

- ⁹ Galmiche JP, Brandstätter G, Evreux M, et al. Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe reflux oesophagitis: a double blind controlled trial. *Gut* 1988; 29: 675-81.
- ¹⁰ Blum AL, Verlinden M, and the Eurocis trialists. Cisapride prevents relapse of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1990; 89: A22.
- ¹¹ Verlinden M. Healing and prevention of relapse of reflux oesophagitis by cisapride. *Gastroenterology* 1990; 89: A144.
- ¹² Hameeteman W, Boomgaard DM van den, Dekker W, Schrijver M, Wesdorp IC, Tytgat GNJ. Sucralfate versus cimetidine in reflux esophagitis. A single-blind multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 390-4.
- ¹³ Balan G, Sandulescu E, Cijevschi C, et al. De-Nol in the treatment of reflux esophagitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1989; 93: 67-70.
- ¹⁴ Savary M, Miller G. The esophagus-handbook and atlas of endoscopy. Solothurn, Switzerland: Verlag Gassmann AG, 1978.
- ¹⁵ Koelz HR. Treatment of reflux esophagitis with H₂-blockers, antacids and prokinetic drugs. An analysis of randomized clinical trials. *Scand J Gastroenterol* 1989; 156 (Suppl): 25-36.
- ¹⁶ Meuwissen SGM, Klinkenberg-Knol EC. Treatment of reflux oesophagitis with H₂-receptor antagonists. *Scand J Gastroenterol* 1988; 146 (Suppl): 201-13.
- ¹⁷ Johnson NJ, Boyd EJS, Mills JG, Wood JR. Acute treatment of reflux oesophagitis: a multi-centre trial to compare 150 mg ranitidine b.d. with 300 mg ranitidine q.d.s. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 259-66.
- ¹⁸ Liebermann DA, Keefe EB. Treatment of severe reflux esophagitis with cimetidine and metoclopramide. *Ann Intern Med* 1986; 104: 21-6.
- ¹⁹ Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Olbe L. Inhibition of basal and betazole- and sham-feeding-induced acid secretion by omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 1004-10.
- ²⁰ Havelund T, Laursen LS, Skoubo-Kristensen E, et al. Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double blind comparative trial. *Br Med J* 1988; 296: 89-92.
- ²¹ Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P, Coenegrachts JL. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux oesophagitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 523-9.
- ²² Sandmark S, Carlsson R, Fausa O, Lundell L. Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results from a double-blind, randomized Scandinavian multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 625-32.
- ²³ Lundell L, Backman L, Ekström P, et al. Omeprazole or high-dose ranitidine in the treatment of patients with reflux oesophagitis not responding to 'standard doses' of H₂-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 145-57.
- ²⁴ Klinkenberg-Knol EC, Jansen JMBJ, Festen HPM, Meuwissen SGM, Lamers CHBW. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987; i: 349-51.
- ²⁵ Brunner G, Creutzfeldt W, Harke U, Lamberts R. Therapy with omeprazole in patients with peptic ulcerations resistant to extended high-dose ranitidine treatment. *Digestion* 1988; 39: 80-90.
- ²⁶ Hameeteman W, Tytgat GNJ. Healing of chronic Barrett ulcers with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 764-6.
- ²⁷ Lee FI, Isaacs PET. Barrett's ulcer: response to standard dose ranitidine, high dose ranitidine, and omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 914-6.
- ²⁸ Klinkenberg-Knol EC, Jansen JMBJ, Lamers CHBW, et al. Use of omeprazole in the management of reflux oesophagitis resistant to H₂-receptor antagonists. *Scand J Gastroenterol* 1989; 166 (Suppl): 88-93.
- ²⁹ Glise H. Healing, relapse rates and prophylaxis of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 156 (Suppl): 57-64.
- ³⁰ Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985; 108 (Suppl): 53-69.
- ³¹ Siewert JR, Feussner H. Early and long-term results of antireflux surgery: a critical look. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1987; 1: 821-42.
- ³² Siewert R, Feussner H. Surgical considerations for antireflux therapy. *Scand J Gastroenterol* 1989; 168 (Suppl): 50-9.

Aanvaard op 5 november 1990

Magnetische-resonantiespectroscopie; nieuwe mogelijkheden voor het stadiëren van tumoren en het beoordelen van de respons op therapie

P.E. SIJENS, G. STOTER EN M. OUDKERK

INLEIDING

De mogelijkheden om solide tumoren te diagnostiseren, om de beste behandeling te kiezen en om in een vroeg stadium de respons van tumoren op therapie te beoordelen, zijn in veel opzichten nog steeds beperkt. Hoewel solide tumoren slechts met wisselende nauwkeurigheid door middel van biopsie en microscopisch onderzoek geïdentificeerd kunnen worden, worden niet-invasieve methoden bij de diagnostiek van de verschillende tumorsoorten nog niet op ruime schaal toegepast. Met de komst van moderne afbeeldingstechnieken is de gevoeligheid voor het opsporen van anatomische afwijkingen en

structuren sterk verbeterd. De beperkingen in de morfologische diagnostiek zijn vooral gelegen in de vroege diagnostiek van tumoren met nog zeer geringe afmetingen en in die gevallen waarbij de fysische eigenschappen van het tumorweefsel weinig van die van de aangrenzende structuren verschillen.

