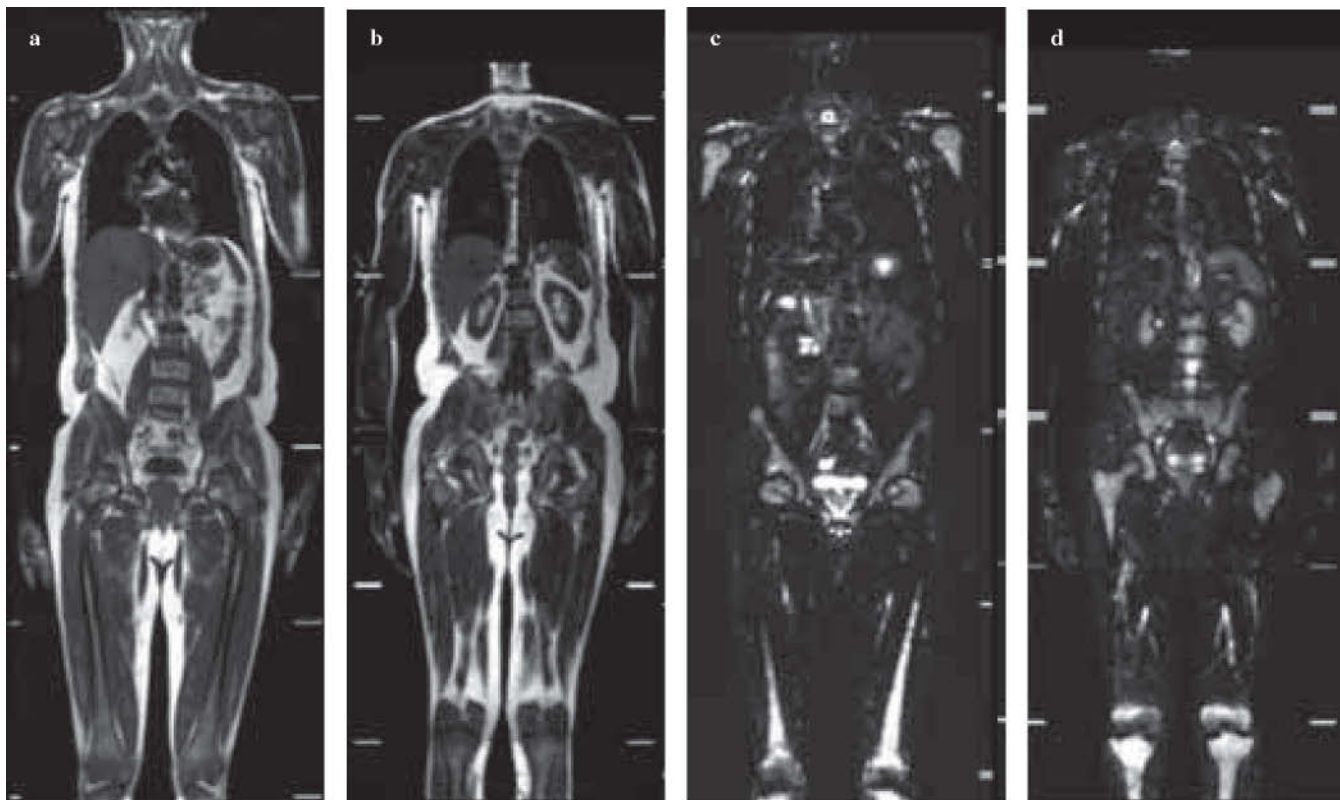
**Fig. 3a-c** Mieloma. Uomo di 70 anni con mieloma IgG. La RM whole body in coronale (a) e sagittale T1-pesata (b) e la STIR (c) mostrano normale segnale del midollo osseo. Istologicamente questo corrisponde ad un'infiltrazione moderata di plasmacellule (<20% vol alla biopsia del midollo osseo).

## Lymphoma

Although secondary osseous involvement is relatively common in both Hodgkin's disease and NHL and occurs in up to 16% of cases, primary bone lymphoma is uncommon. The diagnosis of bone marrow involvement is very important [44]. Several modalities have been used to determine the predictability of the spread of malignant lymphoma to bone marrow. Unilateral or bilateral blind biopsy of the posterior iliac crest is routinely performed, but false negative results are frequent. This reflects the patchy nature of bone marrow infiltration that occurs in lymphomas [5]. At present, CT-PET is used in primary staging of malignancy in some institutions [45]. Lymphomatous involvement of bone marrow is seen as diffuse, primarily heterogeneous, replacement of

collaboratori hanno sviluppato il sistema di stadiazione Durie e Salmon PLUS [39]. In una consensus conference sono state proposte le nuove linee guida per la gestione del mieloma. Per quanto riguarda l'imaging diagnostico, sono state incluse nella stadiazione dei pazienti con mieloma multiplo la RM e la FDG-PET: una scala a tre gradi per la RM del rachide è stata aggiunta nel sistema di stadiazione clinico di Salmon e Durie. La scelta della terapia si basa su questa classificazione [39].

Tuttavia, i tradizionali protocolli di RM spesso non includono il cranio, lo sterno e le coste, che sono aree ad elevato contenuto di midollo rosso e spesso rappresentano sede di infiltrazione. La RM whole body può essere in grado di aumentare la sensibilità della RM nel mieloma multiplo, individuando l'infiltrazione anche in questi siti. Baur et al. han-



**Fig. 4a-d** Myeloma. A 67-year-old man with immunoglobulin A myeloma. Coronal T1-weighted (**a,b**) and short T1 inversion recovery (STIR) (**c,d**) whole-body magnetic resonance imaging show a homogeneous decrease of signal in T1-weighted spin-echo images and increased signal intensity on fat-suppressed images. In histology, this corresponds to a high-grade diffuse involvement (>50% volume in bone marrow biopsy).

**Fig. 4a-d** Mieloma. Uomo di 67 anni con mieloma IgA. La RM whole body coronale T1-pesata (**a,b**) e STIR (**c,d**) mostrano un'omogenea diminuzione di segnale nelle T1-SE e un aumento di intensità nelle immagini a soppressione del grasso. Istologicamente ciò corrisponde ad un coinvolgimento diffuso di grado elevato (>50% vol alla biopsia del midollo osseo).

marrow and less frequently as focal marrow lesions (Figs. 5 and 6). MRI cannot differentiate between the different histologic subtypes of lymphoma.

It is likely that the most important value of MRI in lymphoma is its prognostic significance. Patients with lymphoma and femoral marrow involvement seen on MRI appear to have an overall lower survival rate than patients with normal femoral marrow on MRI, whatever the results of blind biopsy.

