

APPORT DE L'IRM DE DIFFUSION EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

Hervé Brisse, Institut Curie, Paris, France
herve.brisse@curie.net

Vingt-cinq ans après les premières publications sur l'imagerie de diffusion par IRM(1), cette technique, aujourd'hui disponible sur toutes nos machines, est entrée dans notre pratique quotidienne.

Son intérêt n'est plus à démontrer en imagerie cérébrale, notamment pour le diagnostic précoce d'ischémie et ses applications en neuro-imagerie se sont progressivement élargies, notamment via l'introduction de la tractographie.

En oncologie, l'IRM de diffusion (IRM_{dif}) a parallèlement soulevé un vif intérêt, en ce sens où elle offrait *a priori* la possibilité de fournir une information anatomique et fonctionnelle *in vivo*, et de façon totalement non invasive.

Chez l'adulte, l'IRM_{dif} est aujourd'hui utilisée en routine pour l'imagerie des tumeurs cérébrales, ORL, hépatiques, prostatiques et de plus en plus en IRM mammaire.

Chez l'enfant, ses applications ont d'abord débuté, comme chez l'adulte, par la neuro-oncologie. Dans les autres domaines de la cancérologie, les publications pédiatriques relatives à cette technique restent peu nombreuses et son bénéfice potentiel reste largement à évaluer. Néanmoins, cette technique ne nécessitant aucune injection de produit de contraste, n'exposant pas aux radiations ionisantes, et pouvant être relativement facilement associée aux examens conventionnels, ses applications potentielles apparaissent nombreuses.

A. Rappels sur l'imagerie de diffusion

L'imagerie de diffusion-perfusion (IVIM, pour Intra Voxel Incoherent Motion) a initialement été imaginée et développée par Denis Le Bihan (1) sur un principe initialement suggéré par Stejskal et Tanner dès 1965.

Dans les tissus vivants, les molécules diffusent par mouvements browniens, principalement dans les espaces extracellulaires. Ces mouvements moléculaires induisent un déphasage des protons mobiles. Ces mouvements, trop peu importants pour être visibles sur les séquences conventionnelles, peuvent être mis en évidence par les séquences ultra-rapides en echo-planar (EPI).

Dans les séquences EPI, les gradients de phase et de lecture oscillent pour produire un train d'échos. Celui-ci fournit toutes les données nécessaires à la construction de l'image dans l'espace-k, soit en un seul TR (single-shot), ou en plusieurs (multi-shot). Ces séquences EPI peuvent théoriquement être réalisées en écho de gradient seul (GRE-EPI) ou en écho de spin (SE-EPI), mais ces dernières sont préférées car moins sensibles aux artéfacts de susceptibilité magnétique. L'emploi d'une technique de suppression de la graisse (par inversion-récupération ou présaturation spectrale) est nécessaire pour éviter les artéfacts de décalage chimique.

L'image est obtenue à partir d'au moins deux séquences qui diffèrent par leurs gradients de diffusion (« b », exprimé en s.mm⁻²). Ces gradients opposés (MPGs pour Motion-Probing Gradients) sont appliqués de part et d'autre de l'impulsion RF de 180°. Le signal ainsi obtenu est d'autant plus faible qu'il contient beaucoup de protons mobiles, car ceux-ci ne sont pas rephasés comme le sont les protons immobiles. On peut ainsi mesurer le coefficient de diffusion apparent (ADC) d'un tissu, qui correspond non seulement aux mouvements de diffusion vraie, mais aussi à la perfusion capillaire. Pour les faibles valeurs de b (< 150 s.mm⁻²), on observe une diminution rapide du signal, principalement lié à l'effet de la *perfusion* tissulaire.

En pratique, on utilise des valeurs de b élevées (>1000 s.mm⁻²) pour l'exploration de l'encéphale, de la prostate, de l'utérus, des ganglions ; des valeurs entre 750 et 1000 mm².s⁻¹

pour le thorax, l'abdomen et l'imagerie corps entier ; et des valeurs plus basses pour le foie (100 à 750 s.mm⁻²).

