

Vertaling door Jaap Bos van een publicatie van
Prof. Dr. J.O. Barentsz hoofd research afd. Radiologie, UMC St. Radboud Nijmegen, Nederland,
in Moleculair Imaging, september 2005, getiteld:

Intravenous cellular MR contrast agent with an enormous clinical potential

Ten geleide

www.prostaatkanker.org is een site, speciaal voor prostaatkankerpatiënten, die meer willen weten over diagnose, behandelingen en eventuele bijwerkingen. Ook wordt aandacht besteed aan eetgewoonten en complementaire middelen. De site wordt onderhouden door enige prostaatkankerpatiënten, die hun kennis zoveel mogelijk ontlenen aan ervaringen van specialisten op het gebied van prostaatkanker en aan wetenschappelijke literatuur. Dit verschaft inzicht, zodat het voor de patiënt gemakkelijker wordt een en ander met de behandelend arts te bespreken. De ervaring leert trouwens dat de angst voor prostaatkanker afneemt naarmate je er meer vanaf weet. Goed geïnformeerde patiënten hebben betere kansen.

Aan deze site is verbonden een Nederlandstalig discussieforum *EPCEL-Ne*. (European Prostate Cancer E-Mail List - Nederlands). Wij zijn een afdeling van *USTOO*, en noemen ons ook het 'WijOokForum'. Binnen het forum wisselen prostaatkankerpatiënten informatie uit over hun ziekte en behandelingen.

Voor een adequate behandeling is een nauwkeurige, volledige en tijdige diagnose essentieel. Te vaak ervaren wij, dat het daar in de praktijk soms aan schort. Daarom juichen wij ontwikkelingen van instrumentarium, waarmee èn nauwkeuriger èn in een vroeger stadium, zonder invasieve ingreep aan die voorwaarden kan worden voldaan, van harte toe.

Wij stellen het dan ook op hoge prijs op 10 december a.s. een toelichting en een aansluitende demonstratie te mogen ontvangen van Prof. Dr. J.O. Barentsz van het UMC St. Radboud te Nijmegen over gerealiseerde ontwikkelingen op het gebied van MRI.

Natuurlijk zal Professor Barentsz bij zijn uiteenzetting rekening houden met ons leken, zowel op medisch als op radiologisch gebied, zodat deze interessante ontwikkeling voor ons allen goed te volgen is.

Recentelijk ontving ik het bovenaangegeven artikel van hem, geplaatst in "Moleculair Imaging", derhalve bestemd voor vakgenoten in de radiologie. Hij gaf aan in te stemmen met vertaling en verspreiding van het artikel binnen *Epcel-Ne*. De vertaling heb ik, als leek, getracht zo goed mogelijk te doen. Anderzijds heb ik soms medische en/of medisch technische begrippen - **cursief**, ter onderscheid van het artikel van Prof. Barentsz - toegeleucht, of in de tekst, of middels een voetnoot. Het oorspronkelijke, in het Engels gestelde artikel is afzonderlijk toegevoegd. Prof. Barentsz was zo vriendelijk, de vertaling door te nemen en waar nodig wijzigingen of aanvullingen aan te geven, teneinde de duidelijkheid voor ons leken te doen vergroten.

Jaap Bos
November 2005

Intraveneuze cellulaire contrastvloeistof bij Magnetische Resonantie met een enorm klinisch potentieel

Jelle Barentsz

Hoofd research afd. Radiologie, UMC St. Radboud Nijmegen, Nederland

Inleiding

Metastasering in lymfeklieren binnen het bekken is van groot belang voor de prognose van patiënten met kwaadaardige aandoeningen. Bij voorbeeld, bij prostaatkanker sluit micrometastasering in een enkele klier zelfs een operatieve curatieve behandeling uit. Bij blaaskanker zijn metastasen in de lymfeklieren evenzeer belangrijk. Meer dan vijf positieve lymfeklieren of groei door het kapsel van een lymfeklier sluit een operatie als curatieve behandeling uit. Derhalve wordt de behandeling van de primaire tumor grotendeels bepaald door de toestand van de lymfeklieren.

