

UN AGENT DE CONTRASTE CELLULAIRE POUR LA RMN DOTE D'UN ÉNORME POTENTIEL CLINIQUE

(Traduit et adapté d'après Barentsz J. 2005. Intra Venous cellular MR contrast agent with an enormous clinical potential. Molecular imaging 9/2005. Avec la permission et sous le contrôle de l'auteur.)

La dissection chirurgicale des ganglions lymphatiques pelviens est généralement considérée comme la seule méthode fiable pour reconnaître l'état de ces ganglions. Il s'agit d'une méthode invasive, associée à des complications potentielles et à des effets secondaires. Une méthode fiable, non invasive, qui serait capable de détecter et d'évaluer des métastases ganglionnaires, permettrait d'éviter des chirurgies inutiles. Des méthodes d'imagerie de routine, capables de fournir des sections transversales, comme le scanner et la RMN, n'ont pas la sensibilité nécessaire pour identifier des métastases débutantes. En effet, elles reposent exclusivement sur des critères de taille qui ne sont pas satisfaits dans les métastases débutantes, présentes sur des ganglions qui ont encore une taille normale. Les différences d'intensité du signal dans les images RMN ne permettent pas de distinguer les ganglions normaux des ganglions cancéreux. De même, le renforcement des images par le gadolinium n'a pas donné de résultats fiables.

Malgré un caractère prometteur dans l'étude des cancers pulmonaires, le PET Scan au ^{18}F FDG rencontre des limites dans la zone du tractus urinaire. En effet, l'accumulation du marqueur dans la vessie et dans les reins rend difficile une évaluation des métastases dans cette zone. Dans certaines tumeurs, comme les cancers de la prostate et de la vessie, cette méthode est limitée, en outre, par une faible fixation du marqueur dans les ganglions. Bien que la sensibilité du PET Scan au ^{18}F FDG (67 %) soit supérieure à celles du scanner et de la RMN classiques, cette sensibilité n'est pas assez élevée pour lui permettre de remplacer la dissection chirurgicale.

Les nanoparticules d'oxyde de fer super paramagnétiques (ferumoxtran-10), dotées d'une longue durée de circulation plasmatique, se sont avérées satisfaisantes comme agent de contraste en RMN pour des lymphangiographies intraveineuses. Après injection intraveineuse, les particules de ferumoxtran-10 sont phagocytées par des macrophages, transportées dans l'espace interstitiel, puis, par les canaux lymphatiques jusqu'aux ganglions. Il s'agit donc d'un agent doté d'une spécificité cellulaire (pour les macrophages). Une fois parvenus dans les ganglions lymphatiques normaux, le ferumoxtran-10 accroît l'intensité du signal RMN, à condition de régler les paramètres de fonctionnement de la machine de façon appropriée (modalité de réglage que nous appellerons T2*). Si certaines parties d'un ganglion sont remplacées par des cellules tumorales, les macrophages porteurs de particules sont remplacés par du tissu cancéreux qui ne fixe pas le ferumoxtran-10. Il en résulte que, si les ganglions sont examinés 24 heures après l'injection de ferumoxtran-10, les ganglions lymphatiques produisent en RMN des signaux d'intensités différentes, selon que ces ganglions sont normaux et fixent les macrophages porteurs de fer, ou envahis par un tissu cancéreux qui ne fixe pas le fer. Ce qui permet de distinguer les ganglions métastatiques, même si leur taille n'a pas encore été altérée par la présence des métastases (Fig. 1). Ces différences disparaissent lorsque les paramètres de la machine sont réglés en T1/PW TSE, un réglage qui ne « voit » pas les particules de Ferumoxtran-10. Ce dernier réglage permet d'apprécier la taille seule, alors que le réglage en T2* distingue les ganglions par leur charge en fer, c'est à dire en raison de leur fonctionnement. Le changement de réglage s'effectue en conservant les paramètres de positionnement et de pouvoir résolvant sans modification. Avec cette technique, un ganglion portant une métastase de 2 mm peut être reconnu (Fig. 3).