Ook wanneer de diagnose is vastgesteld, zijn de keuze en de toepassing van de optimale behandeling aan verschillende beperkingen onderhevig. De tumoruitbreiding, lokaal en op afstand, moet bepaald worden om na te gaan of operatief verwijderen mogelijk is en om een eventuele operatieve ingreep te sturen. Ook als chirurgische therapie niet mogelijk of niet voldoende is, zijn de gegevens over de tumoruitbreiding van belang voor de optimale chemo- of radiotherapeutische behandeling. Als primaire bestraling, palliatieve of adjuvante radiotherapie, of chemotherapie wordt toegepast om een tumor te behandelen, kan de aanwezigheid van slecht doorbloede of hypoxische zones binnen het gezwell een aanzienlijke belemmering vormen voor het welslagen

Cleveland Clinic Foundation, Magnetic Resonance Research Center, Desk L-10, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, Verenigde Staten.

Dr. P.E. Sijens, chemicus.

Dr. Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam.

Afd. Interne Oncologie: dr. G. Stoter, internist.

Afd. Radiodiagnostiek: dr. M. Oudkerk, radiodiagnost.

Correspondentie-adres: dr. P.E. Sijens.

van de behandeling. Een klinisch toepasbare methode voor het detecteren en het kwantificeren van de omvang van dergelijke gebieden is (nog) niet voorhanden. In het algemeen is het moeilijk, zo niet onmogelijk, chemo- of radiotherapie individueel te optimaliseren en de tumorrespons te beoordelen voordat veranderingen in de afmetingen van de tumor waarneembaar worden. Na het voltooiën van de behandeling is het soms moeilijk te beoordelen of morfologische veranderingen ter plaatse van de tumor op tumorrecidief dan wel op een goedaardige reactie op de toxische behandeling berusten.

In de oncologie kampt men niet alleen met deze praktische klinische problemen, ook vele aspecten van de biologie en van de stofwisseling van de tumor in het levende organisme zijn maar ten dele opgehelderd. Dat geldt voor tumorweefsel sterker dan voor normale weefsels, omdat de tumorstofwisseling en -biologie door de afwijkende weefseldifferentiatie minder inzichtelijk is en bovendien wisselwerking toont met de rest van het lichaam.

Met het klinisch toepasbaar worden van (nucleaire) magnetische-resonantiespectroscopie (MRS) is een veelzijdige, niet-invasieve analysetechniek ter beschikking van de oncoloog gekomen. De mogelijkheden die MRS kan bieden bij het verbeteren van tumordiagnostiek en -stadiëring, bij het uitvoeren van de therapie en bij de voortgaande studie van metabole processen van tumoren worden in dit artikel nader besproken.

BIOMEDISCHE TOEPASSINGEN

MRS is het laatste decennium intensief gebruikt voor het bestuderen van fysiologische en metabole veranderingen, aanvankelijk in celsuspensies, extracten en stukjes weefsel, maar tegenwoordig ook bij proefdieren en bij patiënten. De grondbeginselen en de technische aspecten van deze onderzoeksmethode zijn in 1986 in dit tijdschrift beschreven.¹ De meeste in vivo-MRS-studies betreffen waterstof (¹H) en fosfor (³¹P), waarvan de atoomkernen zich qua gevoeligheid voor MRS en qua concentratie in het weefsel van andere kernen onderscheiden. Fosfor-MRS detecteert de fosfaatverbindingen die in de energiehuishouding van de cel een sleutelrol vervullen: adenosine-trifosfaat (ATP), fosfocreatine (PCr) en anorganisch fosfaat (Pi). Voorts kunnen de niveaus van fosfomonoester (PME) en fosfodiëster (PDE), verbindingen betrokken bij de stofwisseling van lipiden, alsmede de intracellulaire pH met het ³¹P-NMR-spectrum bepaald worden.

Bij het verrichten van zware arbeid verandert het ³¹P-spectrum van spierweefsel drastisch: PCr, de sterkste resonantie bij spierweefsel in rust, verdwijnt volledig ten gunste van een sterke toename van de Pi-piek, terwijl het niveau van ATP gelijk blijft (aldus de theorie bevestigend dat PCr in de spier als energiereserve fungeert). Voorts kan uit de spectra de mate van verzuring van het spierweefsel met een nauwkeurigheid van 0,05 pH-eenheid bepaald worden. MRS is thans de enige techniek waarmee op niet-invasieve wijze pH-waarden van weefsel in vivo kunnen worden verkregen. Invasieve pH-metingen zijn niet alleen belastender voor de patiënt,