Huidige situatie

Chirurgische open bekkenlymfeklier verwijdering – hetgeen kan worden beschouwd als de enige betrouwbare methode voor beoordeling van de toestand (status) van de lymfeklier – is een invasieve (*het lichaam binnendringende*) procedure, gepaard gaande met potentiële complicaties en bijwerkingen. Een niet invasieve betrouwbare methode voor vaststelling en stagering van lymfekliermetastasen zou onnodige operaties kunnen uitsparen.

Routinematig uitgevoerde onderzoeken met modaliteiten, waarbij de afbeeldingen bestaan uit dwarsdoorsneden, zoals CT (*computertomografie*) en MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) missen de gewenste gevoeligheid voor identificatie van metastasen, omdat hier in belangrijke mate wordt uitgegaan van criteria betreffende de grootte van klieren en kleine metastasen in lymfeklieren van normale grootte over het hoofd kunnen worden gezien.

Bovendien hebben verschillen in aankleuring bij MR afbeeldingen tussen normale lymfeklieren en aangedane lymfeklieren, ook na toediening van gadolinium (*medisch MRI contrastmiddel*), bewezen niet betrouwbaar te zijn.

Hoewel veel belovend bij uitzaaiingen van longkanker, is de rol van FDG-PET Scanning (*beeldafasting met Fluorodeoxyglucose-Positron Emissie Tomografie*) in het gebied van de urinewegen beperkt, daar FDG (F-fluorodeoxyglucose) zich in de urineblaas en nieren ophoopt. Dit maakt evaluatie van metastasen in dit gebied moeilijk. Ook bij verscheidene tumoren, zoals prostaat- en blaaskanker, is deze methode verder gelimiteerd door beperkte opname van het FDG in de lymfeklieren met metastasen. Hoewel de gevoeligheid van FDG- PET beter is (67 procent) vergeleken met die van CT en non contrast MRI (36%), is dit niveau echter niet hoog genoeg om het chirurgisch verwijderen van lymfeklieren, teneinde deze te kunnen onderzoeken, te kunnen vervangen.