Recently some authors have emphasised the role of WBMRI as a noninvasive and nonradiation imaging method, which is used to assess stage and prognosis, select biopsy sites and monitor treatment response in patients who cannot undergo pretreatment CT-PET [46, 47].

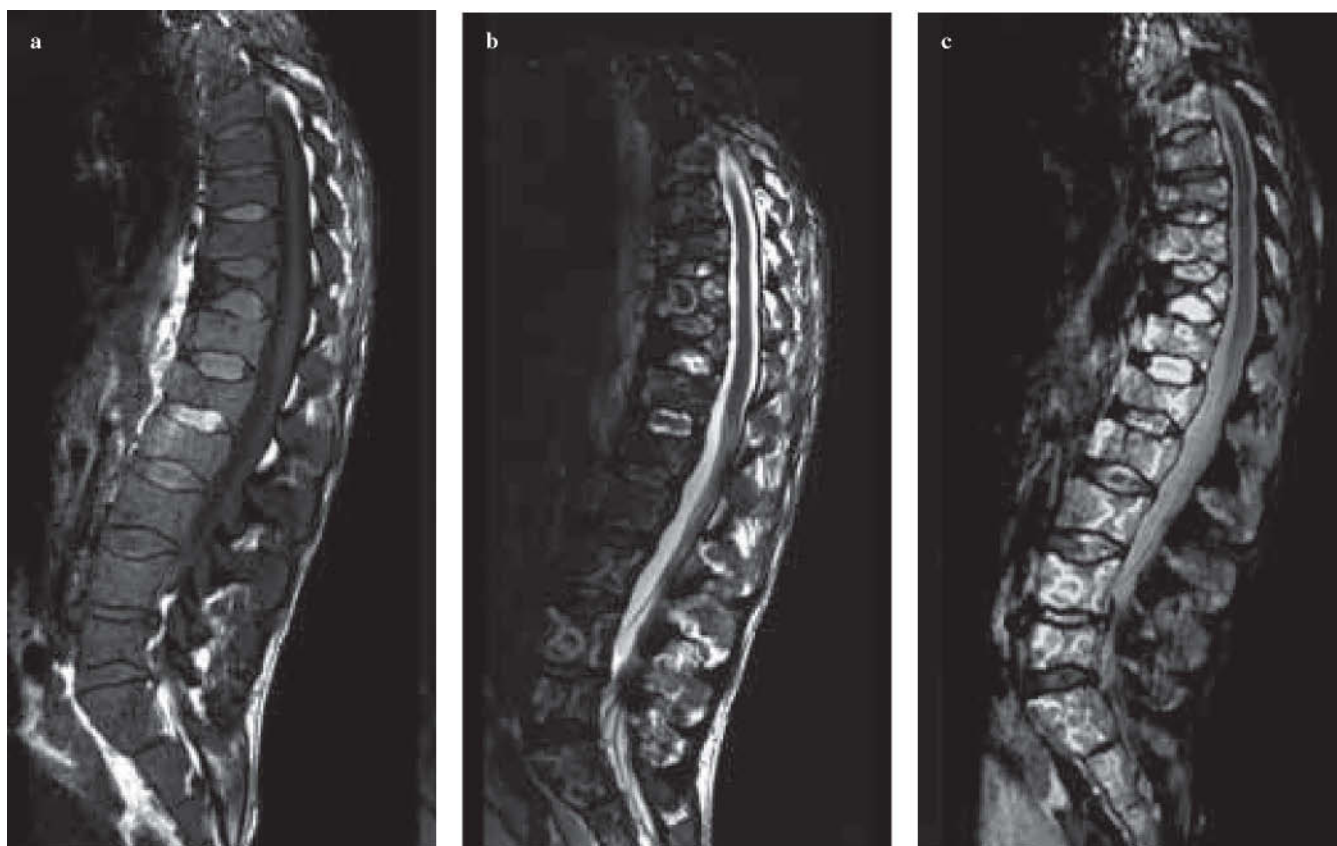
#### Leukaemia

Leukaemias are a group of different neoplasms derived from arrested, or aberrant, development of a clone of normal haematopoietic cells. These immature cells proliferate progressively within bone marrow, replacing normal hematopoietic tissue and circulating within the peripheral blood being

no dimostrato che un sistema di staging esteso, che includa la RM, ha una significativa influenza sulla prognosi del paziente e sul tasso di sopravvivenza: usando il sistema di stadiazione "classico" di Durie e Salmon senza la RM, 25 di 77 pazienti sarebbero stati sottostadiati. Ciò dimostra ulteriormente l'importanza di includere la valutazione del midollo osseo in RM nella pianificazione della terapia per questa malattia (Fig. 4) [35, 36, 38]. Sarebbe necessario valutare, in futuri studi, un grande numero di pazienti e diversi sistemi di staging che comprendano la RM e, quindi, compararli con le stadiazioni che non includono la RM.

Un'analisi con RM del midollo osseo nei pazienti con mieloma multiplo dimostra l'ampio spettro di coinvolgimento, i risultati del trattamento, le aree di potenziali complicanze ed i siti di malattia focale per una biopsia ossea sicura. Nel III stadio di mieloma multiplo, il coinvolgimento del midollo osseo vertebrale in RM si correla con la prognosi [40, 41].

Vi sono prove crescenti che l'angiogenesi incrementa nelle neoplasie ematologiche. Recentemente alcuni autori hanno proposto l'imaging dinamico con contrasto per la diagnosi ed il grading del coinvolgimento midollare nei pazien-



**Fig. 5a-c** Lymphoma. Homogeneous diffuse low signal intensity of vertebral bodies on T1-weighted image (a). Collapse of the vertebral body of D-11. Inhomogeneous, diffuse, mild hyperintensity of vertebral bodies on turbo spin-echo T2-weighted image (b). Inhomogeneous, diffuse, marked hyperintensity of vertebral bodies on turbo short T1 inversion recovery image (c).

*Fig. 5a-c* Linfoma. Omogenea e diffusa bassa intensità di segnale dei corpi vertebrali nell'immagine T1-pesata (a). Crollo del corpo vertebrale di D11. Disomogenea diffusa lieve iperintensità dei corpi vertebrali nell'immagine TSE T2-pesata (b). Disomogenea diffusa marcata iperintensità dei corpi vertebrali nell'immagine T-STIR (c).

deposited in various organs and tissues. There are four major groups of leukaemias, which are categorised according to the predominant type of proliferating cells. However, the subclassification and characterisation of leukaemias continues to evolve. The incidence and radiographic manifestations of skeletal involvement in leukaemia vary with age and disease subtype. Focal bone lesions are more common in acute lymphoblastic leukaemia than in acute myelogenous leukaemia [1–4].