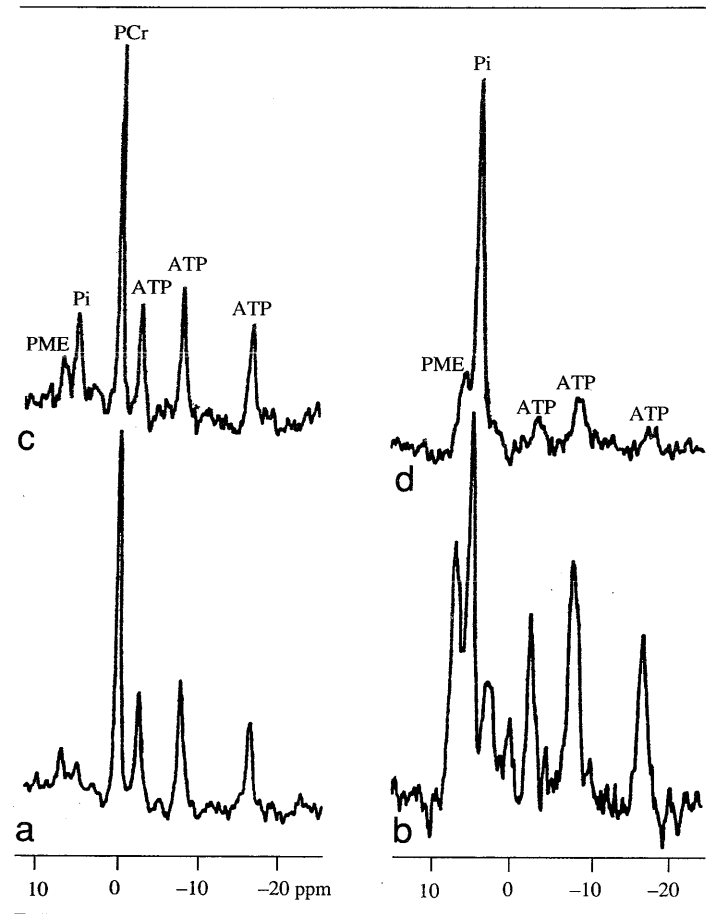
maar bovendien worden door weefselbeschadiging te lage pH-waarden verkregen. Zelfs bij het gebruik van moderne micro-elektroden voor pH-meting blijven de door beschadiging veroorzaakte artefacten een probleem. Behalve van het bij spierarbeid gevormde melkzuur, kunnen met ¹H-MRS de niveaus van aminozuren, suikers en lipiden gemeten worden. Bij patiënten heeft men al een reeks van ziekten betreffende spieren, hersenen, hart en lever in verband kunnen brengen met afwijkingen in ³¹P- en ¹H-MR-spectra.^{2,3}

ONCOLOGIE

In vivo-MRS heeft zich als techniek voor fundamenteel kankeronderzoek al volledig waargemaakt.^{4,19} Met de MRS-metaboliëvariabelen kunnen tumoren gestadieerd worden: factoren als necrotische fractie, hypoxie en 'blood flow' bleken in proefdiermodellen namelijk met spectrale variabelen in verband gebracht te kunnen worden. Zo kan de respons van tumoren op behandeling gevolgd en, in bepaalde gevallen, voorspeld worden. De positieve ervaringen met zowel ³¹P als ¹H-MRS hebben ertoe geleid dat de oncologie thans als belangrijkste medische MRS-toepassing wordt beschouwd. Om de tumoren op te sporen, is 'magnetic resonance imaging' (MRI) bij uitstek geschikt, aangezien met deze techniek wefelsafwijkingen van slechts enkele millimeters doorsnede gezien kunnen worden. Ten gevolge van verhoogde proton (¹H)-dichtheidswaarden en -relaxatietijden (T₁, T₂), die met respectievelijk een verhoogd watergehalte en een verminderde ordening van het cellulaire water samenhangen, zijn tumoren met MRI dikwijls goed van de omringende weefsels te onderscheiden. MRS leent zich niet voor het opsporen van tumoren, maar wel voor het karakteriseren van door middel van MRI gelokaliseerde structuren. Hier volgt een overzicht van de toepassingen die MRS de oncologische kliniek kan bieden.

Identificatie van tumoren. In het ³¹P-MR-spectrum onderscheiden tumoren zich van de meeste andere weefsels door hun hoge niveaus van PME, Pi en PDE. Van normaal hersenweefsel, dat ook door hoge niveaus van PME, Pi en PDE gekenmerkt wordt, onderscheiden tumoren zich slechts door hun lage niveau van PCr. Voor de studie van hersentumoren biedt ¹H-MRS echter zeer goede perspectieven. Wanneer een tumor aanwezig is, zijn de niveaus van N-acetyl-aspartaat en creatine verlaagd en wordt soms melkzuur gedetecteerd.²⁰⁻²³ PCr in het ³¹P-MR-spectrum van de lever kan duiden op de aanwezigheid van primaire tumorën of van metastasen, maar kan evenzeer een gevolg zijn van contaminatie van de spectra met signalen uit het aan de lever grenzende spierweefsel. Dit voorbeeld illustreert dat lokalisatiemethoden in de in vivo-MR zeer belangrijk zijn. Een uitgebreid overzicht van de talrijke toegepaste methoden van selectie van het te onderzoeken volume is verschenen.²⁴

De niveaus van PME, Pi en PDE zijn in spierweefsel veel lager dan in tumorweefsel (vergelijk figuur 1a met 1b). Doordat de spectra van verschillende tumortypen sterk op elkaar lijken, zijn de mogelijkheden om met ³¹P-