Pour les tissus richement vascularisés, la baisse de signal étant très influencée par la perfusion, il est nécessaire de choisir une première valeur de $b > 100$ à 150 s.mm⁻² ou d'employer des séquences multi- b , afin de ne pas artificiellement majorer le phénomène de diffusion.

La méthode de calcul de l'ADC la plus simple et la plus employée est basée sur l'acquisition de deux séquences différant par leur valeur de b , sur un modèle exponentiel simple : $ADC = \ln(S_0/S_1)/(b_1-b_0)$, exprimé en mm².s⁻¹ (où S_0 est le signal pour b_0 et S_1 le signal pour b_1 , $S_1=S_0.e^{-b_1.ADC}$). D'autres modélisations bi- ou multiexponentielles sont également réalisables en multipliant le nombre de gradients employés.

La diffusion des protons n'est pas uniforme dans l'espace. On utilise par conséquent au minimum un encodage dans trois directions et l'ADC est calculé en faisant la moyenne. Cette non-uniformité est à la base de l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI). L'évaluation fine des fractions d'anisotropie, nécessite des mesures dans de multiples directions et fournit les images de tractographie.

L'optimisation des séquences de diffusion passe aujourd'hui par différents moyens : l'emploi de l'acquisition parallèle, réduisant le temps d'acquisition et les artefacts de susceptibilité ; l'utilisation de TE aussi courts que possible (typiquement 50 à 90 ms à 1,5 Tesla) pour améliorer le rapport signal/bruit et réduire les artefacts de susceptibilité et de mouvements ; l'amélioration de l'homogénéité du champ magnétique par des shim optimisés ; l'optimisation des bandes passantes (suffisamment larges pour éviter les distorsions, mais pas trop pour ne pas réduire le rapport signal/bruit).

Pour les explorations du thorax ou de l'abdomen, une difficulté technique principale en IRM_{dif} est la réduction des artefacts de mouvements. En effet, la mesure du déplacement des protons à l'échelle du micron paraît a priori incompatible avec le déplacement d'organes à l'échelle du centimètre. Différentes méthodes ont été proposées comme l'emploi de synchronisations respiratoire et/ou cardiaque, et l'utilisation de séquences single-shot en apnée. Mais paradoxalement, ces séquences sont aussi réalisables en respiration libre (2, 3), en considérant que les mouvements physiologiques peuvent être assimilés à des mouvements *cohérents*, n'affectant donc pas les séquences de diffusion qui analysent les mouvements *incohérents* des protons. De fait, en séquence single-shot-EPI le décalage de phase lié à la respiration reste identique à chaque palier d'encodage de phase et n'affecte donc pas l'image. Ce type de séquence permet d'obtenir des images axiales de 4 à 5 mm de bonne qualité. Ces séquences ne peuvent toutefois être utilisées pour les mesures d'ADC car le recalage des images pour chaque valeur de b est incertain. Ce décalage peut néanmoins être réduit par l'emploi d'écho-navigateurs.

La lecture des séquences d'IRM_{dif} se fait non seulement sur les images natives, mais aussi sur la cartographie d'ADC, exprimée en échelle de gris ou en codage couleur. Cette dernière permet notamment d'éviter l'effet T2, inhérent à la séquence EPI, qui risque de minorer voir masquer la baisse de signal liée à la diffusion (effet « T2 shine-through »).

Les séquences natives les plus pertinentes sont celles obtenues avec les valeurs élevées de b , qui apportent un confort de lecture en termes de détection. En effet, la chute importante de signal des tissus normaux, couplée à la saturation de la graisse, augmente considérablement le contraste des lésions tumorales, dont le signal reste élevé. La comparaison des images ainsi détectées avec les images morphologiques doit néanmoins rester systématique pour l'interprétation. Une méthode fréquemment employée est une inversion de l'échelle de gris sur la séquence ayant la valeur de b la plus élevée, qui peut secondairement être lue en mode MIP et au besoin être fusionnée avec les séquences morphologiques, permettant une lecture proche de celle employée en FDG-TEP-TDM.