There are no definite findings to suggest that MRI has a clinical role to play in patients with acute leukaemia. In acute myeloid leukaemia (AML), infiltration is generally responsible for a diffuse and homogeneous decrease in signal intensity on T1-weighted images of the vertebral bodies, pelvis and femur (Fig. 7) and accompanied by a high signal intensity on fat-suppressed images.

MRI seems to have little significance in the routine evaluation of bone marrow in leukaemia. However, it is useful in patients suspected of relapse, for example, in patients believed to be in remission who re-present with bone pain or in patients at high risk of relapse in whom serial bone marrow biopsies are negative [1, 2, 5]. Accurate assessment of resid-

*ti con malattia linfoproliferativa ed infiltrazione midollare diffusa ed anche per la valutazione della risposta al trattamento [42, 43].*

#### Linfoma

*Sebbene il coinvolgimento osseo secondario sia relativamente comune sia nella malattia di Hodgkin sia nel linfoma non Hodgkin (NHL), ed avvenga fino al 16% dei casi, il linfoma osseo primario non è comune. La diagnosi di coinvolgimento midollare è molto importante [44]. Diverse modalità sono state impiegate per determinare la prevedibilità della diffusione del linfoma maligno al midollo osseo. La biopsia eseguita alla cieca unilaterale o bilaterale della cresta iliaca posteriore viene routinariamente effettuata, ma i risultati falsamente negativi sono frequenti. Questo dato riflette la natura non uniforme di infiltrazione del midollo osseo che avviene in corso di linfoma [5]. Al momento la TC-PET è usata nello staging primario delle neoplasie in alcuni Istituti [45]. Il coinvolgimento linfomatoso del midollo osseo si vede come diffusa, inizialmente eterogenea, sostituzione del midollo e, meno frequentemente, come fo-*



**Fig. 6a-d** Lymphoma. Focal hypointense lymphomatous lesion of the vertebral body of D-6 on spin-echo (SE) T1-weighted image (a). Focal hyperintense lesions of vertebral bodies of D-7 and L-5 (haemangiomas). On the turbo SE T2-weighted image, the haemangiomas are hyperintense, whereas the lymphomatous lesion appears slightly hypointense (b). The D-6 lesion is slightly hyperintense on turbo short T1 inversion recovery (T-STIR) image (c), whereas the haemangioma shows low signal intensity. High-signal-intensity solid tissue is seen in the vertebral canal, posterior to the spinal cord. The solid tissue shows homogeneous enhancement on T-STIR T1-weighted image after intravenous injection of contrast medium (d).

**Fig. 6a-d** Linfoma. Lesione linfomatosa focale ipointensa del corpo vertebrale di D6 nell'immagine SE T1-pesata (a). Lesioni focali iperintense dei corpi vertebrali di D7 e L5 (emangiomi). Nell'immagine TSE-T2 pesata gli emangiomi sono iperintensi, mentre la lesione linfomatosa appare lievemente ipointensa (b). La lesione di D6 appare lievemente iperintensa nell'immagine T-STIR (c), mentre l'emangioma ha bassa intensità di segnale. All'interno del canale vertebrale, posteriormente al midollo spinale, vi è tessuto solido con elevata intensità di segnale. Il tessuto solido mostra omogeneo enhancement nell'immagine SPIR T1-pesata dopo iniezione intravenosa di mezzo di contrasto (d).

ual disease may be important for predicting outcome in patients with acute leukaemia in complete remission. Some authors have emphasised the role of MRI of femoral marrow in predicting outcome in adult patients with AML in complete remission [48].

### Post-therapy changes

Special diagnostic problems occur in patients with cancer of the haematopoietic system during therapy. Before evaluating posttherapy changes seen on MRI of bone marrow, it is necessary to be familiar with changes that occur in each MR pattern of abnormal marrow after treatment. Radiation therapy (RT) kills haematopoietic cells in marrow and destroys vascular sinusoids. After the initial decrease in signal intensity on T1-weighted images and increase in signal intensity on STIR images for marrow necrosis and oedema, depletion occurs. About 2–3 weeks later, bone marrow signal intensity gradually increases on T1-weighted images. The limits of marrow changes correspond to portals of the radiation field (Fig. 8). RT causes an increase in precontrast T1-weighted

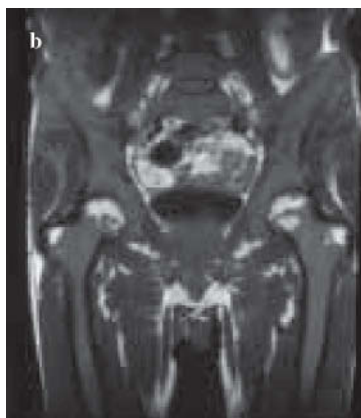
cafe lesione midollare (Figg. 5 e 6). La RM non permette la distinzione dei sottotipi istologici di linfoma.

È probabile che il valore più importante della RM nel linfoma sia il significato prognostico. I pazienti con linfoma e coinvolgimento del midollo femorale diagnosticato in RM sembrano avere un tasso di sopravvivenza generale inferiore rispetto ai pazienti con midollo femorale normale alla RM, qualunque sia il risultato della biopsia eseguita alla cieca.

Recentemente alcuni autori hanno sottolineato il ruolo della RM whole body come tecnica di imaging non invasiva e priva di radiazioni per la formulazione dello stadio e della prognosi, per selezionare i siti da biopsiare e per monitorare la risposta terapeutica nei pazienti che non possono sottoporsi ad una TC-PET prima del trattamento [46, 47].

### Leucemia

Le leucemie sono un gruppo di differenti neoplasie che derivano dall'arresto o da un aberrante sviluppo di un clone di cellule ematopoietiche normali. Queste cellule immature proliferano progressivamente all'interno del midollo osseo, sostituendo il normale tessuto ematopoietico, e circolano nel



**Fig. 7a,b** Acute myeloid leukaemia. **a** No abnormal findings are detectable on the X-ray of the pelvis. **b** On spin-echo T1-weighted image, the infiltration is responsible for a regional diffuse and homogeneous decrease in signal intensity.

**Fig. 7a,b** Leucemia mieloide acuta. **a** Alla radiografia della pelvi non si visualizzano anomalie. **b** Nell'immagine SE T1-pesata l'infiltrazione è responsabile di una diminuzione regionale omogenea e diffusa dell'intensità di segnale.

sangue periferico, depositandosi in vari organi e tessuti. Vi sono quattro gruppi principali di leucemie, suddivisi in base al predominante tipo di cellula proliferante. Tuttavia le subclassificazioni e le caratterizzazioni delle leucemie continuano ad evolvere. L'incidenza e le manifestazioni radiografiche del coinvolgimento midollare nella leucemia variano con l'età del paziente e con il sottotipo di malattia. Le lesioni ossee focali sono più comuni nella leucemia linfoblastica acuta piuttosto che nella leucemia mieloide acuta [1–4].