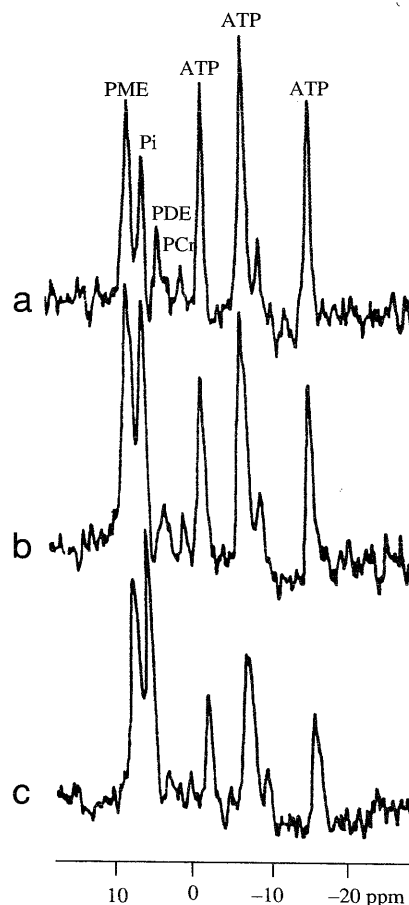


FIGUUR 1. In vivo-spectra van magnetische-resonantiespectroscopie met ^{31}P van (a) spierweefsel en (b) onderhuidse NU-82-tumor van DBA-2-muis. Op 18 uur na het behandelen van spier en tumor met een equivalente lokale hyperthermiedosis (30 min, 44°C), is het spectrum van de spier vrijwel ongewijzigd (c), maar dat van de tumor sterk veranderd (d). Chemische verschuiving in delen per miljoen (ppm) ten opzichte van de resonantiefrequentie van fosfocreatine (PCr). PME: fosfomonoëster; ATP: adenosine-trifosfaat; Pi: anorganisch fosfaat; PDE: fosfodiëster.²⁵

MRS tumoren te identificeren (classificeren) gering. Ook hier lijkt ^1H -MRS betere perspectieven te bieden. Verschillen en overeenkomsten tussen de ^1H -MRS-spectra van verschillende hersentumoren (in de niveaus van lipiden, melkzuur en koolhydraten) zijn namelijk met histologische kenmerken van deze tumoren in verband gebracht.²¹ Over de mogelijkheden om met MRS goedaardige van kwaadaardige tumoren te onderscheiden, heerst in de literatuur geen overeenstemming. Samenvattend kan gesteld worden dat in tegenstelling tot ^{31}P -MRS, ^1H -MRS mogelijkheden lijkt te bieden om tumoren te identificeren.

Stadiëring van tumoren. Nadat de diagnose is gesteld, wordt de tumor gestadieerd om na te gaan in hoeverre tumorcellen andere weefsels geïnfilteerd hebben en of de tumor gemetastaseerd is. Volgens sommige onderzoekers is het mogelijk om met MRS het uitzaai gedrag ('metastatic potential') van tumoren te voorspellen. Kwaadaardige tumoren gaven in ^{31}P -MR-spectra een verhoogd PME-niveau te zien en in ^1H -MR-spectra

afwijkende lipide-profielen. ^{31}P -MRS is bij uitstek geschikt om het groeistadium van de tumor te bepalen. Een hoge pH en veel hoog-energetisch fosfaat (PCr, ATP) wijst op een 'jonge' tumor: goed doorbloed, niet hypoxisch en weinig necrose. In de regel kunnen dergelijke tumoren met radiotherapie doeltreffend behandeld worden. In een laat stadium heeft de tumor een lage pH en bevat veel Pi, weinig ATP en geen PCr. Figuur 2 illustreert dat in de groeiende NU-82-tumor het ATP-niveau daalt en het Pi-niveau stijgt. In deze experimentele tumor toonde de verhouding ATP: Pi een significante negatieve correlatie met het percentage necrose. Opgemerkt dient te worden dat de NU-82-tumor van 0,7 g al gekenmerkt wordt door een laag PCr-niveau en dat uit het verschil in chemische verschuiving tussen de pieken Pi (pH-gevoelig) en PCr (niet pH-gevoelig) ook in het laatste groeistadium nog een zwak alkalische pH kan worden berekend (pH 7,15). Het verschijnsel dat zowel in dierexperimentele als in humane tumoren met ^{31}P -MRS zelden pH-waarden lager dan 6,9 verkregen worden, staat op gespannen voet met enerzijds de klassieke theorie van Warburg over het optreden van glycoly-



FIGUUR 2. In vivo-spectra van magnetische-resonantiespectroscopie met ^{31}P van NU-82-tumoren in verschillende groeistadia bij een diermodel; a: 0,7 g; b: 2,0 g; c: 3,4 g. Het spectrum van de kleinste tumor (0,7 g) heeft nog een goede signaal-ruisverhouding, dankzij de gebruikmaking van een kleinere solenoïde radiofrequente spoel dan bij de grotere tumoren mogelijk was (12 mm diameter versus 17 mm). Chemische verschuiving en afkortingen zie figuur 1.²⁶

se en verzuring in tumoren en anderzijds met de langs invasieve weg verkregen intracellulaire pH-waarden in tumoren. Volgens de huidige opvattingen wordt in experimentele en met name ook in humane tumoren de pH-daling door hypoxie tenietgedaan door de met necrosevorming gepaard gaande pH-stijging.