Contrastvloeistof, techniek en bevindingen

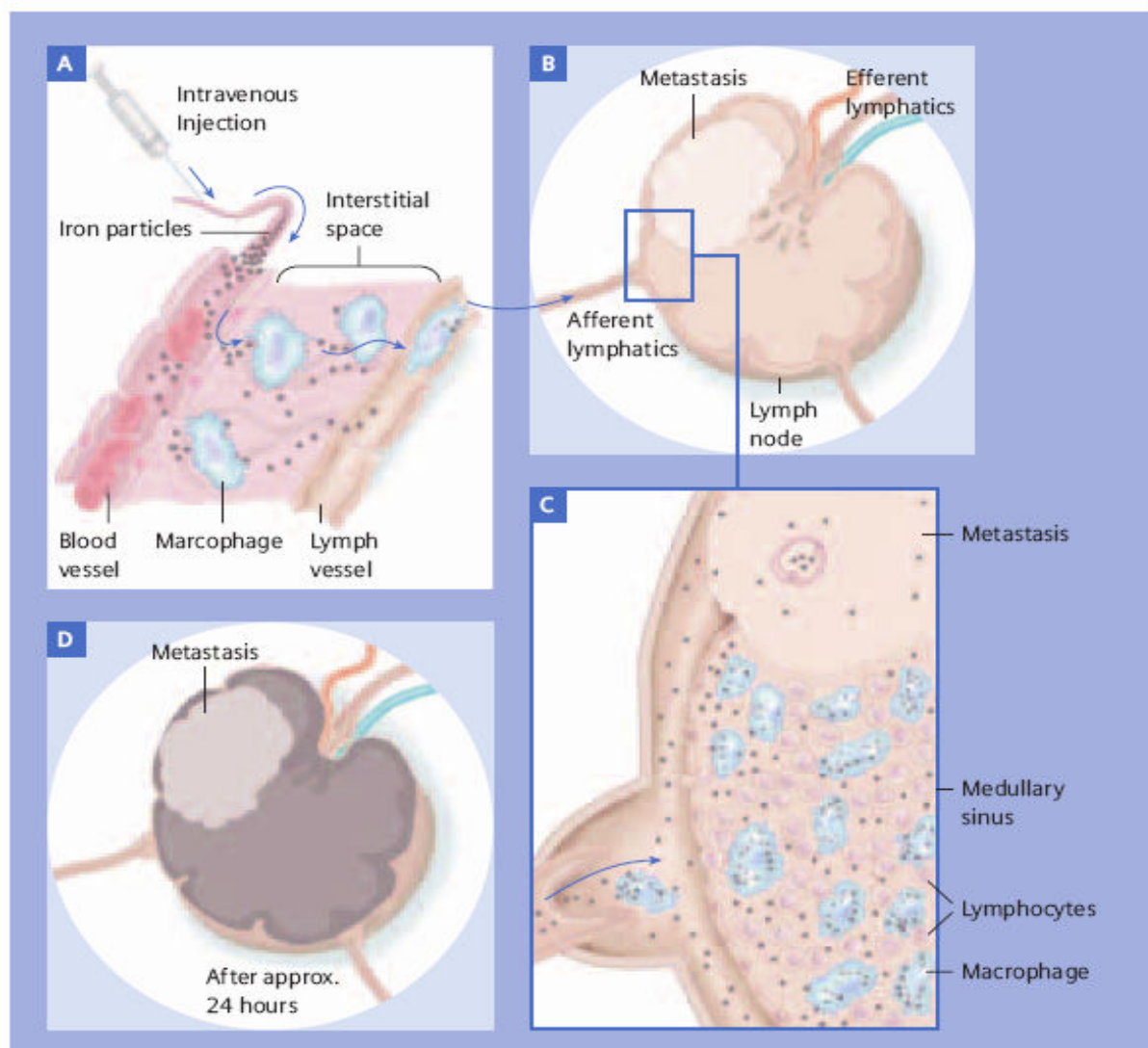
Voetnoten (1)-(6): zie laatste pagina

Van Ferumoxtran 10 (ultra kleine super paramagnetische nanodeeltjes met een lange plasma circulatie tijd) is aangetoond, dat het geschikt is als MRI contrastvloeistof voor intraveneuze toediening waarbij het terecht komt in lymfebanen en lymfeklierenklieren. (1)

Na intraveneuze toediening worden de ferumoxtran-10 deeltjes opgenomen door macrofagen (2), vervoerd naar de interstitiële ruimte (*met lichaamswater gevulde ruimte = interstitium tussen de cellen*) en vandaar door de lymfebanen naar de lymfeklieren (figuur 1). Deze contrastvloeistof is dus celspecifiek (voor macrofagen). Eenmaal binnen normaal functionerende klieren, verlaagt het ijzeroxide in het ferumoxtran-10 in de macrofagen het signaal van normaal klierweefsel. Op de MRI-afbeeldingen wordt dit dan ook zwart. In gebieden van lymfeklieren met kwaadaardige cellen worden macrofagen vervangen door kankercellen. Om die reden is er geen opname van de ferumoxtran-10 deeltjes. Bovendien als gevolg van toegenomen doorlaatbaarheid van bloedvaten en toegenomen diffusie effecten van de celwand in kankerweefsel, is sprake van minimale lekkage van

ferumoxtran-10 deeltjes in de ruimten buiten de cellen in gebieden met metastasering, waardoor er een lage lokale concentratie en geen stapeling van ferumoxtran-10 deeltjes op die gebieden is. Dit geeft juist een positieve (witte) aankleuring. Na toediening van ferumoxtran-10 is kwaadaardig klierweefsel dus wit en normaal klierweefsel zwart.