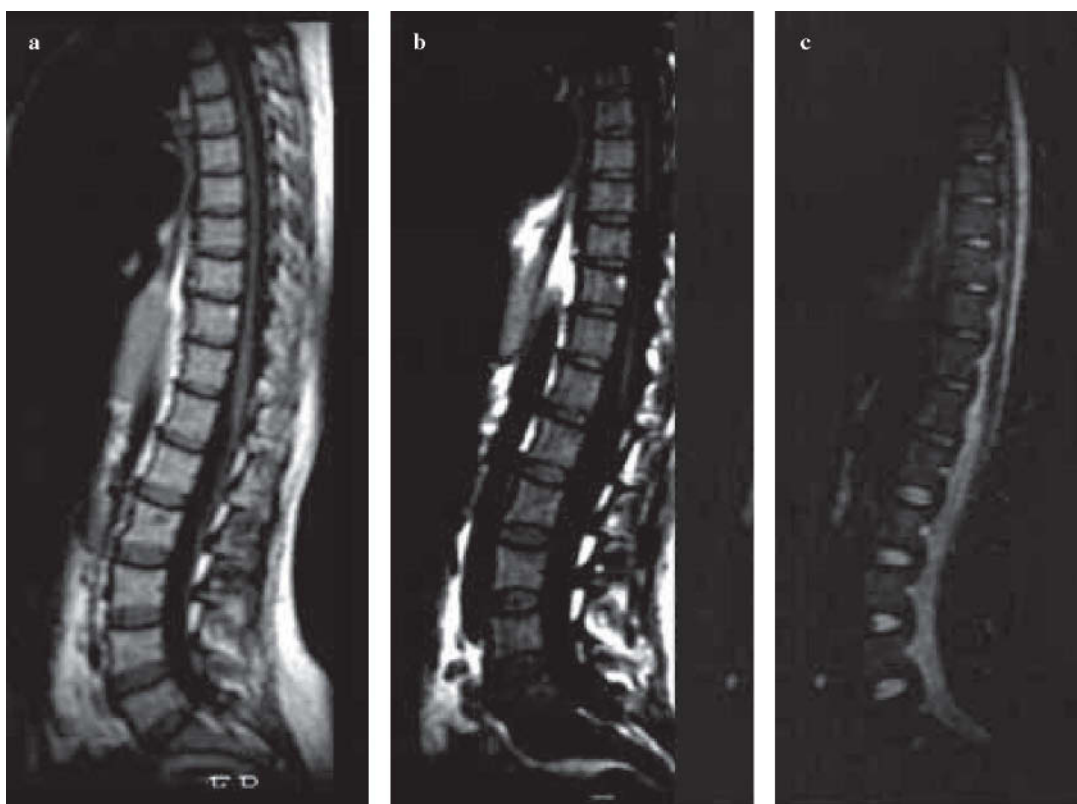
Non vi sono risultati definitivi che dimostrino che la RM abbia un ruolo nei pazienti con leucemia acuta. Nella leucemia mieloide acuta (LMA) l'infiltrazione è solitamente responsabile della diminuzione diffusa ed omogenea dell'intensità di segnale nelle immagini T1-pesate dei corpi vertebrali, della pelvi e dei femori (Fig. 7) associata ad iperintensità nelle sequenze a soppressione del grasso.

Sebbene la RM sembri avere un ruolo modesto nella valutazione routinaria del midollo osseo nella leucemia, è utile nei pazienti in cui si sospetti una recidiva, per esempio nei pazienti considerati in remissione che ripresentano dolore osseo o nei pazienti ad elevato rischio di recidiva che abbiano una serie di biopsie del midollo osseo negative [1, 2, 5]. Accertamenti accurati della malattia residua possono essere importanti per predire l'outcome nei pazienti con leucemia acuta in completa remissione. Alcuni autori enfatizzano il ruolo della RM del midollo femorale nella previsione dell'outcome dei pazienti adulti con LMA in remissione completa [48].



**Fig. 8** Regional marrow depletion of the thoracic spine after radiation therapy. The limits of marrow changes correspond to the portals of the radiation field.

**Fig. 8** Deplezione midollare regionale dopo radioterapia del rachide toracico. I limiti delle modificazioni midollari corrispondono alle porte del campo di irradiazione.



**Fig. 9a-c** Bone marrow reversion by granulocyte colony stimulating factor. A 36-year-old woman with pancytopenia [white blood cells (WBC) 1.2, haemoglobin 6.6 g/dl, platelets 67,000] due to chemotherapy with temozolomide used to treat a brain tumour (anaplastic oligoastrocytoma). Sagittal T1-weighted (a) image shows the fatty pattern due to myelosuppression, with evidence of focus of hypercellular marrow. After treatment with G-CSF (WBC 8.6, haemoglobin 9.6 g/dl, platelets 409,000) T1-weighted (b) and short T1 inversion recovery (STIR) (c) images show diffuse low signal intensity in T1-weighted and slight homogeneous increased signal intensity in STIR images caused by bone marrow reversion.

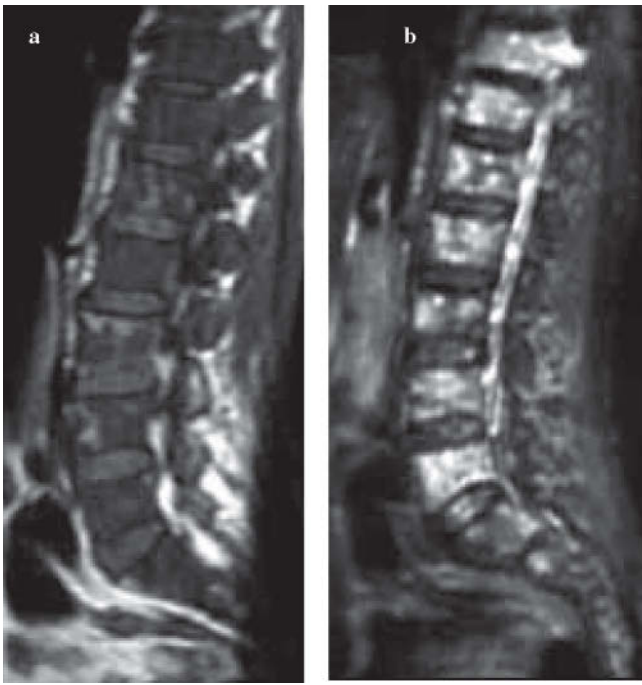
**Fig. 9a-c** Riconversione midollare da G-CSF. Donna di 36 anni con pancitopenia (GR 1,2; emoglobina 6,6, piastrine 67000) da chemioterapia con temozolomide usato per trattare una neoplasia cerebrale (oligoastrocitoma anaplastico). L'immagine sagittale T1-pesata (a) dimostra il pattern adiposo dovuto alla mielosoppressione con un focus di midollo ipercellulare. Dopo il trattamento con G-CSF (GB 8,6, emoglobina 9,6 g/dl, piastrine 409000) le immagini pesate in T1 (b) e STIR (c) dimostrano una diffusa bassa intensità di segnale nelle T1 e lieve aumento omogeneo dell'intensità di segnale nella STIR dovuto alla riconversione midollare.

images predominantly inside the RT field. However, a decrease in contrast enhancement was seen in bone marrow not only inside but also outside the RT field in the first month after RT. The characteristic fatty marrow appearance is not reversible for doses equal to or higher than 30 to 40 Gy, because destruction of vascular sinusoids is nonreversible. Changes that occur in bone marrow after chemotherapy are known from histological studies [49–51].