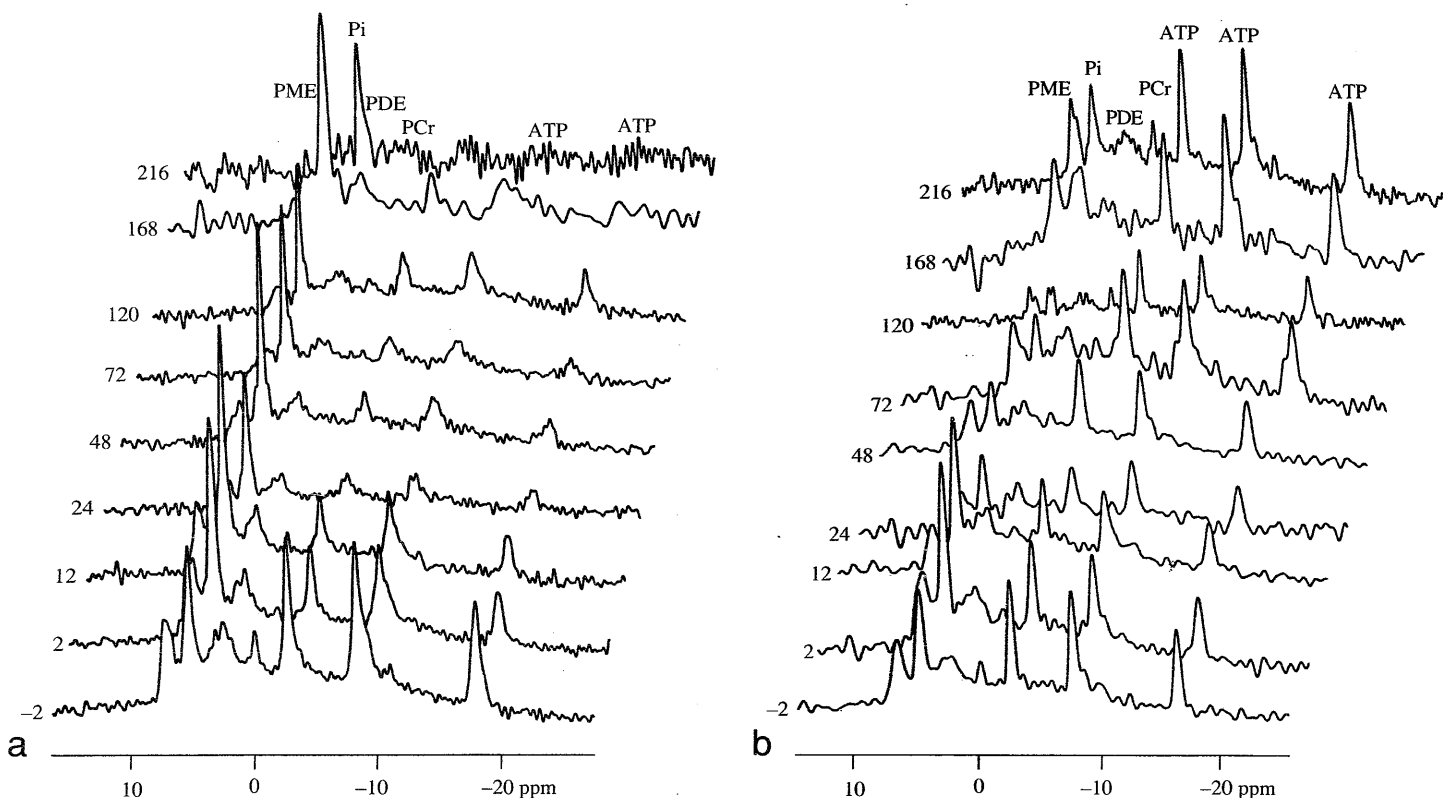
Men heeft met ^1H - en ^{13}C -MRS-studies naar tumor-metabolisme nog niet veel ervaring opgedaan, maar de eerste resultaten zijn veelbelovend. Het ^1H -MR-spectrum van een chronische tumor wordt gekenmerkt door afgenomen niveaus van creatine en choline en door een toegenomen melkzuurniveau. Soortgelijke veranderingen in de niveaus van deze metabolieten bij tumorgroei zijn ook met ^{13}C -MRS waargenomen (Min Xue, schriftelijke mededeling, 1990). Een patiënt met een dergelijke tumor zal met radiotherapie alleen niet gebaat zijn. De ervaring met ^{31}P -MRS leert dat tussen tumoren van dezelfde grootte en van hetzelfde weefseltype grote individuele spectrale verschillen (pH, ATP, PCr) zijn. Dit toont aan dat de traditionele stadiëring, waarin de afmetingen van de tumor een grote rol spelen, ontoereikend is. Bij het stadiëren van tumoren zullen naar verwachting zowel ^{31}P - als ^1H -MRS een waardevolle bijdrage kunnen leveren.

Keuze van therapie. Tumoren van kleine omvang kunnen de spectrale karakteristieken van kanker in een vergevorderd stadium hebben, te weten lage niveaus van ATP en PCr, een lage pH (^{31}P -MRS), lage niveaus van choline en creatine en een hoog niveau van melkzuur

(^1H -MRS). Hierbij dient aangetekend te worden dat dit de kenmerken zijn van hypoxisch tumorweefsel. In grotendeels necrotische tumoren is de pH niet verlaagd en is melkzuur dikwijls niet detecteerbaar. Dergelijke met MRS verkregen kennis kan gebruikt worden als contra-indicatie voor de toepassing van radiotherapie of van therapieën die gebaseerd zijn op bepaalde metabole processen. Ook endocriene therapie of het gebruik van tumor-specifieke middelen waarvan de opname afhankelijk is van het functioneren van eiwitreceptormoleculen in de celmembranen zou op metabool geremde tumoren (ATP, PCr en lage pH) niet toegepast moeten worden.

Beoordeling van respons op therapie. In enkele ^{31}P -MRS-studies werd bij bepaalde proefdiermodellen een verband aangetoond tussen de niveaus van PME en PDE in de tumor en het al dan niet bestand zijn tegen chemotherapie. In zijn algemeenheid kan de individuele respons op therapie door middel van het uitvoeren van een enkel MRS-onderzoek voor behandeling echter niet voorspeld worden. In een groter aantal dierstudies werden de spectrale veranderingen gedurende de eerste 24 tot 48 uur na therapie gerelateerd aan de tumorrespons. Het betrof hier de respons op radiotherapie, chemotherapie en hyperthermie. Hier volgen enige representatieve voorbeelden.