Het vermogen van de MRI beelden na toediening van ferumoxtran-10 om gebieden met metastasering in de lymfeklieren te identificeren, hangt dus primair af van de graad van opname van ferumoxtran-10 door de macrofagen in normaal lymfeklierweefsel en de lekkage van ferumoxtran-deeltjes in het gemetastaseerde gebied zelf. Vierentwintig uur na een intraveneuze injectie van ferumoxtran-10, hebben normale lymfeklieren en kwaadaardig weefsel een verschillende signaaldichtheid op de MRI beelden. Daarom kan deze **niet**-invasieve techniek metastasering aantonen in klieren van normale grootte (fig. 2).



1 b: efferent: afvoerend; afferent: aanvoerend; figuur c: medullary: tot het merg behorend; (sinus: holte, bocht, boezem)

figuur 1

De afbeeldingen laten het mechanisme zien van de opname van ferumoxtran-10. Intraveneus (*via een ader*) geïnjecteerde deeltjes vloeistof treden langzaam uit een vat in het weefsel. Van de vasculaire ruimte (vaten) naar de interstitiële ruimte (*in het tussenweefsel of in een tussenruimte gelegen*) (A).

Deze deeltjes worden vervolgens getransporteerd via de lymfebanen naar de lymfeklieren (B).

In de lymfeklieren worden de deeltjes opgenomen door macrofagen (C) en deze intracellulaire (*in de cel gelegen*) ijzer bevattende deeltjes veroorzaken dan een lage signaalintensiteit van normaal lymfeklierweefsel bij MRI. Verstoring van lymfedoorstroming of van lymfeklier architectuur door metastasering leidt tot abnormale patronen van stapeling, aangeduid door het ontbreken van bovengenoemde signaalintensiteit vermindering (D).

Optimale evaluatie van de MRI beelden na toediening van ferumoxtran-10 behoort te worden gebaseerd op vergelijking van opnamen zonder en met contrast in dezelfde doorsnedenplakken van het onderzoek. Op de afbeeldingen zonder contrast kunnen de vorm, grootte en locatie van de klieren worden beoordeeld. Op de MRI met contrast kan de verandering van signaalintensiteit worden beoordeeld. Dit vereist echter tweemaal een MRI onderzoek, waardoor deze techniek beperkt wordt. Dit probleem kan worden opgelost door in één MRI onderzoek na ferumoxtran-10, zowel een (puls) sequentie (= opnametechniek) uit te voeren, die ongevoelig is voor ijzer door gebruik van een T1 – of proton gewogen TSE sequentie (3) als een sequentie, die gevoelig is voor ijzer. Voor het laatstgenoemde doel is een goede sequentie een hogere resolutie T2* gewogen MEDIC (TE circa 18 ms). De T1/PW TSE sequenties geven hoge resolutie afbeeldingen voort zonder artefacten (*drogbeelden*), terwijl de T2 sequenties (4) informatie geven over het ijzergehalte van de klieren.

Het is daarom belangrijk beide sequenties toe te passen met dezelfde resolutie en dezelfde parameters betreffende de doorsnedenplakken. Bij tumoren in de bekken (prostaatkanker), kan dit het beste worden gedaan in een vlak parallel aan de psoasspiers (obturator of half sagittaal vlak, figuur 2) en in het axiale vlak dat ook de gebieden naast de aorta tot aan de heupen dekt (figuur 3). Een één op één vergelijking geeft de beste resultaten (figuur 2) bij het bekijken van de beelden. Incidenteel kan op deze wijze kan zelfs een metastase van 2 mm in een klier worden gevonden (figuur 3).