Administration of haematopoietic growth factors may delay the fatty transformation of bone marrow or may cause reversion of fatty to haematopoietic marrow and simulate persistent or relapsing disease [52–54]. The use of haematopoietic growth factors would appear to be a part of the armamentarium in general medical oncologic practice for a broad range of malignancies. Colony-stimulating factor (CSF), in the form of granulocyte macrophage CSF (GM-CSF) and G-CSF is becoming a widely used adjuvant to chemotherapy for treating many malignancies, because it de-

### Alterazioni post-terapia

Particolari problemi diagnostici si presentano nei pazienti con neoplasie del sistema ematopoietico durante la terapia. Prima di valutare le alterazioni post-terapia che si verificano nelle immagini RM del midollo osseo, è necessario avere dimestichezza con le alterazioni che avvengono nel midollo patologico dopo terapia. La radioterapia (RT) induce la morte delle cellule ematopoietiche del midollo e distrugge i sinusoidi vascolari. Dopo un'iniziale diminuzione dell'intensità di segnale nelle immagini T1-pesate ed un aumento in quelle STIR, dovuto all'edema ed alla necrosi midollare, si verifica la deplezione midollare. Circa 2–3 settimane dopo, l'intensità di segnale del midollo osseo gradualmente aumenta nelle sequenze pesate in T1. I limiti delle aree di modificazione midollare corrispondono con le porte d'irradiazione (Fig. 8). La radioterapia provoca un'iperintensità nel-



**Fig. 10a,b** Bone marrow reconversion by granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). T1-weighted (a) and short T1 inversion recovery (STIR) images (b) after treatment with G-CSF: bone marrow shows a low signal on T1-weighted image and an inhomogeneous increase on STIR image due to increase in haematopoietic marrow.

**Fig. 10a,b** Riconversion midollare da G-CSF. Immagini T1-pesate (a) e STIR (b) dopo trattamento con GSF: nel midollo osseo vi sono un basso segnale nell'immagine T1 e un incremento disomogeneo nell'immagine STIR, dovuti all'aumento di midollo ematopoietico.

crease the incidence of neutropenic events and infections and reduces the number and length of hospitalisations and duration of antibiotic therapy. Administering GSF to patients undergoing chemotherapy stimulates marrow to produce more white blood cells (WBC) and usually prevents neutropenia. GS-CSF are a frequent cause of bone reconversion in children [14].

The diagnostic problem of differentiating reconverted haematopoietic marrow from bone marrow tumours may arise with the new high-dose chemotherapy regimes and new angiogenesis drugs, which induce a reconversion of fatty marrow and increase cellularity of normal bone marrow (Fig. 9). Differentiation of tumour from red marrow reconversion is essential, because the course of management differs greatly. Differentiation between the reconverted haematopoietic marrow and recurrent tumour after chemotherapy and GC-CSF is not possible with conventional MRI techniques, as relaxation rates and MRI signal characteristics of highly cellular haematopoietic and highly cellular neoplastic bone marrow are similar (Fig. 10). We believe that all radiologists interpreting MRI studies of patients with primary malignant tumours should be familiar with these aspects of bone marrow.

In 2002, Daldrup-Link et al. proposed the use of the superparamagnetic iron oxides to differentiate between tumour

le immagini T1-pesate eseguite prima della somministrazione di mezzo di contrasto, prevalentemente all'interno del campo d'irradiazione. Tuttavia, una diminuzione di enhancement dopo contrasto si è osservata nel midollo osseo, non solo all'interno, ma anche fuori dal campo di radioterapia nel primo mese dopo la terapia. Il caratteristico aspetto del midollo adiposo non è più reversibile per dosi di irradiazione uguali o superiori ai 30–40 Gy, a causa della distruzione irreversibile dei sinusoidi vascolari.

I cambiamenti che avvengono nel midollo osseo dopo chemioterapia sono noti dagli studi isologici [49–51].

La somministrazione di fattori di crescita ematopoietici ritarda la trasformazione adiposa del midollo ematopoietico e simula una malattia persistente o recidiva [52–54]. I fattori di crescita ematopoietici vengono utilizzati nella pratica oncologica generale per un'ampia gamma di neoplasie. I fattori di crescita, nella forma di GM-CSF e di G-CSF, stanno divenendo un adiuvante alla chemioterapia largamente utilizzato nel trattamento di diverse neoplasie, perché provocano una diminuzione dell'incidenza di eventi neutropenici e di infezioni e riducono il numero e la durata delle ospedalizzazioni e delle terapie antibiotiche. La somministrazione di fattori di crescita ematopoietici nei pazienti sottoposti a chemioterapia stimola il midollo a produrre più globuli bianchi e generalmente previene la neutropenia. I fattori stimolanti le colonie granulocitarie sono una causa frequente di riconversione anche nei bambini [14].

Il problema diagnostico di differenziare il midollo ematopoietico riconvertito dai tumori del midollo osseo può presentarsi con i nuovi regimi di chemioterapia a dosi elevate e con i nuovi farmaci angiogenetici, che riducono la conversione adiposa del midollo ed aumentano la cellularità del midollo osseo normale (Fig. 9). La differenziazione fra tumore e midollo rosso riconvertito è fondamentale perché modifica sostanzialmente la gestione dei pazienti. La differenziazione del midollo ematopoietico riconvertito dalla recidiva tumorale dopo chemioterapia associata a fattori stimolanti le colonie granulocitarie non può avvenire sulla base delle convenzionali tecniche di RM, poiché i tempi di rilassamento e le caratteristiche di segnale RM del midollo osseo ad elevata cellularità, sia neoplastico sia ematopoietico, sono simili (Fig. 10). Si ritiene che tutti i radiologi che interpretino uno studio di RM di un paziente con neoplasia maligna debbano avere familiarità con questi aspetti del midollo osseo.