Zowel klinisch effectieve als subcuratieve hyperthermiedoses reduceren de doorbloeding in tumoren tijdelijk (enkele uren). Dit uit zich in het ^{31}P -MR-spectrum van tumoren in een tijdelijke verlaging in de niveaus van alle



FIGUUR 3. (a) Reeks in vivo-spectra van magnetische-resonantiespectroscopie met ^{31}P van een RIF-1-tumor in een proefdiermodel die na 40 Gy γ -straling eerst necrotisch wordt en vervolgens in regressie gaat, (b) de serie MR-spectra van een RIF-1-tumor die na dezelfde behandeling geen veranderingen in het percentage necrose en in het tumorvolume te zien geeft. Bij elk spectrum is het aantal uren na bestraling aangegeven. Chemische verschuiving en afkortingen zie figuur 1.

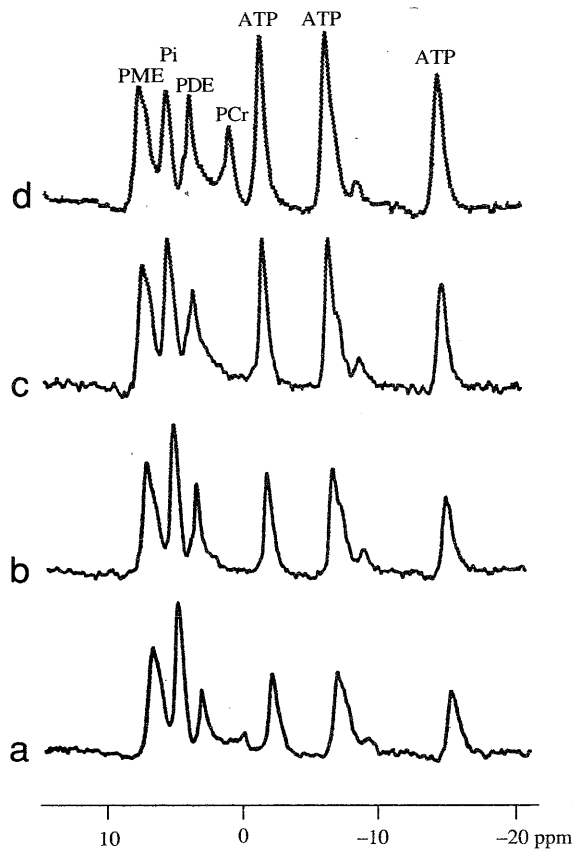
met MRS waarneembare fosfaten, behalve van Pi. Bij effectieve hyperthermie herstelt het ATP-niveau in de tumor zich niet en treedt necrosevorming op (vergelijk figuur 1b en 1d).

In proefdierstudies is tot op heden het MRS-onderzoek naar de effecten van radiotherapie op de stofwisseling van tumoren beperkt gebleven tot eenmalige doses röntgen- of γ -straling. Figuur 3a toont een karakteristieke reeks ^{31}P -MR-spectra van een RIF-1-tumor die na bestraling met een dosis van 40 Gy (γ -straling) eerst necrotisch wordt en vervolgens in regressie gaat. Deze tumor slonk van 1,0 g vóór behandeling via 1,2 g (24 uur), 1,1 g (48 uur), 1,0 (72 uur), 0,8 g (120 uur) en 0,6 g (168 uur) tot 0,4 g bij het laatste MRS-onderzoek. In dit model bleek een daling van de ATP/Pi-verhouding met minstens een factor 4 gedurende de eerste 24 uur na bestraling een kans van 91% te bieden op regressie van de tumor tot minder dan 50% van het volume vóór therapie. Bij het uitblijven van een daling van de ATP/Pi-verhouding bleek de kans op tumorregressie nihil te zijn. De serie ^{31}P -MR-spectra in figuur 3b betreft een RIF-1-tumor die na de 40 Gy dosis wel in zijn groei werd vertraagd, maar op geen enkel tijdstip na bestraling een kleiner volume dan de uitgangswaarde (0,9 g) kreeg.

Tumorregressie wordt echter niet altijd voorafgegaan door een daling van de ATP/Pi-verhouding. Zo leidt in de IgM-immunocytomatumor effectieve chemotherapie tot tumorregressie die gepaard gaat met een stijging van de ATP/Pi-verhouding (figuur 4). De verklaring voor dit verschil met de voorgaande voorbeelden is dat in deze tumor het percentage necrose na behandeling niet toeneemt. De spectrale veranderingen bij tumorregressie komen hier overeen met het patroon bij tumorgroei (vergelijk figuur 2 en 4). Proefdierstudies gaven vooral een samenhang te zien tussen de respons van tumoren en veranderingen van de niveaus van ATP, PCr en Pi; daarentegen lieten de eerste onderzoeken bij patiënten vooral verband zien tussen de vroegtijdige veranderingen van de niveaus van PME en PDE in de tumor enerzijds en het welslagen van therapie anderzijds.

Hoewel het interpreteren van de door therapie geïnduceerde spectrale veranderingen geen eenvoudige zaak is en andere technieken, zoals histologisch onderzoek, celkweek en clonogene bepalingen, onontbeerlijk blijven, zal het gebruik van ^{31}P -MRS om in een zeer vroeg stadium de therapierespons te beoordelen en om de eventuele verdere behandeling te bepalen, stellig ingang vinden.