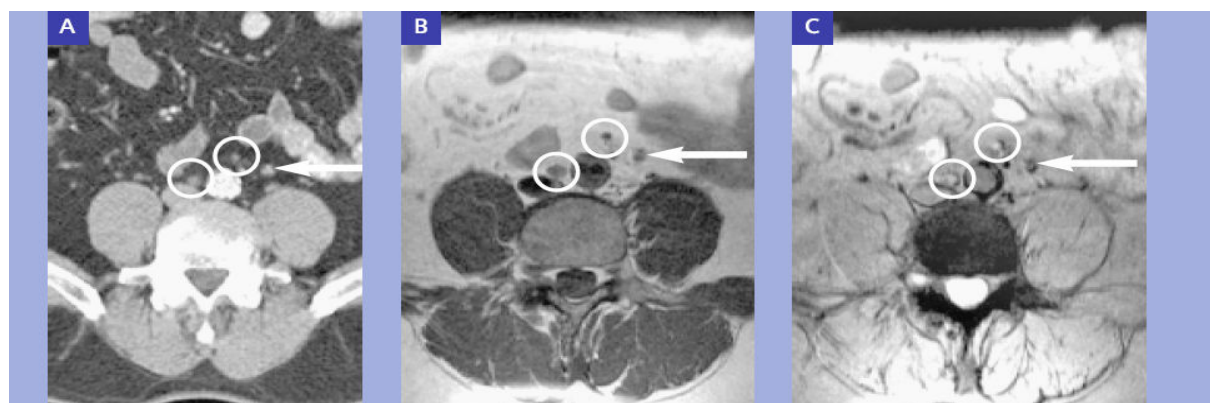
figuur 2

Normale en kleine positieve klier bij een 60-jarige man met prostaatkanker. **(A):** CT scan in een half sagittaal vlak (*parallel aan de lichaamsas en aan de zijvlakken*) toont een klier van normale grootte (6mm); zie cirkel. **(B):** met ferumoxtran-10 contrast T1 gewogen TSE MRI afbeelding (die ongevoelig is voor ijzer) toont 2 grijze klieren van normale grootte (zie cirkel, pijl). **(C):** op de contrast met ferumoxtran-10 T2-gewogen MEDIC MRI afbeelding (die ijzer gevoelig is), is een klier zwart (pijl) en de ander wit (cirkel). Bij histopathologisch onderzoek (*celonderzoek*) was de zwarte klier normaal en de witte volledig gemetastaseerd.

Klinische waarde

Bij gebruik van hoge resolutie MRI en CT technieken zijn kleine metastasen (3–10 mm) goed herkenbaar, maar omdat ze klein zijn, worden ze als goedaardig beschouwd. Met het MRI onderzoek na ferumoxtran 10 kunnen deze kleine klieren echter als kwaadaardig zijn, als zodanig worden gediagnosticeerd. Bovendien kunnen hyperplastische (*overontwikkelde*) vergrote klieren worden herkend als niet metastase houdend, gebaseerd op hun lage signaal intensiteit. Dit resulteert in verbeterde sensitiviteit (*gevoeligheid*) (ongeveer 90 %) met hoge specificiteit (ongeveer 95 %) bij verschillende tumoren (figuur 4).

Bij prostaatkanker heeft CT met contrast en routine MRI een lage sensitiviteit (36 %), die met het MRI onderzoek na ferumoxtran 10 toeneemt tot 100 % op patiëntniveau en tot 90 % op lymfeklier niveau. Bij urineblaaskanker met alleen ferumoxtran-10 MRI werden 10 van de 12 normaal grote klieren van normale grootte, waarin metastasering, ontdekt. Dit resulteerde in een verbeterde sensitiviteit (van 76 % naar 96 %), terwijl de specificiteit niet veranderende (van 99 % naar 95 %).