B. L'IRM de diffusion peut-elle constituer un biomarqueur en oncologie ?

On considère classiquement que la diffusion est inversement corrélée à la *densité cellulaire* et qu'elle est donc *plus faible* dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains. C'est en ce sens que l'IRM_{dif} est considérée comme un biomarqueur tissulaire potentiel (4).

Théoriquement, l'IRM_{dif} en oncologie permettrait de mieux détecter les lésions et leurs éventuelles métastases, d'apprécier l'agressivité tumorale, de mesurer la réponse au traitement et de détecter précocement les rechutes.

Dans la mesure où la mort cellulaire et l'hypoperfusion précèdent la réduction du volume tumoral, l'IRM_{dif} pourrait également constituer un biomarqueur *précoce* pouvant avoir un impact essentiel sur l'adaptation des traitements, comme sur le développement de nouvelles thérapies.

Néanmoins, de nombreux éléments ont freiné l'enthousiasme initial... D'un point de vue physico-biologique, on sait que d'autres facteurs que la cellularité influencent la diffusion, comme le degré de fibrose extracellulaire, la forme et la taille des espaces extracellulaires, les échanges entre les secteurs intra- et extracellulaires et la nature et l'organisation microscopique des tissus. Ainsi les adénocarcinomes différenciés et toutes les tumeurs nécrotiques ont de base une diffusion relativement élevée(4). Tous les facteurs qui influencent la diffusion ne sont pas encore totalement élucidés. Chaque tissu a des propriétés propres auxquelles la technique doit s'adapter, notamment dans le choix des valeurs de b.

Si la cellularité des lésions est bien inversement corrélée aux valeurs d'ADC, il ne faut pas espérer que l'IRM_{dif} puisse fournir une information diagnostique sur la *malignité* d'une tumeur ; il existe en effet un large chevauchement entre les valeurs d'ADC des lésions bénignes et malignes. Dans une étude du GOSH(5) ayant porté sur 19 tumeurs pédiatriques, les valeurs d'ADC des tumeurs bénignes (ganglioneurome, HNF, lymphangiome, fibromatose, néphrome kystique, kyste ovarien, tératome) étaient comprises entre 0,84 et $2,83 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (médiane 1,35), et celles de lésions malignes (neuroblastome, néphroblastome, rhabdomyosarcome, hépatoblastome, lymphome) comprises entre 0,73 et $1,53 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (médiane 1,0). Aussi, faut-il vraisemblablement plus s'intéresser aux *différences* de diffusion entre tissus sains et tumeurs, ainsi qu'aux *variations* de la diffusion dans le temps au sein d'une même tumeur, qu'aux valeurs absolues de l'ADC.

En ce qui concerne l'évaluation de la *réponse* au traitement, la plupart des tumeurs malignes répondant favorablement voient leur ADC *augmenter*. Cette augmentation résulte vraisemblablement d'une réduction de la densité cellulaire et d'une augmentation des espaces extracellulaires, corrélées à la nécrose tumorale.

Néanmoins, il est aussi possible d'observer une diminution de l'ADC sous traitement. A la phase précoce notamment, une baisse transitoire de l'ADC est possible, attribuée à la baisse de la perfusion et à l'œdème cytotoxique précédant l'apoptose. Plus tardivement, une baisse de l'ADC peut aussi être liée à la relative déshydratation de la tumeur ou à sa fibrose.

Le problème actuel de l'IRM_{dif} est sa « robustesse » méthodologique. Pour constituer un biomarqueur reproductible, cette technique devrait être parfaitement standardisée. Or, de nombreux problèmes méthodologiques persistent.

Les techniques et paramètres d'acquisition sont encore insuffisamment standardisés par les différents constructeurs, de même que le post-traitement des données, pour permettre une comparaison des valeurs d'ADC, tenant également compte des différences de puissance des aimants.