Behalve ^{31}P -MRS, zullen in de kliniek ook ^1H -, ^{13}C - en ^{19}F -MRS ingang vinden. De ervaring met deze vormen van MRS is nog niet voldoende om over de bruikbaarheid ervan bij het beoordelen van de respons op therapie uitsluitsel te geven. ^{19}F -MRS zal onder andere toepassing vinden bij chemotherapie met 5-fluorouracil. Figuur 5 laat zien dat de voor het welslagen van de therapie vereiste omzetting van 5-fluorouracil in fluoronucleotiden met ^{19}F -MRS gevolgd kan worden. Ook fluoro- β -alanine, het eindproduct van de degradatie (detoxificatie) van 5-fluorouracil, die zich vooral in de lever afspeelt, is waarneembaar. Voor het RIF-1-tumor-



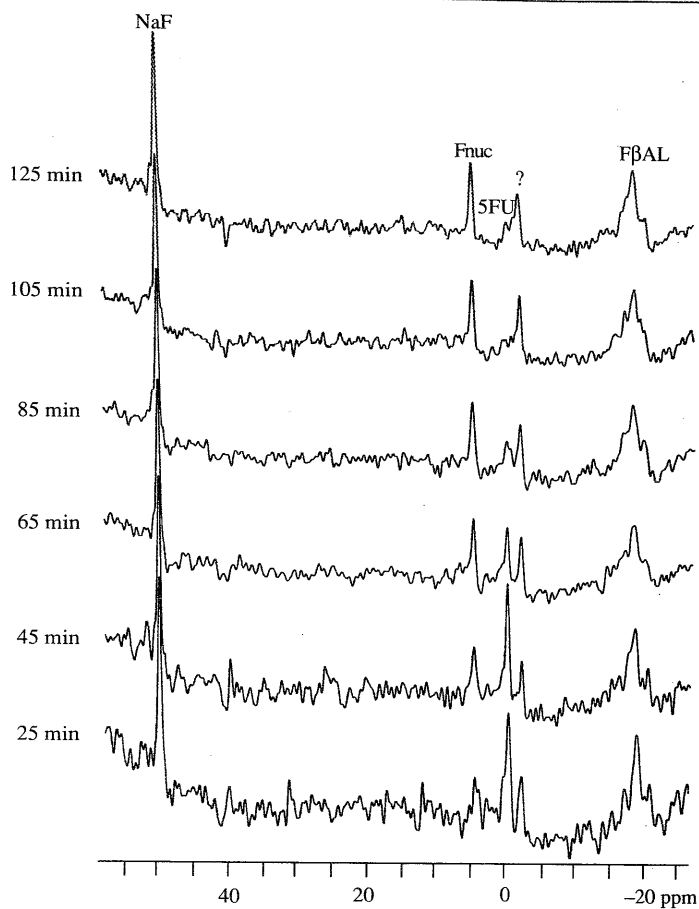
FIGUUR 4. In vivo-spectra van magnetische-resonantiespectroscopie met ^{31}P van IgM-immunocytomatumor in een proefdiermodel die na toediening van cisplatinum (1 mg/kg) in regressie gaat; a: vóór therapie (6,0 g); b, c en d respectievelijk 24 (6,9 g), 48 (4,8 g) en 96 (2,9 g) uur na behandeling. Chemische verschuiving en afkortingen zie figuur 1.²⁷

model bleek het met MRS gemeten fluoronucleotiden-niveau significant verband te houden met de mate van tumorregressie.

Kwantificeren van tumorregressie. Door therapie geïnduceerde veranderingen in tumorgrootte kunnen met MRS in verband gebracht worden met veranderingen in het tumormetabolisme. Daarbij is MRI bij uitstek geschikt voor het kwantificeren van het tumorvolume. Door op verschillende tijdstippen gedurende een behandelingsreeks meerschijfs MRI-opnamen te maken, kunnen volumeveranderingen na therapie nauwkeuriger dan voorheen bepaald worden. Bij toepassing van 'image-selected in vivo spectroscopy' wordt aan de hand van de meerschijfs MRI-opnamen het met de tumor overeenkomende volume geselecteerd ten behoeve van MRS.²⁹ Daarbij wordt het met MRS te meten volume geselecteerd met dezelfde magnetische gradiënten waarmee de MRI-opname gemaakt werd.

CONCLUSIE

Zowel experimentele als klinische onderzoeken hebben aangetoond dat met ^{31}P -MRS tumoren gestadieerd kunnen worden en dat de respons op therapie in een vroeg stadium beoordeeld en, in bepaalde gevallen, voorspeld kan worden. De eerste ervaringen met ^1H -MRS wijzen



FIGUUR 5. Reeks opeenvolgende spectra van magnetische resonantiespectroscopie met ^{19}F (20 min per acquisitie) van RIF-1-tumor na i.p. toediening van 5-fluorouracil (260 mg 5FU/kg) in een proefdiermodel. Voor elk spectrum is de gemiddelde tijd na chemotherapie aangegeven. Chemische verschuiving in delen per miljoen (ppm) ten opzichte van de resonantiefrequentie van 5FU. F β AL: fluoro- β -alanine; Fnucl: fluoronucleotiden; externe referentie.²⁸

op toepasbaarheid bij het stadiëren van tumoren, bij het beoordelen van de respons op therapie en bij het karakteriseren van histologische kenmerken van tumoren. In hoeverre de MRS in de klinische oncologie, in de tumordiagnostiek en in het vaststellen van therapie werkelijk klinische toepassing zal gaan vinden, valt nu nog niet te overzien.