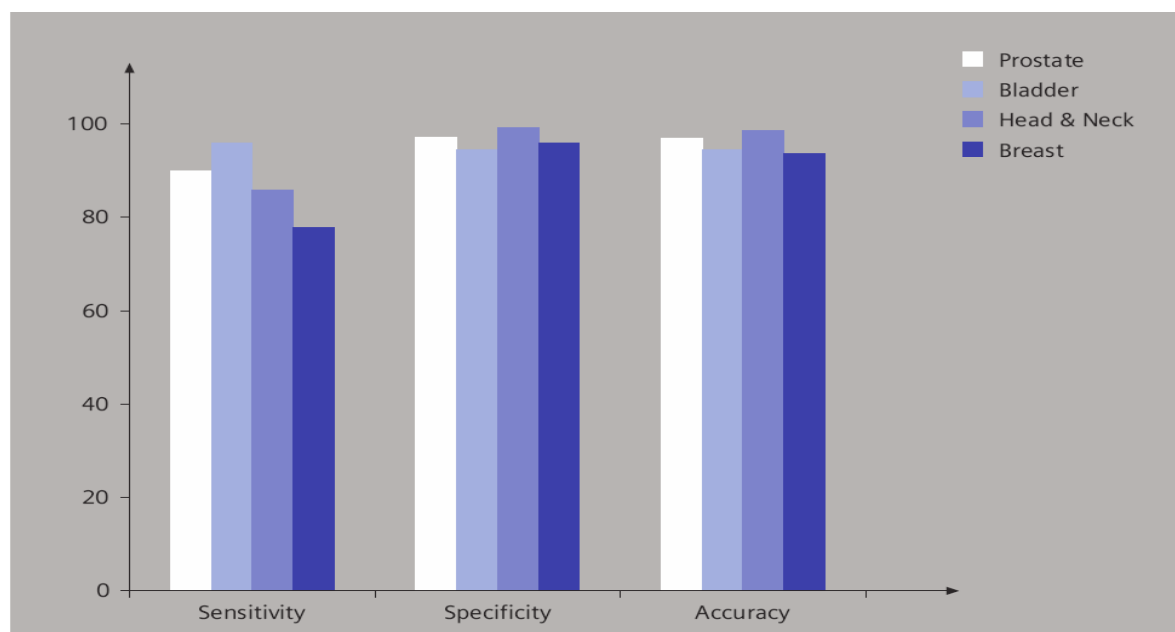
figuur 3

Een 58 jaar oude patiënt behandeld voor prostaatkanker met recidief (*terugkeer*) in een lymfeklier. CT en MRI, gemaakt 2 jaar na chirurgische verwijdering van lymfeklieren, prostaat en hormonale therapie. De PSA is nu gestegen van 0 tot 1,8.

(A): CT scan in transversale richting (dwars op de lichaamsas) toont 3 klieren van normale grootte (cirkel links, 5 mm; cirkel rechts 2 mm).

(B): een met T1-gewogen TSE MR afbeelding (die ongevoelig is voor ijzer) na toediening van ferumoxtran-10 contrast toont dezelfde 3 grijze klieren (cirkels, pijl).

(C): op T2 gewogen MEDIC MR afbeelding (die ijzer gevoelig is) is één lymfeklier zwart (pijl) en de andere twee zijn wit (cirkels). Bij histopathologisch onderzoek bleek, dat de zwarte klier normaal was en de twee witte gemetastaseerd waren.



figuur 4

Resultaten van ferumoxtran-10 van verscheidene tumoren.

Door het gebruik van ferumoxtran-10 MRI kunnen patiënten betrouwbaar worden geselecteerd voor cystectomie (*blaasverwijdering in geval van blaaskanker*), prostatectomie (*operatieve verwijdering van de prostaat*), of radiotherapie (*bestraling*), zonder de noodzaak van invasieve (*operatieve*) en kostbare procedures, zoals een open en laparoscopische lymfeklierverwijdering (*PLND, laparoscopic pelvic lymph node dissection ofwel buiksnede, teneinde met behulp van een laparoscopio het onderzoeken van buikholte en -organen en ontleding van lymfeklieren in het bekken*).

Bovendien, als de klier groter is dan 5 mm, kan de aanwezigheid van een kwaadaardig gezwel worden bevestigd door afbeelding geleide biopsie en kan zo ook PLND bij deze patiënten worden vermeden. Dit was het geval bij 5 van de 80 patiënten (6 procent) in het onderzoek van Harisinghani & Barentsz. Alle 5 klieren werden positief bevestigd.