Le choix des cibles de mesure d'ADC devrait également être standardisé. Idéalement, la cible doit être de taille suffisante (> 2 cm) et ne doit pas être située dans une région artéfactée ou dans une zone de champ inhomogène (près des cavités aériques ou de matériel prothétique).

Il existe dans la littérature un débat sur le positionnement des régions d'intérêt (ROI) pour les mesures d'ADC. Il est a priori préférable de contourner les lésions sur les séquences anatomiques de référence et de reporter automatiquement la ROI sur la séquence de diffusion, ou à défaut de contourner sur la séquence b_0 . Lorsque le contourage est réalisé sur les valeurs de b élevées, les plages de nécroses, dont le signal diminue fortement, sont éliminées, et on parle alors de contourage du « contingent viable » de la tumeur. Cette méthode, a priori séduisante, peut néanmoins être prise en défaut par l'effet T2, et surtout, ne convient pas aux tumeurs très différenciées dont l'ADC de base est relativement élevé. Elle pourrait également sous-estimer l'efficacité d'une thérapie en ne tenant pas compte de la nécrose induite par le traitement.

Pour les évaluations sous traitement, les méthodes d'analyse permettant de séparer les « bonnes » des « mauvaises » réponses au traitement ne sont pas non plus standardisées. Elles dépendront vraisemblablement des organes explorés et des types histologiques.

La technique d'analyse des variations de l'ADC peut elle-même être plus ou moins sophistiquée. La plus simple et la plus employée est la comparaison de valeurs *moyennes* ou médianes issues d'une même ROI. Mais on peut également employer une technique d'analyse voxel-par-voxel, permettant une représentation de l'histogramme de *distribution* des valeurs d'ADC au sein de la ROI. Cette dernière méthode permet d'affiner l'analyse en mettant en évidence des modifications de la distribution des valeurs d'ADC sous traitement(6) alors que les valeurs médianes (qui d'ailleurs ne sont pas nécessairement modélisables par une loi Normale) sont peu modifiées.

L'ensemble de ces données doit nous inciter à une certaine modestie vis-à-vis de l'interprétation de nos mesures au quotidien, à une relative circonspection dans l'analyse de la littérature, et à une grande rigueur méthodologique dans nos futures études (4).

C. Applications cliniques actuelles en oncologie pédiatrique

1. Neuro-oncologie

Compte tenu de la rapidité d'obtention des séquences classiques (sur 3 directions de gradients), l'emploi de l'IRM_{dif} en neuro-oncologie est progressivement devenu systématique, même si son bénéfice diagnostique est inconstant. Elle doit bien sûr être interprétée en tenant compte des autres paramètres morphologiques et fonctionnels (perfusion, spectro-IRM)

A titre diagnostique, l'IRM_{dif} contribue à l'approche histologique, notamment pour les tumeurs de la fosse postérieure de l'enfant. La cellularité est classiquement plus élevée dans les PNET et les ATRT que dans les épendymomes et les gliomes de bas grade (7). Il existe toutefois un chevauchement selon le type histologique et le grade des lésions (8, 9) et l'interprétation ne saurait donc se passer des critères morphologiques habituels.

L'IRM_{dif} est également employée pour apprécier grade histologique des tumeurs gliales (10, 11). Néanmoins, en termes pronostiques, dans le suivi des gliomes de bas grade, l'analyse des variations du volume lésionnel à 6 mois paraît encore être la méthode la plus fiable (12)...

En termes de diagnostic différentiel, l'IRM_{dif} est volontiers employée pour les lésions kystiques. L'abcès à pyogènes a typiquement un ADC très abaissé, qui permet de le différencier d'une nécrose tumorale; les gliomes de haut grade ont généralement un ADC plus bas que les abcès ; les kystes arachnoïdiens ont un ADC plus élevé que les kystes épidermoïdes de contenu protéique, plus visqueux. De même, parmi les lésions tissulaires, les lymphomes cérébraux se caractérisent par des valeurs basses d'ADC liées à leur cellularité élevée (13).