LITERATUUR

- 1 Echteld CJA van, Meijler FL. Nucleaire magnetische resonantiespectroscopie in de geneeskunde: biochemie van het intacte weefsel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1595-1602.
- 2 Bottomley PA. Human in vivo NMR spectroscopy in diagnostic medicine: clinical tool or research probe? *Radiology* 1989; 170: 1-15.
- 3 Aisen AL, Chenevert TL. MR spectroscopy: clinical perspective. *Radiology* 1990; 173: 593-9.
- 4 Evanochko WT, Ng TC, Glickson JD. Application of in vivo NMR spectroscopy to cancer. *Magn Reson Med* 1984; 1: 508-34.
- 5 Sostman HD, Armitage IM, Fischer JJ. NMR in cancer. I. High-resolution NMR spectroscopy of tumors. *Magn Reson Imaging* 1984; 2: 265-78.

- 6 Benoist J, Certaines JD de. Perspectives in NMR follow-up of cell cycle, cancer growth and therapy. *J Nutr Growth Cancer* 1985; 2: 145-58.
- 7 Le Moyec L, Benoist J, Certaines J de. Perspectives d'application de la RMN du phosphore ^{31}P à la surveillance d'anticancer treatment. *Bull Cancer (Paris)* 1985; 72: 506-15.
- 8 Sijens PE. Tumor characterization by in vivo ^{31}P NMR spectroscopy. *Eurospin Quarterly* 1985; 5: 77-83.
- 9 Wehrle JP, Glickson JD. ^{31}P NMR spectroscopy of tumors in vivo. *Cancer Biochem Biophys* 1986; 8: 157-66.
- 10 Wehrle JP, Li S-J, Rajan S, Steen RG, Glickson JD. ^{31}P and ^1H NMR spectroscopy of tumors in vivo: untreated growth and response to chemotherapy. *Ann NY Acad Sci* 1987; 508: 200-15.
- 11 Griffiths JR. Nuclear magnetic resonance spectroscopy in the cancer clinic. *Ann NY Acad Sci* 1987; 508: 176-82.
- 12 Griffiths JR, Bhujwalla Z, Coombes RC, et al. Monitoring cancer therapy by NMR spectroscopy. *Ann NY Acad Sci* 1987; 508: 183-99.
- 13 Sijens PE. ^{31}P NMR spectroscopy of tumors in the evaluation of response to therapy. Utrecht, 1988. Proefschrift.
- 14 Kim EE, Wallace S, Lee Y-Y, Coan J, Tassel P van, Harle TS. Magnetic resonance imaging in cancer. *Cancer Bull* 1988; 40: 119-25.
- 15 Petrov OAC. Biological ^1H NMR spectroscopy. *Comp Biochem Physiol* 1988; 2: 249-60.
- 16 Ng TC, Vijayakumar S, Majors AW, Meany TF. Application of in situ magnetic resonance spectroscopy to clinical oncology. *Cancer Bull* 1988; 40: 126-34.
- 17 Boddie jr AW, Frazer JW, Tomasovic SP, Dennis L. Application of MR spectroscopy to the study of tumor biology. *J Surg Res* 1989; 46: 90-7.
- 18 Daly PF, Cohen JS. Magnetic resonance spectroscopy of tumors and potential in vivo clinical applications: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 770-9.
- 19 Steen RG. Response of solid tumors to chemotherapy monitored by in vivo ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 4075-85.
- 20 Langkowski JH, Wieland J, Bomsdorf H, et al. Pre-operative localized in vivo proton spectroscopy in cerebral tumors at 4.0 tesla; first results. *Magn Reson Imaging* 1989; 7: 547-55.
- 21 Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized ^1H MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 172: 541-8.
- 22 Segebarth CM, Balériaux DF, Luyten PR, Hollander JA den. Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by ^1H NMR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 1990; 13: 62-76.
- 23 Luyten PR, Marien AJH, Heindel W, et al. Metabolic imaging of patients with intracranial tumors: ^1H MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology* 1990; 176: 791-9.
- 24 Aue WP. Localisation methods for in vivo NMR spectroscopy. *Rev Magn Reson Med* 1986; 1: 21-72.
- 25 Sijens PE, Bovée WMMJ, Seijkens D, Koole P, Los G, Rijssel RH van. Murine mammary tumor response to hyperthermia and radiotherapy evaluated by in vivo ^{31}P -nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res* 1987; 47: 6467-73.
- 26 Sijens PE, Bovée WMMJ, Seijkens D, Los G, Rutgers DH. In vivo ^{31}P -nuclear magnetic resonance study of the response of a murine mammary tumor to different doses of gamma-radiation. *Cancer Res* 1986; 46: 1427-32.
- 27 Sijens PE, Jong WH de, Echteld CJA van, et al. ^{31}P NMR study of cisplatin- and doxorubicin-induced changes in tumour metabolism in rats with a cisplatin-sensitive or -resistant immunocytoma. *Biomed* 1990; 3: 124-31.
- 28 Sijens PE, Baldwin NJ, Ng TC. Multinuclear MR investigation of the metabolic response of the murine RIF-1 tumor to 5-fluorouracil chemotherapy. *Magn Reson Med* (ter perse).
- 29 Ordidge RJ, Connelly A, Lohman JAB. Image-selected in vivo spectroscopy: a new technique for spatially selective NMR spectroscopy. *J Magn Reson* 1986; 66: 283-94.

Aanvaard op 20 september 1990