



# ULOGA HEPATOSPECIFIČNOG KONTRASTNOG SREDSTVA DINATRIJEV GADOKSETAT U DIJAGNOSTICI ŽARIŠNIH LEZIJA JETRE NA MAGNETNOJ REZONANCI

Submitted: October 02, 2023

Accepted: October 08, 2023

DOI: <https://doi.org/10.48026/issn.26373297.2023.1.14.5>

**Zvezdan Skopljak**

Bayer Radiology Alpe Adria

## MOGUĆNOST SVEOBUHVAATNOG SNIMANJA JETRE<sup>1-7</sup>

Hepato-specifična kontrastna sredstva omogućavaju sveobuhvatno snimanje jetre jer, zahvaljujući svojim farmakokinetičkim osobinama, pružaju mogućnost snimanja ne samo u dinamičkoj fazi već i u fazi u kojoj je kontrastno sredstvo akumulirano u hepatocitima, osiguravajući na taj način dodatni set informacija koji može biti od pomoći u dijagnostici žarišnih lezija jetre.

Ovaj dodatni set informacija iz tzv. hepato-specifične faze može povećati stopu detekcije ali i omogućiti bolju karakterizaciju žarišnih lezija jetre.

Sveobuhvatno snimanje jetre na magnetnoj rezonanci, dakle, pruža mogućnost da se u jednom snimanju napravi:

- Dinamička perfuzija, koja je po rezultatima uporediva sa ekstracelularnim kontrastnim sredstvima na bazi gadolinijuma i koja može detektovati žarišne lezije i donekle pružiti informacije o tipu lezije
- Hepato-specifična faza koja dodatno povećava mogućnost detekcije i karakterizacije žarišnih lezija jetre, pruža informacije o funkcionalnosti hepatocita, obzirom da lezije bez ili sa minimalnom funkcijom hepatocita (ciste, metastaze, većina hepatocelularnih karcinoma) neće akumulirati hepato-specifično kontrastno sredstvo.

Visoka kontrastnost između lezije i okolnog tkiva, te između lezije i krvnih sudova, pored navedenog, pruža informaciju o odnosu tumora i krvnih sudova te u tom smislu pozitivno utiče na proces preoperativnog planiranja.



## DINATRIJEV GADOKSETAT, HEPATO-SPECIFIČNO KONTRASTNO SREDSTVO <sup>1, 8, 9</sup>

Dinatrijev gadoksetat, hepato-specifično kontrastno sredstvo, je indikovano za otkrivanje fokalnih lezija jetre i pruža informacije o tipu lezija pri snimanju u T1 tehnici magnetne rezonance (MR).

Aplicira se isključivo intravenski.

Kada dinatrijev gadoksetat dospije u sinusoidne jetre, započinje proces difuzije kroz vaskularni epitel u intersticijalni prostor.

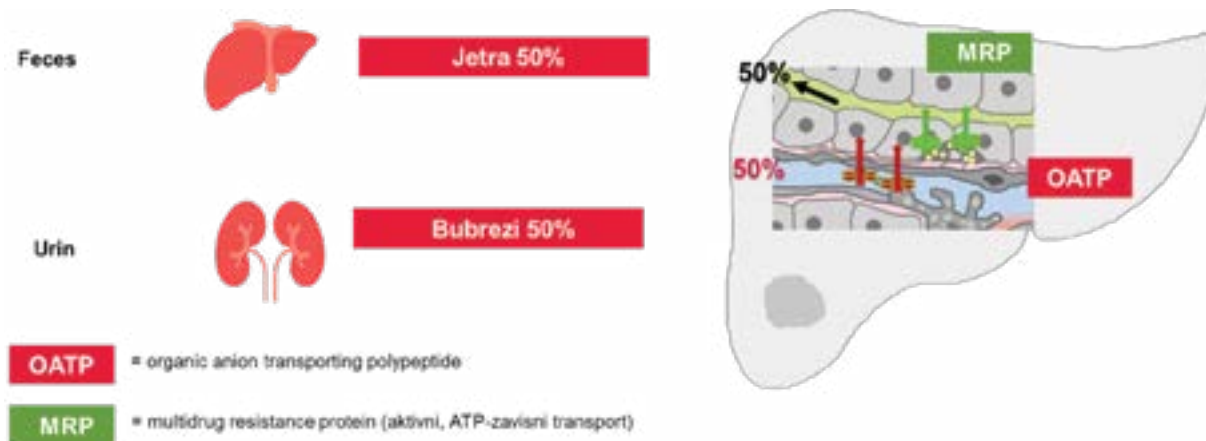
Oko 50% kontrastnog sredstva se iz ovog prostora, aktivnim transportom posredovanim OATP1-B1/B3 receptorima na ćelijskoj mem-

brani zdravih hepatocita - inače odgovornim za transport bilirubina, preuzima od strane hepatocita.