L'IRM_{dif} contribue également à l'évaluation sous traitement. Une élévation *précoce* de l'ADC sous chimiothérapie est un critère de bon pronostic quant à la sensibilité au traitement.

L'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) est également employée pour évaluer en préopératoire les rapports anatomiques entre les tumeurs et les principaux faisceaux de la substance blanche (14).

Pour le diagnostic différentiel entre lésions post-radiques et rechutes, l'IRM de perfusion semble plus pertinente que l'IRM_{diff} (15).

2. Hémopathies malignes

L'exploration des maladies systémiques comme les hémopathies malignes bénéficie logiquement des techniques d'imagerie « corps entier » (16).

Les techniques de médecine nucléaire prennent ici toute leur place et leur couplage à l'imagerie en coupe permet à la fois d'obtenir des informations anatomiques et fonctionnelles. La TEP-TDM après injection de ¹⁸F-DG est aujourd'hui validée comme la technique de référence pour l'exploration des lymphomes de Hodgkin chez l'adulte et l'enfant, permettant de réaliser le bilan d'extension initial et d'évaluer précocement la réponse à la chimiothérapie, facteur pronostique essentiel pour stratifier le traitement (17-23).

L'intérêt de la FDG-TEP-TDM pour la prise en charge des lymphomes *non-hodgkiniens* n'est par contre pas encore établi.

L'IRM corps entier est parallèlement apparue comme une technique alternative à la TEP-TDM, notamment en pédiatrie où elle permet d'éviter l'exposition aux rayonnements ionisants(24).

Sur la base de séquences conventionnelles (STIR, T1, T1 Gd), plusieurs études (25-27) ont démontré la grande sensibilité de l'IRM corps entier pour le bilan d'extension initial des lymphomes par comparaison à l'imagerie TDM conventionnelle.

L'IRM_{diff} est secondairement apparue comme une technique complémentaire, intéressante à deux titres : d'une part pour la détection des lésions lors du stadage initial (28, 29), et d'autre part pour l'évaluation de la réponse au traitement (30, 31).

Néanmoins, l'IRM_{diff} corps entier comporte encore des limites rendant son emploi en routine difficile. Le premier est la durée des séquences, qui allonge considérablement les examens, imposant l'emploi de sédations prolongées voire d'anesthésies générales pour les jeunes enfants. Son utilisation en routine est donc difficile à mettre en œuvre, surtout dans le contexte économique actuel de pénurie d'offre en IRM pédiatrique.

Il existe d'autre part des limites d'interprétation : les ganglions normaux ne sont pas différenciés de façon fiable des adénopathies tumorales ; certaines régions possèdent, comme la maladie, une faible diffusion et un T2 long, comme l'anneau de Waldeyer, la rate, les gonades ou la moelle hématopoïétique ; le poumon est encore mal évaluable par IRM ; enfin, il n'existe encore pas de critère fiable pour évaluer la réponse thérapeutique à partir des mesures d'ADC par opposition à la TEP qui peut standardiser ses mesures de SUV (Standard Uptake Value).

Des travaux seront donc encore nécessaires pour valider cette méthode dans la prise en charge des lymphomes pédiatriques, notamment par comparaison au FDG-TEP-TDM.

3. Tumeurs musculo-squelettiques

3.1. Exploration des tumeurs primitives

3.1.1. Sarcomes osseux

A ce jour, trois études pédiatriques (32-34) ont été publiées sur la valeur de l'IRM_{diff} pour la prédiction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Dans ces études, ayant essentiellement concerné des patients atteints d'ostéosarcome, les auteurs ont démontré un lien significatif entre la variation de l'ADC entre le début et la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la réponse histologique. Ces résultats rejoignent ceux préalablement obtenus avec l'IRM dynamique mais, de fait, ne modifient pas la prise en charge des patients puisque l'information n'est disponible qu'en préopératoire immédiat.

L'utilisation de l'IRM_{dif} en tant que biomarqueur *précoce* (en début de chimiothérapie) permettrait idéalement d'optimiser le traitement des patients. Des travaux sont en cours dans cette direction.