Intérêt clinique

En employant une RMN à haute résolution, de petites métastases peuvent être reconnues dans des ganglions de 3 à 10 mm. Ces ganglions seraient considérés comme normaux après scanner ou RMN classiques. De même, on peut identifier des ganglions hyperplastiques, élargis mais capables de fixer les nanoparticules de Ferumoxtran et donc non cancéreux. La sensibilité de la détection des métastases monte au voisinage de 90 % tandis que la spécificité est de l'ordre de 95 %. Dans le cancer prostatique, la sensibilité du scanner ou de la RMN classique ne dépasse pas 40 %. Alors que, avec le Ferumoxtran, la sensibilité atteint 100 % au niveau des patients et 90 % au niveau de chaque ganglion. Dans un cancer de la vessie, sur 12 ganglions métastatiques de taille normale, 10 ont été reconnus comme cancéreux (Fig. 2).

L'emploi de Ferumoxtran-10 permet d'orienter un patient vers une cystectomie, une prostatectomie ou une radiothérapie. Cela sans employer de lourdes détectations chirurgicales. De plus, si le ganglion est > 5 mm, on peut opérer une biopsie guidée par l'image qui permet de confirmer ou non le caractère malin. On peut aussi étendre le champ d'investigation au delà du domaine pelvien traditionnel. Ainsi, Harisinghani et Barentsz ont pu détecter, chez 11 % de leurs patients, des ganglions métastatiques situés en dehors du champ de résection traditionnel. Chez des patients montrant une croissance du PSA après traitement, suspects de récurrence, des ganglions métastatiques ont été identifiés lorsqu'ils étaient encore de petite taille (Fig. 3), autorisant un traitement plus précoce, vraisemblablement plus efficace.

Finalement, l'identification de petits ganglions pathologiques facilitera l'usage rationnel de radiothérapies sophistiquées. Par exemple, si des ganglions positifs sont exactement identifiés, une IMRT (intensity modulated radiotherapy) peut être ciblée de façon précise. Aboutissant à une augmentation de la dose appliquée aux ganglions pathologiques et une réduction de l'effet exercé sur les tissus sains à proximité.

Dans les cancers de la tête et du cou, 25 % des ganglions s'avèrent positifs. Ceci, malgré que les résultats de scanner et de biopsie échoguidée soient négatifs. Ceci à cause de la petite taille des ganglions métastatiques (5-10 mm). De plus, dans ce cas, le PET scan ne détecte aucune localisation précise. A cause de cela, une chirurgie extensive, pour disséquer les ganglions du cou, est faite sur pratiquement tous les patients. Mack et al. ont rapporté que la RMN au Ferumoxtran-10 a donné des résultats positifs chez 26 patients sur 27. Ce qui a entraîné une réduction de 26 % des interventions chirurgicales.

Des résultats préliminaires sur les cancers du sein montrent une sensibilité de 78 %, une spécificité de 96 % et une valeur prédictive négative de 97 % (Fig. 2). La technique du ganglion sentinelle donne 3 à 10 % de faux négatifs dans le cancer du sein. L'imagerie classique manque 17 % des ganglions positifs internes, dans ce cancer du sein. Pour cette raison, toutes les patientes subissent la dissection de l'aisselle, entraînant un taux élevé d'œdèmes lymphatiques, cliniquement significatifs. Grâce à sa valeur prédictive négative élevée, une RMN à Ferumoxtran négative peut dispenser de cette dissection axillaire.

Finalement, nous pensons que de nouvelles techniques de reconstruction 3D seraient particulièrement précieuses pour analyser la quantité massive de données en haute résolution recueillies à ce jour. En ce sens, on pourrait établir des distributions en 3D de ganglions lymphatiques, normaux ou anormaux, par rapport à des marqueurs chirurgicaux importants (Vaisseaux, nerfs obturateurs et uretères).