Nel 2002, Daldrup-Link et al. proposero l'uso degli ossidi di ferro superparamagnetici per differenziare l'infiltrazione tumorale dal midollo osseo ipercellulare nei pazienti con linfoma non Hodgkin. Dopo la somministrazione di particelle di ossido di ferro superparamagnetico (SPIO) si osserva un'alterazione del segnale del midollo osseo vertebrale simile a quella che si verifica nel fegato e nella milza. Le modificazioni dell'intensità di segnale del midollo osseo dopo la somministrazione di SPIO sono più evidenti nelle sequenze STIR, rispetto alle immagini pesate in T1 e in T2. Il midollo ematopoietico riconvertito è differenziabile dall'infiltrazione tumorale multifocale in base all'importante diminuzione di segnale dopo la somministrazione degli ossidi di ferro. È importante notare che, nei pazienti con un'entità inferiore di

infiltration and hypercellular bone marrow in patients with NHL. After administration of superparamagnetic iron oxide particles (SPIO), a signal intensity change similar to that seen in the liver and spleen is observed in vertebral bone marrow. Changes in bone marrow signal intensity after SPIO administration are more pronounced on STIR images compared with T1- and T2-weighted images. The reconverted haematopoietic marrow could be differentiated from multifocal tumour infiltration by the substantial decrease in signal intensity after iron oxide injection. It is important to note that in patients with a minor amount of diffuse tumour cell infiltration, iron oxide uptake approximated that of normal haematopoietic bone marrow [28].

Some authors recently proposed dynamic gadoterate meglumine-enhanced turbo fast low-angle shot (FLASH) MR images to evaluate the increased spinal bone marrow enhancement in patients with lymphoproliferative diseases and diffuse bone marrow infiltration and to monitor bone perfusion in the follow-up of patients receiving antiangiogenesis therapy. Thus, dynamic contrast-enhanced MRI may be helpful in diagnosing and grading bone marrow involvement in such patients and for evaluating treatment response to angiogenesis-inhibiting drugs such as thalidomide. Turbo FLASH images are acceptable for quantitative analysis but not for anatomic analysis, because they lack spatial resolution. Other authors proposed the use of sagittal STIR and T1-weighted SE of the vertebra before and after administration of intravenous gadopentetate dimeglumine. Initial results of a clinical histological study involving patients with MM revealed that after chemotherapy, mean microvessel density was significantly lower in responders compared with nonresponders [26].

It is important to point out that WBMRI of therapeutic response in human bone marrow was achieved without the use of contrast agents by using diffusion-weighted echo-planar MRI of physiological water. This technique provides a potential means to rapidly evaluate treatment response in human bone marrow. The results encourage further investigation.

## Conclusions

Although it is unlikely that MRI will actually replace bone marrow biopsy for detecting bone marrow disease, MRI – and particularly WBMRI – is useful in evaluating the entire bone marrow and the number, type and location of bone marrow lesions [9, 10]. WBMRI may also be a useful additional technique in children in whom a bone marrow abnormality is suspected [55, 56]. Iliac crest biopsy may be negative when bone marrow infiltration is focal rather than diffuse.

Understanding the normal age-related changes in bone marrow signal is required for interpretation. Although the morphological aspects are useful, pathological changes can be nonspecific, and correlation should always be made with clinical, laboratory and radiological findings.

What is today's clinical role of bone marrow MRI in oncohaematological disease?

*infiltrazione tumorale di tipo diffuso, l'uptake di ossidi di ferro è simile a quello del midollo osseo ematopoietico normale [28].*

*Alcuni autori hanno recentemente proposto le immagini dinamiche di tipo turbo FLASH con gadoterate meglumine come mezzo di contrasto per valutare l'aumentato enhancement del midollo osseo del rachide nei pazienti con malattie linfoproliferative ed infiltrazione midollare diffusa e per monitorare il follow-up dei pazienti che ricevono una terapia angiogenetica. Perciò le sequenze dinamiche dopo contrasto potrebbero essere utili nella diagnosi e nel grading del coinvolgimento midollare in questi pazienti e per valutare la risposta al trattamento con farmaci che inibiscono l'angiogenesi, come la talidomide. Le immagini turbo FLASH sono accettabili per l'analisi quantitativa, ma non per quella anatomica perché mancano di risoluzione spaziale. Altri autori propongono l'uso delle sagittali STIR e SE T1-pesate dei corpi vertebrali prima e dopo la somministrazione intravenosa di gadoterate meglumine. I risultati iniziali di uno studio clinico istologico che coinvolge i pazienti con mieloma multiplo rivelano che dopo la chemioterapia la densità media di vasi di piccolo calibro è significativamente inferiore nei pazienti che rispondono alla terapia rispetto ai non responders [26].*

*È importante sottolineare che l'imaging whole body per valutare la risposta terapeutica nel midollo osseo umano era stato ottenuto senza utilizzare mezzo di contrasto, ma servendosi di imaging echo-planare di diffusione del liquido fisiologico. Questa tecnica fornisce un potenziale mezzo per valutare velocemente la risposta terapeutica nel midollo osseo umano. I risultati incoraggiano a continuare le ricerche.*

## Conclusioni

*Sebbene non sia probabile che la RM possa rimpiazzare la biopsia del midollo osseo per l'individuazione della patologia midollare, la RM, e particolarmente la RM whole body, è utile per valutare il midollo osseo nella sua interezza ed il numero, il tipo e la sede delle lesioni midollari [9, 10]. La RM whole body può essere un'utile tecnica addizionale anche nei bambini in cui si sospetti un'anomalia del midollo osseo [55, 56]. La biopsia della cresta iliaca può essere negativa, quando l'infiltrazione midollare non è diffusa ma focale.*

*La comprensione dei normali cambiamenti che avvengono nel segnale del midollo osseo con l'età è necessaria per l'interpretazione. Sebbene alcuni aspetti morfologici possano essere utili, le variazioni patologiche non sono specifiche, perciò è sempre necessaria la correlazione fra la clinica ed i reperti radiologici e laboratoristici.*

*Quale ruolo clinico riveste oggi la RM del midollo osseo nelle malattie onco-ematologiche?*

*1. La RM può essere utilizzata per selezionare i siti di biopsia, dato che la biopsia della cresta iliaca può risultare negativa in presenza di un'infiltrazione midollare focale e non diffusa. Un'ottimale valutazione del midollo osseo dovrebbe includere sia la RM sia la biopsia: è importan-*



1. MRI may be used to select biopsy sites, considering that iliac crest biopsy may be false negative when bone marrow infiltration is focal rather than diffuse. Optimal marrow evaluation should include both biopsy and MRI, and it is important to note that biopsy induces important changes in the MRI signal and creates hot spots on bone scintigraphy. WBMRI allows more accurate assessment of bone marrow involvement at sites other than the ileum or sternum [9].
2. MRI is useful in myeloma: MRI survey of bone marrow accurately demonstrates the extent of disease – diffuse or focal involvement – and the presence of associated compression fractures and spinal cord compression [57, 58].
3. MRI is useful in evaluating spinal cord compression in patients with vertebral fractures and in the differential diagnosis of vertebral fractures, which can be achieved by diffusion-weighted MRI [3]; however, the real usefulness of diffusion-weighted MRI in the clinical setting is yet to be determined [59].
4. MRI is useful in posttherapy follow-up and also has prognostic significance.
5. MRI is a useful adjunct to bone marrow biopsy for patients who are candidates for bone marrow transplant and in particular for patients with lymphoma, a disease with a well-known patchy mode of infiltration of the bone marrow [5].