3.1.2. Sarcomes des tissus mous

Il existe des différences de diffusion entre les types tumoraux, principalement en rapport avec leur cellularité (35). Les valeurs d'ADC des lésions malignes sont globalement plus basses que celles des tumeurs bénignes, mais il existe là encore un chevauchement entre les différents types histologiques(36-38). Les tumeurs malignes présentant un contingent myxoïde comme certains liposarcomes ont un ADC relativement élevé (39). Les fibromatoses bénignes de l'enfant présentent à l'inverse un ADC relativement bas (36).

Concernant le bénéfice de l'IRM_{dif} pour l'évaluation de la réponse *précoce* au traitement, les travaux sont encore très préliminaires. Une série adulte ayant porté sur 23 patients (40) a montré que l'augmentation des valeurs d'ADC précédait bien la réponse volumétrique.

3.2. Maladie métastatique ostéo-médullaire

Chez l'adulte, l'utilisation de l'IRM corps entier pour le bilan d'extension métastatique ostéo-médullaire a fait l'objet de nombreux travaux depuis le début des années 90 ; cette technique est aujourd'hui en concurrence directe avec la scintigraphie osseuse. Chez l'enfant, plusieurs études ont également montré les potentialités de cette méthode (41-45).

Dans cette indication, l'IRM_{dif} semblait *a priori* intéressante pour améliorer la détection des lésions et évaluer leur réponse au traitement (2, 31). Néanmoins, chez l'enfant, les données récemment publiées sur l'aspect en diffusion du squelette *normal* doivent être prises en compte. Ording-Muller et col. (46) ont en effet publié une série de 42 enfants âgés de 2 mois à 16 ans explorés en IRM pour divers motifs (pathologies osseuses, infectieuses, tumorales ou métaboliques exclues) chez qui ils ont réalisé une exploration en diffusion corps entier. Des zones de restriction de diffusion étaient physiologiquement visibles chez tous les patients, notamment sur le rachis lombaire et le bassin, et en particulier sur les cartilages de croissance. Sur le rachis, ces territoires ont une topographie évolutive dans le temps (d'abord centrale, puis mixte, puis périphérique) corrélée au processus d'ossification vertébrale. Sur le bassin, environ la moitié des enfants présentaient des territoires de restriction, répartis de façon asymétrique et avec de grandes variabilités interindividuelles. Ainsi l'emploi de cette technique pour les bilans d'extension ostéomédullaire chez l'enfant pourrait, de fait, conduire à de nombreux faux positifs...

4. Tumeurs abdominales

Les publications relatives à l'IRM_{dif} en pathologie tumorale abdominale sont encore rares chez l'enfant. Une récente série (47) portant sur 31 cas suggère un potentiel diagnostique, les lésions bénignes ayant un ADC significativement supérieur aux lésions malignes. Il est néanmoins vraisemblable qu'un chevauchement entre les différents types de tumeurs existe aussi pour les tumeurs abdominales.

Deux études ont spécifiquement concerné les tumeurs neuroblastiques. Un travail préliminaire (48) a permis de rapporter les valeurs d'ADC intratumorales, démontrant une restriction de la diffusion rattachée à la forte densité cellulaire. Une étude plus récente (49) montre qu'il existe des différences significatives de diffusion entre les principaux sous-types histologiques, l'ADC moyen des neuroblastomes étant significativement inférieur à celui du groupe des tumeurs plus différenciées (ganglioneuromes/ganglioneuroblastomes). Il est néanmoins peu probable que cette technique soit employée à titre diagnostique ou pronostique dans la mesure où les critères anatomopathologiques et génétiques sont aujourd'hui reconnus comme des critères majeurs. Cette étude permet néanmoins d'entrevoir une possible application dans le suivi des reliquats tumoraux.