Tenslotte, met ferumoxtran-10 MRI, kunnen alle klieren in het bekken in beeld worden gebracht. Harisinghani & Barentsz toonden aan dat bij 11 procent van hun patiënten met MRI aangetoonde kliermetastasen, deze zich bevonden buiten het klassieke veld van lymfeklier resectie (*verwijdering*) en alleen werden ontdekt dank zij het gebruik van ferumoxtran-10 MRI. Bij patiënten met verdenking van een recidief (*herhaling*), bijvoorbeeld bij patiënten met een PSA-stijging na behandeling, kan deze techniek kliermetastasen aantonen, wanneer zij klein zijn (figuur 3), en zo daarmee eerder en een meer adequate therapie mogelijk maken.

Tenslotte zal vooraf identificering van kleine pathologische klieren een meer toegesneden gebruik van verfijnde radiotherapie vergemakkelijken. Bijvoorbeeld als positieve klieren accuraat worden geïdentificeerd, kan IMRT (intensity modulated radio therapy) precies worden uitgevoerd. Dit resulteert in een toenemende dosering op de kwaadaardige klieren en een verminderde dosering met gereduceerde bijwerking op normaal weefsel.

Bij hoofd- en nek kankers is 25 procent van de lymfeklieren positief ondanks negatieve afbeeldingen (contrast CT en ultrasound biopsie) vòòr de operatie, daar kliermetastasen klein zijn (5-10 mm). Verder is PET niet gedetailleerd genoeg en verschaft geen precieze anatomische lokalisering. Daarom wordt een uitgebreide operatie – radicale nek dissectie (*uitruiming*) - uitgevoerd bij praktisch alle patiënten. Dit resulteert in cosmetische vergroeiing en een complicatiegraad van 36 tot 54 procent. Mack et al rapporteerde dat ferumoxtran-10 MRI nauwkeurig was bij 26 van de 27 patiënten (96 procent), hetgeen resulteerde in beperking van de uitgebreidheid van de operatie bij 26 procent van de patiënten.

Vroege resultaten met ferumoxtran-10 MRI bij borstkanker toonden een sensitiviteit van 78 procent aan, een specificiteit van 96 procent, en een negatieve voorspellende waarde van 97 procent (figuur 5). De schildwacht lymfeklierprocedure bij borstkanker heeft 3 tot 10 procent valse negatieve uitslag, bovendien worden positieve inwendige borstlymfeklieren bij 17 procent van alle gevallen over het hoofd gezien. Deze patiënten ondergaan allen axillaire (*okselholte*) dissectie (*uitruiming*) met in veel gevallen het optreden van klinisch belangrijke lymfe oedeem. Dank zij zijn hoge negatief voorspellende waarde, kan de axillaire dissectie (*uitruiming* schildwacht lymfeklier in de okselholte) worden vermeden bij patiënten met een negatieve ferumoxtran-10 MRI. Verdere onderzoeken zijn gaande om deze stelling te bevestigen.

Tenslotte menen wij dat bijzonder veel ondersteuning zou kunnen worden verkregen door gebruik te maken van nieuwe 3D reconstructietechnieken (5) bij het visualiseren en analyseren van de enorme hoeveelheid hoog resolutie data. In dit verband is het mogelijk om zowel normale als abnormale lymfeklieren en hun ligging te in beeld te brengen, rekening houdend belangrijke chirurgische markeringspunten, zoals vaten, zenuwen en urineleiders in 3D.



figuur 5

55 jaar oude patiënte met borstkanker en positieve lymfeklier. Sagittaal gemaakte afbeelding met ferumoxtran-10 T2 gewogen MEDIC MR toont een witte (cirkel) en twee donkere klieren (pijlen). De witte klier toonde bij histopathologisch onderzoek metastasering, de donkere waren normaal.

Samenvatting

Macrofaag (=cel)-specifiek MR-contrastmiddel en hoge resolutie MR afbeeldingen maken het mogelijk kleine of anderszins niet constateerbare lymfekliermetastasen bij patiënten met kanker vast te stellen. Dit heeft een belangrijke klinische impact, daar de diagnose preciezer is en minder invasief is te verkrijgen. Vervolgens zullen hierdoor het ziektecijfer en de gezondheidskosten worden beperkt (6).