MRI requires someone with a great deal of experience in making choices regarding imaging conditions and evaluating findings. Therefore, specific training is essential to achieve experience and competence. Technical-methodological guidelines need to be devised, and research is under way and not only for sequences but also for a contrast medium [60–63].

WBMRI has oncological applications in evaluation of skeletal metastases, myeloma and lymphoma. The future role of WBMRI in oncohaematological diseases should be defined by further prospective trials. Nevertheless, it is reasonable to propose that WBMRI should be used as a single modality as a first step in bone marrow imaging in oncohaematological diseases [9, 10].

A balanced and positive relationship within the team composed of different specialists is necessary, because today in medicine, multidisciplinary patient management is mandatory. As in other malignancies, close liaison between clinician and radiologist is essential to determine the most appropriate use of imaging for individual patient care.

*te notare che la biopsia induce importanti cambiamenti del segnale di RM del midollo osseo e crea degli spot ipercaptanti alla scintigrafia ossea. La RM whole body consente una valutazione più accurata del coinvolgimento in siti diversi dallo sterno e dall'ileo [9].*

2. *La RM è determinante nel mieloma: la visione in RM del midollo osseo dimostra accuratamente l'estensione di malattia – coinvolgimento focale o diffuso – e la presenza di fratture da compressione o di compressione spinale associate [57, 58].*
3. *La RM è utile nella valutazione della compressione del midollo spinale nei pazienti con fratture vertebrali e nella diagnosi differenziale delle fratture vertebrali, utilizzando le sequenze di RM pesate in diffusione [3]; tuttavia la reale utilità dell'imaging pesato in diffusione nella pratica clinica è ancora da determinare [59].*
4. *La RM è utile nel follow-up dopo terapia ed ha anche significato prognostico.*
5. *La RM è un utile complemento alla biopsia midollare per i pazienti candidati a trapianto del midollo osseo e, in particolare, per i pazienti con linfoma, una malattia di cui è nota l'infiltrazione midollare a chiazze [5].*

*La RM richiede un operatore con molta esperienza per la scelta dei piani di studio e delle sequenze da utilizzare e per l'interpretazione dei reperti. Per questo motivo è necessario un periodo di apprendimento specifico per raggiungere esperienza e competenza. È necessario formulare delle linee guida tecnico-metodologiche, e la ricerca è ancora in corso, non solo sulle sequenze, ma anche sui mezzi di contrasto [60–63].*

*In ambito onco-ematologico la RM whole body trova oggi applicazione nella valutazione delle metastasi scheletriche, del mieloma, del linfoma. Il ruolo futuro di questa tecnica nelle patologie onco-ematologiche sarà definito da futuri trial prospettici. È tuttavia ipotizzabile che la RM whole body debba essere usata come unica modalità di imaging di primo livello del midollo osseo nelle patologie onco-ematologiche [9, 10].*

*È necessario istaurare un rapporto valido e bilanciato all'interno di un team composto da differenti specialisti, perché nella medicina odierna è necessaria una gestione multidisciplinare del paziente. Come per altre neoplasie, uno stretto legame fra il clinico ed il radiologo è essenziale per determinare l'uso più appropriato dell'imaging per la gestione del singolo paziente.*

## References/Bibliografia

1. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE et al (1998) Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *Eur Radiol* 8:1327–1334
2. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L et al (1998) Magnetic resonance imaging of the bone marrow in haematological malignancies. *Eur Radiol* 8:1335–1344
3. Vanel D, Dromain C, Tardivon A (2000) MRI of bone marrow disorders. *Eur Radiol* 10:224–229
4. Vogler JB, Murphy WA (1988) Bone marrow imaging. *Radiology* 168:679–693
5. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA (1997) Magnetic resonance imaging of the bone marrow in haematologic malignancies. *Blood* 90:2127–2147
6. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE et al (1998) Classification and detection of bone marrow lesions with magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiology* 27:529–545