En termes de suivi sous traitement, une récente étude de faisabilité (6) portant sur 9 cas de tumeurs abdominales pédiatriques (6 néphroblastomes, 1 hépatoblastome et 2 RMS) a montré que l'IRM_{diff} pouvait être employée comme biomarqueur de la réponse à la chimiothérapie par analyse de la distribution des valeurs d'ADC. Les auteurs montrent également qu'il existe des discordances entre la réponse volumique et les variations d'ADC, ces dernières étant mieux corrélées à la réponse histologique.

D. Conclusion

Les séquences de diffusion apparaissent aujourd'hui comme un outil complémentaire pour l'approche diagnostique en oncologie et comme un biomarqueur potentiel pour le suivi sous traitement. Elle peut aujourd'hui être employée, en complément des séquences morphologiques et des autres séquences fonctionnelles, comme une aide pour le diagnostic et les bilans d'extensions, mais à condition d'en connaître les limites et pièges d'interprétation. A ce jour, son utilisation quantitative pour l'évaluation de l'efficacité des traitements reste difficile, principalement en raison d'un manque de reproductibilité technique et de standardisation des mesures.

Références

1. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161:401-407.
2. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008; 18:1937-1952.
3. 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; 22:275-282.
4. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11:102-125.
5. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen OE. Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology* 2007; 245:848-854.
6. McDonald K, Sebire NJ, Anderson J, Olsen OE. Patterns of shift in ADC distributions in abdominal tumours during chemotherapy-feasibility study. *Pediatric radiology* 2011; 41:99-106.
7. Koral K, Gargan L, Bowers DC, et al. Imaging characteristics of atypical teratoid-rhabdoid tumor in children compared with medulloblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:809-814.
8. Jaremko JL, Jans LBO, Coleman LT, Ditchfield MR. Value and Limitations of Diffusion-Weighted Imaging in Grading and Diagnosis of Pediatric Posterior Fossa Tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31:1613-1616.
9. Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent Diffusion Coefficients for Differentiation of Cerebellar Tumors in Children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1362-1369.
10. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, et al. Grading Astrocytic Tumors by Using Apparent Diffusion Coefficient Parameters: Superiority of a One- versus Two-Parameter Pilot Method. *Radiology* 2009; 251:838-845.
11. Lee EJ, Lee SK, Agid R, Bae JM, Keller A, terBrugge K. Preoperative Grading of Presumptive Low-Grade Astrocytomas on MR Imaging: Diagnostic Value of Minimum Apparent Diffusion Coefficient. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1872-1877.

12. Brasil Caseiras G, Ciccarelli O, Altmann DR, et al. Low-Grade Gliomas: Six-month Tumor Growth Predicts Patient Outcome Better than Admission Tumor Volume, Relative Cerebral Blood Volume, and Apparent Diffusion Coefficient¹. *Radiology* 2009; 253:505-512.
13. Toh C-H, Castillo M, Wong AM-C, et al. Primary Cerebral Lymphoma and Glioblastoma Multiforme: Differences in Diffusion Characteristics Evaluated with Diffusion Tensor Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:471-475.
14. Gaetz W, Scantlebury N, Widjaja E, et al. Mapping of the cortical spinal tracts using magnetoencephalography and diffusion tensor tractography in pediatric brain tumor patients. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:1639-1645.
15. Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, Zarudzki L. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol* 2010; 48:81-92.
16. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality Imaging of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas in Children. *Radiographics* 2007; 27:1335-1354.
17. 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; 106:1376-1381.
18. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005; 35:186-196.
19. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. ¹⁸F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med* 2010; 51:1337-1343.
20. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006; 107:2678-2687.
21. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107:52-59.
22. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, et al. [¹⁸F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:1155-1165. Epub 2002 Jun 1125.
23. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110:3507-3516.
24. Darge K, Jaramillo D, Siegel MJ. Whole-body MRI in children: current status and future applications. *Eur J Radiol* 2008; 68:289-298.
25. Punwani S, Taylor SA, Bainbridge A, et al. Pediatric and Adolescent Lymphoma: Comparison of Whole-Body STIR Half-Fourier RARE MR Imaging with an Enhanced PET/CT Reference for Initial Staging¹. *Radiology* 2010; 255:182-190.
26. Kellenberger CJ, Miller SF, Khan M, Gilday DL, Weitzman S, Babyn PS. Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Eur Radiol* 2004; 14:1829-1841.
27. Brennan DD, Gleeson T, Coate LE, Cronin C, Carney D, Eustace SJ. A Comparison of Whole-Body MRI and CT for the Staging of Lymphoma. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185:711-716.
28. Kwee TC, Takahara T, Vermoolen MA, Bierings MB, Mali WP, Nievelstein RA. Whole-body diffusion-weighted imaging for staging malignant lymphoma in children. *Pediatric radiology* 2010; 40:1592-1602; quiz 1720-1591.
29. van Ufford HM, Kwee TC, Beek FJ, et al. Newly diagnosed lymphoma: initial results with whole-body T1-weighted, STIR, and diffusion-weighted MRI compared with ¹⁸F-FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:662-669.
30. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2009; 70:409-417.
31. Jacobs MA, Pan L, Macura KJ. Whole-body diffusion-weighted and proton imaging: a review of this emerging technology for monitoring metastatic cancer. *Semin Roentgenol* 2009; 44:111-122.

32. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Hirai T, Yamashita Y, Mizuta H. The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiol* 2010; 39:141-146.
33. Uhl M, Saueressig U, Koehler G, et al. Evaluation of tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas. *Pediatr Radiol* 2006; 36:1306-1311.
34. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K, et al. Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. *Eur Radiol* 2006; 16:2637-2643.
35. Schnapauff D, Zeile M, Niederhagen MB, et al. Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29:1355-1359.
36. van Rijswijk CS, Kunz P, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Doornbos J, Bloem JL. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15:302-307.
37. Einarsdottir H, Karlsson M, Wejde J, Bauer HC. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. *Eur Radiol* 2004; 14:959-963.
38. Abdel Razek AA, Gaballa G, Elhawarey G, Megahed AS, Hafez M, Nada N. Characterization of pediatric head and neck masses with diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2009; 19:201-208.
39. Maeda M, Matsumine A, Kato H, et al. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25:1199-1204.
40. Dudeck O, Zeile M, Pink D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27:1109-1113.
41. De Maupeou F, Lousto O, Baunin C, Julian A, Rubie H, Sales de Gauzy J. Whole body MR imaging in malignant bone tumor in children: preliminary results. *Pediatr Radiol* 2006; 36 (S1):89.
42. Goo HW, Choi SH, Ghim T, Moon HN, Seo JJ. Whole-body MRI of paediatric malignant tumours: comparison with conventional oncological imaging methods. *Pediatr Radiol* 2005; 35:766-773.
43. Mentzel HJ, Kentouche K, Sauner D, et al. Comparison of whole-body STIR-MRI and ^{99m}Tc-methylene-diphosphonate scintigraphy in children with suspected multifocal bone lesions. *Eur Radiol* 2004; 14:2297-2302.
44. Mazumdar A, Siegel MJ, Narra V, Luchtman-Jones L. Whole-body fast inversion recovery MR imaging of small cell neoplasms in pediatric patients: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:1261-1266.
45. Daldrop-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:229-236.
46. Ording Muller LS, Avenarius D, Olsen OE. High signal in bone marrow at diffusion-weighted imaging with body background suppression (DWIBS) in healthy children. *Pediatric radiology* 2011; 41:221-226.
47. Kocaoglu M, Bulakbasi N, Sanal HT, et al. Pediatric abdominal masses: diagnostic accuracy of diffusion weighted MRI. *Magn Reson Imaging* 2010; 28:629-636.
48. Uhl M, Althoefer C, Kontny U, Il'yasov K, Buchert M, Langer M. MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology. *Eur Radiol* 2002; 12:2335-2338.
49. Gahr N, Darge K, Hahn G, Kreher BW, von Buiren M, Uhl M. Diffusion-weighted MRI for differentiation of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma. *Eur J Radiol* 2010.