Echter, grondige kennis van sequentie parameters en onderzoek doorsnedevlakken, lymfeklieranatomie, de vorm en aspect van normale en abnormale klieren, en valkuilen zijn essentieel voor het gebruik van deze techniek. Dit impliceert een zeer belangrijke rol van expert radiologen, MRI-fabrikanten en bedrijven die contrastmiddelen fabriceren.

Voetnoten

(1) Relatief nieuw type MRI contrastvloeistof. ferumoxtran-10 ofwel combidex kan bij een MRI 24 uur worden gevolgd, in sommige gevallen zelfs gedurende vijf dagen. De scanresultaten van wel of niet aangetaste lymfeklieren bij vele soorten kanker – borstkanker, prostaatkanker, longkanker, darmkanker enz. verbeteren spectaculair (65 tot 85% meer nauwkeurigheid) door gebruik van combidex, een middel van supermagnetische nanodeeltjes, intraveneus ingebracht en vergelijkbaar met nanoshells' (aldus een fase III studie gepubliceerd in het septembernummer van The Journal Radiology). Combidex maakt het mogelijk om onderscheid te zien tussen ontstekingscellen en kankercellen, iets wat met een petscan niet mogelijk is.

(2) Macrofagen zijn afweercellen die een belangrijke rol spelen bij het opruimen van ingeademde deeltjes en micro-organismen. Grote (macro-) fagocyten, die lichaamsvreemde stoffen (= allergenen) en beschadigde of gedode micro-organismen (o.a. bacteriën en virussen) en hun afvalstoffen (= toxicoiden) in zich opnemen (Gr. fagein = eten) en onschadelijk maken. Macrofagen komen in alle lichaamsweefsels voor en vormen samen met de microfagen als het ware de vuilnisdienst van het lichaam.

(3) Een alternatieve meettechniek voor de MR-scanner is de relatief nieuwe TSE-(Turbo-Spin-Echo). De opbrengst in de tijd van de sorteervolgorde van de T2 gewogen images of afbeeldingen is hierbij korter dan van een standaard multi-spin-echo (MSE) opeenvolging.

(4) T1 en T2 zijn weefselspecifieke MRI factoren, die MR signalen beïnvloeden. T1 is de tijd, te meten waarin de longitudinale (lineaire) spincomponent voor 63% vervalt. Deze is afhankelijk van de snelheid waarmee de waterstofkernen in het weefsel hun spinenergie afstaan in de vorm van warmte. T2 is de tijd, die wordt gevegd, voordat de transversale (in dwarse richting) component voor 63% is teruggegroeid. T1-gewogen opnamen zijn te herkennen aan stralend wit vet, T2-opnamen aan de helderheid van het vocht.

(5) Met 3D reconstructietechnieken kan men in elk willekeurig vlak de anatomie in beeld brengen en is men niet gebonden aan bijvoorbeeld het oorspronkelijke opnamevlak (vaak transversaal). Men kan ook onderdelen isoleren bijvoorbeeld alleen het bot, hart of bloedvaten en dit ruimtelijk projecteren en roteren om het zo van alle kanten te kunnen bekijken. Een dergelijke visualisatie blijkt goed te gebruiken te zijn voor diagnose, therapieplanning en training. Chirurgen kunnen er nut bij hebben bij het voorbereiden van een moeilijke operatie. Visualisatie van het orgaan met zijn omgeving is beter dan een algemene tekening uit een medische atlas.

(6) Het lijkt niet uitgesloten, dat ziekenhuizen de toepassing van goedkope contrastmiddelen nastreven i.v.m bezuiniging. Een (overall) kosten-baten analyse zou echter wel eens tot geheel andere conclusies kunnen leiden.

Algemeen: het resultaat van een MRI is in niet geringe mate afhankelijk van de input, de precisering van de vraagstelling van de behandelend arts, aangezien de radioloog aan de hand van de vraagstelling hierop de "techniek" kan aansluiten. Het is derhalve van belang hierop attent te zijn.

Referenties en verwijzingen

Zie oorspronkelijke artikel