Résumé

Chez des patients cancéreux, en associant un agent de contraste RMN, spécifique de macrophages, et l'imagerie RMN à haute résolution, on peut détecter des ganglions lymphatiques métastatiques, de petite taille, indiscernables par d'autres méthodes. Ce qui entraîne un impact important sur le plan clinique, par la précision du diagnostic, obtenu par des méthodes non invasives. Il en découle une réduction de la morbidité et des coûts de traitement. Cependant, l'emploi de cette technique implique une bonne connaissance des paramètres de séquences et de plans d'observation, de l'anatomie ganglionnaire, des formes adoptées par des ganglions normaux et anormaux ainsi que des pièges que peut rencontrer l'observation. Ce qui implique un important effort d'éducation de la part de radiologues experts, de fabricants d'appareillage RMN et de producteurs d'agents de contraste.

Pour de plus amples informations, prière de contacter :
J.Barentsz@rad.umcn.nl



CT

MRI insensitive to iron

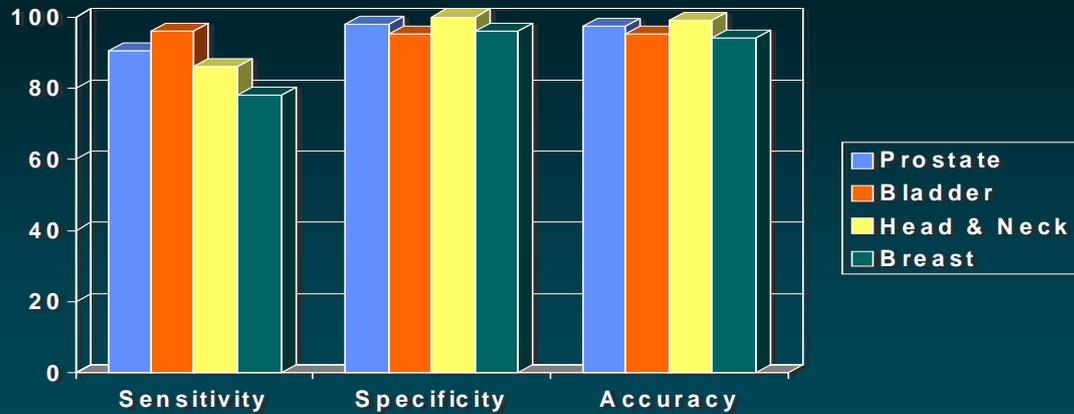
MRI sensitive to iron

Figure 1. Figure de gauche. Scanner. On observe un seul ganglion (entouré d'un cercle).

Figure centrale. Après injection de Ferumoxtran. RMN, en employant des paramètres qui empêchent de reconnaître le fer. On distingue le même ganglion qu'au scanner, plus un autre, marqué d'une flèche.

Figure de droite. RMN en employant des paramètres qui révèlent la présence de fer. Le premier ganglion précédent s'avère métastatique, car il ne fixe pas le fer.

Post Ferumoxtran Results



Harisinghani-NEJM-2003; Mack-Radiology-2002;
Deserno-Radiology-2004; Michel-Radiology-2002

Figure 2. Les valeurs respectives, en pourcentages par rapport à la dissection chirurgicale, pour la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive négative (= accuracy), de RMN après Ferumoxtran sur des ganglions métastatiques situés respectivement :

- dans la région prostatique
- dans la région de la vessie
- dans la région de la tête et du cou
- dans la région du sein



CT

**post Ferumoxtran
Iron insens.**

**post Ferumoxtran
Iron sens.**

Figure 3. Patient âgé de 58 ans atteint d'un cancer de la prostate. Ce patient a subi une prostatectomie, une lymphadénectomie et un traitement hormonal 2 ans auparavant. Son PSA est récemment monté de 0 à 1,8.

Figure de gauche. Scanner. On observe deux ganglions de petite taille (rouges marqués d'une flèche ; tailles 2 à 5 mm).

Figure centrale. Après Ferumoxtran, RMN avec des paramètres qui ne révèlent pas le fer. On observe les mêmes ganglions en sombre.

Figure de droite. RMN dans des conditions qui révèlent le fer. Les deux mêmes ganglions apparaissent en clair, révélant ainsi leur caractère tumoral, malgré leur petite taille.