Nakon ovog preuzimanja, koje dostiže vrhunac oko 5 minuta nakon injiciranja, počinje proces ekskrecije iz hepatocita u bilijarni sistem preko aktivnog MRP2 (cMOAT) transportnog sistema.

Proces bilijarne ekskrecije počinje već 10-20 minuta nakon aplikacije.

Ostalih 50% unijete količine se izlučuje putem bubrega, kako je vidljivo na slici 1.



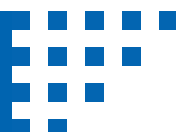
Slika 1.

Dvostruki put izlučivanja dinatrijevog gadoksetata.

Adaptiano iz Schuhmann-Giampieri, G. et al. *Radiology*. 1992. Apr; (183). 59-64 i van Montfoort, J. E. et al. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1999. Jul; (290). 153-7; Ryan B. Schwowe et al. *Gadoxetic acid: pearls and pitfalls Abdominal Imaging volume 40, pages 2012–2029 (2015)*

Ovakav 50:50 odnos u dvostrukom putu izlučivanja čini dinatrijev gadoksetat jedinstvenim kontrastnim sredstvom, sa visokim potencijalom u dijagnostici žarišnih lezija jetre, ali isto-

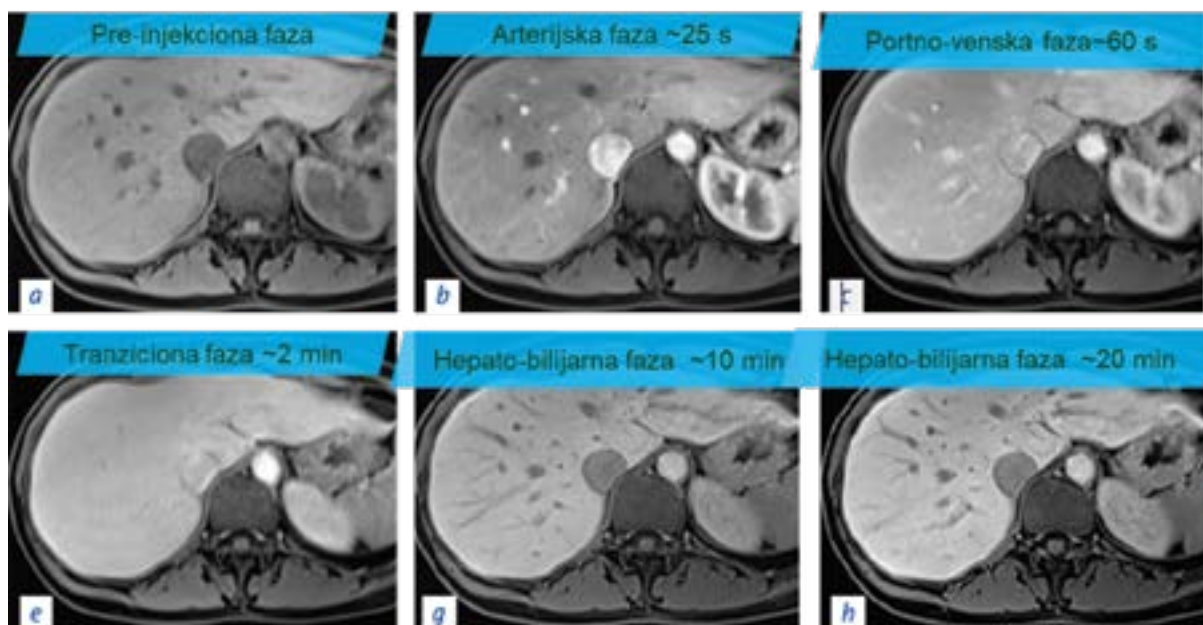
vremeno omogućava bržu eliminaciju iz seruma u odnosu na druga kontrastna sredstva na bazi gadolinijuma, što ima pozitivan efekat na bezbjednosni profil.



## KONTRASTNO POJAČANJE I PROCES SNIMANJA SA HEPATO-SPECIFIČNIM KONTRASTNIM SREDSTVIMA<sup>1, 10</sup>

Nakon primjene dinatrijevog gadoksetata u bolusu, dinamičko snimanje u arterijskoj fazi, portalnoj fazi i fazi ravnoteže iskorištava različite

vremenske obrasce pojačanja signala u različitim lezijama jetre, na temelju čega nastaje radiološki opis lezije.



Slika 2.

Izvor: Ljubaznošću Prof Luigi Grazioli, Department of Radiology, University of Brescia, Brescia, Italy

Pojačanje signala jetrenog parenhima tokom hepatocitne faze pomaže u identifikaciji broja, segmentalne raspodjele, vizuelnog prikaza i ograničenosti jetrenih lezija, te tako poboljšava njihovo otkrivanje.

Diferencijalni obrazac jačanja i slabljenja signala iz jetrenih lezija pridonosi informacijama iz dinamičke faze.

Odložena (hepatocitna) faza se može ispitivati 20 minuta nakon injekcije, sa prozorom za snimanje koji traje najmanje 120 minuta..