7. Walker RE, Eustace SJ (2001) Whole-body magnetic resonance imaging: techniques, clinical indications, and future applications. *Semin Musculoskelet Radiol* 5:5–20
8. Eustace SE, Nelson J (2004) Whole body magnetic resonance imaging. *BMJ* 328:1387–1388
9. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF et al (2005) Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 55:33–40
10. Johnston C, Brennan S, Ford S et al (2006) Whole body MR imaging: Applications in oncology. *EJSO* 32:239–246
11. Czervionke LF, Berquist TH (1997) Imaging of the spine. *Techniques of MR imaging. Orthop Clin North Am* 28:583–616
12. Siegel MJ, Luker GD. (1996) Bone marrow imaging in children. *MRI Clin North Am* 4:771–796
13. Babyn PS, Ranson M, McCarville ME (1998) Normal bone marrow. Signal characteristics and fatty conversion. *MRI Clin North Am* 6:473–495
14. Foster K, Chapman S, Johnson K (2004) MRI of the marrow in the paediatric skeleton. *Clin Radiol* 59:651–673
15. Mirowitz SA, Apicella P, Reinus WR et al (1994) MR imaging of bone marrow lesions: relative conspicuousness on T1-weighted, fat-suppressed T2-weighted, and STIR images. *AJR Am J Roentgenol* 162:215–221
16. Chan JHM, Peh WCG, Tsui EYK, Chau LF et al (2002) Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficient. *BJR* 75:207–214
17. Baur A, Dietrich O, Reiser M (2003) Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radiol* 13:1699–1708
18. Park SW, Lee JH, Ehara S et al (2004) Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine. Is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *J Clin Imaging* 28:102–108
19. Schick F, Einsele H, Bongers H et al (1993) Leukemic red bone marrow changes assessed by magnetic resonance imaging and localized 1H spectroscopy. *Ann Hematol* 66:3–13
20. Jensen KE, Jensen M, Grundtvig P et al (1990) Localized in vivo proton spectroscopy of the bone marrow in patients with leukemia. *Magn Reson Imaging* 8:779–789
21. Schick F, Einsele H, Kost R et al (1994) Hematopoietic reconstitution after bone marrow transplantation: assessment with MR imaging and H-1 localized spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 4:71–78
22. Lin CS, Fertikh D, Davis B et al (2000) 2D CSI proton MR spectroscopy of human spinal vertebra: feasibility studies. *J Magn Reson Imaging* 11:287–293
23. Kugel H, Jung C, Schulte O et al (2001) Age- and sex-specific differences in the 1H-spectrum of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* 13:263–268
24. Montazel JL, Divine M, Lepage E et al (2003) Normal spinal bone marrow in adults: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 229:703–709
25. Mouloupoulos LA, Maris TG, Papanikolaou N et al (2003) Detection of malignant bone marrow involvement with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Oncol* 14:152–158
26. Baur A, Stabler A, Bartl R et al (1997) MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and diffuse neoplastic infiltration. *Skeletal Radiol* 26:414–418
27. Rahmouni A, Montazel JL, Divine M et al (2003) Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative disease: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 229:710–717
28. Daldrup-Link HE, Rummeny EJ, Ihssen B et al (2002) Iron-oxide-enhanced MR imaging of bone marrow in patients with non-Hodgkin's lymphoma: differentiation between tumor infiltration and hypercellular marrow. *Eur Rad* 12:1557–1566
29. Schick F (2005) Whole-body MRI at high field: technical limits and clinical potential. *Eur Radiol* 15:946–959
30. Ladd SC, Zenge M, Antoch G et al (2006) Whole-body MR diagnostic concepts. *Rofo* 178:763–770
31. Hargaden G, O'Connell MJ, Kavanagh E et al (2003) Current concepts in whole-body imaging using turbo short tau inversion recovery MR imaging. *AJM Am J Roentgenol* 180:247–252
32. Ricci C, Cova M, Kang YS et al (1990) Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology* 177:83–88
33. Durie BGM, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. (Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival). *Cancer* 36:842–854
34. Lecouvet F, Malghem J, Michaux L et al (1999) Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MRI survey. *Br J Haematol* 106:35–39
35. Baur A, Stabler A, Nagel D et al (2002) Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 95:1334–1345
36. Baur-Melnyk A, Resser M (2004) Staging of multiple myeloma with MRI: comparison to MSCT and conventional radiography. *Radiologe* 44:874–881
37. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G et al (2005) Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 184:1199–1204
38. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR et al (2005) Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 55:56–63
39. Durie BG (2006) The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 42:1539–1543
40. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L et al (1998) Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow imaging. *Radiology* 209:653–660
41. Lecouvet FE, Dechambre S, Malghem J et al (2001) Bone marrow transplantation in patients with multiple myeloma: prognostic significance of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 176:91–96
42. Ballon D, Watts R, Dyke JP et al (2004) Imaging therapeutic response in human bone marrow using rapid whole-body MRI. *Magn Reson Med* 52:1234–1238
43. Baur A, Bartl R, Pellengahr C et al (2004) Neovascularization of bone marrow in patients with diffuse multiple myeloma. A correlative study of magnetic resonance imaging and histopathologic findings. *Cancer* 101:2599–2604
44. Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh I et al (2003) Primary bone lymphoma: radiographic-MR imaging correlations *Radiographics* 23:1371–1383
45. Iizuka-Mikami M, Nagai K, Yoshida K et al (2004) Detection of bone marrow and extramedullary involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma by whole-body MRI: comparison with bone and 67Ga scintigraphies. *Eur Radiol* 14:1074–1081
46. Kellenberger CJ, Miller SF, Khan M et al (2004) Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Eur Radiol* 14:1829–1841

47. Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO et al (2006) Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol* 16:1216–1225
48. Takagi S, Tanaka O (2002) Magnetic resonance imaging of femoral marrow predicts outcome in adult patients with acute myeloid leukaemia in complete remission. *Br J Haematol* 117:70–75
49. Islam A, Catovsky D, Galton D (1980) Histological study of bone marrow regeneration following chemotherapy for acute myeloid leukaemia and chronic granulocytic leukaemia in blast transformation. *Br J Haematol* 45:535–541
50. Casamassima F, Ruggiero C, Caramella D et al (1989) Hematopoietic bone marrow recovery after radiation therapy: MRI evaluation. *Blood* 73:1677–1681
51. Otake S, Mayr NA, Ueda T et al (2002) Radiation-induced changes in MR signal intensity and contrast enhancement of lumbosacral vertebrae: do changes occur only inside the radiation therapy field? *Radiology* 222:179–183
52. Fletcher BD, Wall JE, Hana SL (1993) Effect of hematopoietic growth factors on MR images of bone marrow in children undergoing chemotherapy. *Radiology* 189:745–751
53. Ciray I, Lindman H, Astrom GK et al (2003) Effect of colony-stimulating factors (G-CSF)-supported chemotherapy on MR imaging of normal red bone marrow in breast cancer patients with focal bone metastases. *Acta Radiol* 44:472–484
54. Hartman RP, Sundaram M, Okuno SH et al (2004) Effect of granulocyte-stimulating factors on marrow of adult patients with musculoskeletal malignancies: incidence and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 183:645–653
55. Kellenberger CJ, Miller SF, Khan M et al (2004) Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Eur Radiol* 14:1829–1841
56. Kellenberger CJ, Epelman M, Miller S et al (2004) Fast stir whole-body MR imaging in children. *Radiographics* 24:1317–1330
57. Pozzi Mucelli RS, Ricci C, Cova M (1990) Risonanza magnetica del midollo osseo. *Radiol Med* 80:409–423
58. Angtuaco EJC, Fassas ABT, Walker R et al (2004) Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 231:11–23
59. Uetani M, Hashmi R, Hayashi K (2004) Malignant and benign compression fractures: differentiation and diagnostic pitfalls on MRI. *Clin Radiol* 59:124–131
60. Tokuda O, Hayashi N, Matsunaga N (2004) MRI of bone tumors: Fast STIR imaging as a substitute for T1-weighted contrast-enhanced fat-suppressed spin-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 19:475–481
61. Eito K, Waka S, Naoko N, Atsuko H (2004) Vertebral neoplastic fractures: assessment by dual-phase chemical shift imaging. *J Magn Reson Imaging* 20:1020–1024
62. Golg GE, Han E, Stainsby J et al (2004) Musculoskeletal MRI at 3.0T: relaxation times and image contrast. *AJR Am J Roentgenol* 183:343–351
63. Daldrup-Link HE, Ridelius M, Piontek G et al (2005) Migration of iron oxide-labeled human hematopoietic progenitor cells in a mouse model: in vivo monitoring with 1.5-T MRI equipment. *Radiology* 234:197–205