Rezultati kliničkih ispitivanja dijagnostičke i tehničke efikasnosti pokazali su da je poboljšanje 20 minuta nakon primjene kontrasta minimalno u odnosu na ono 10 minuta nakon primjene kontrasta.

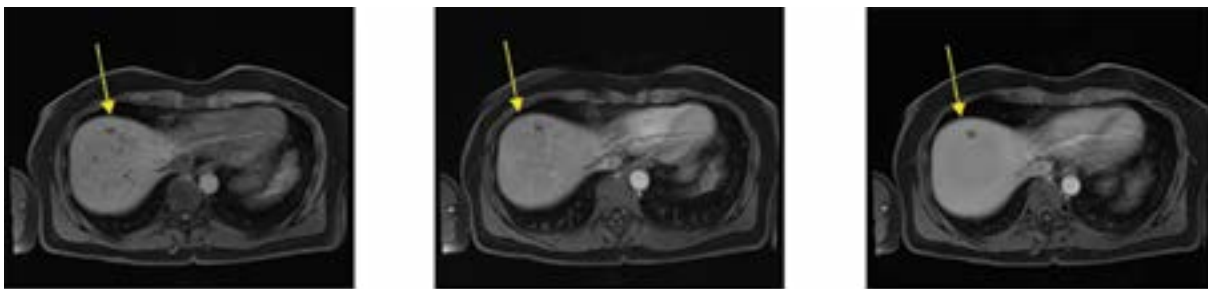
Izlučivanjem kontrastnog sredstva Primovist iz jetre pojačavaju se signali iz žučnog trakta.

Dinatrijevog gadoksetat, dakle, ima različite farmakokinetičke karakteristike u poređenju sa ekstracelularnim kontrastima na bazi gadolinijuma.

Odatle proističu i razlike u obrascima kontrastnog pojačanja.

Npr. umjesto uobičajenog sporog, progresivnog, centripetalnog pojačanja signala kod kaver-

noznog hemangioma, na slici 3 vidljivo je sporo i progresivno slabljenje signala u kojem lezija postaje iso-hipointenzna.



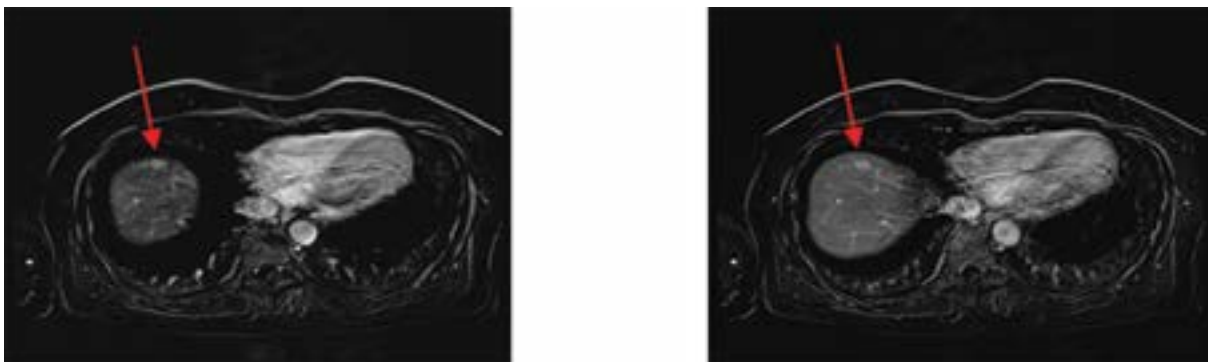
Slika 3.

Obrazac kontrastnog pojačanja sa dinatrijevim gadoksetatom

Izvor: Ljubaznošću Prof Luigi Grazioli, Department of Radiology, University of Brescia, Brescia, Italy

Razlog je rani početak aktivnog preuzimanja kontrastnog sredstva od strane hepatocita koje zamaskira uobičajeni obrazac ponašanja kontrastnog sredstva u hemangiomu.

Na snimkama sa subtrakcijom (slika 4) je vidljivo da kontrastno pojačanje hemangioma slijedi uobičajeni obrazac.



Slika 4.

Izvor: Ljubaznošću Prof Luigi Grazioli, Department of Radiology, University of Brescia, Brescia, Italy

Proces snimanja traje oko 20 minuta kod ne-cirotičnih pacijenata (slika 5). Kod cirotičnih pacijenata proces preuzimanja traje duže i ne-

ophodno je čekati 20 min prije nego se započne snimanje u hepato-bilijarnoj fazi.



Slika 5.

Modifikovano prema: Motosugi et al, Eur Radiol, s0330-009-1467-6

## INJEKCIONI PROTOKOL<sup>11-13</sup>

Pri aplikaciji dinatrijevog gadoksetata predlaže se sporiji protok, jer se na taj način:

- Produžava bolus i omogućava duži vremenski prozor za snimanje
- Bolus dodatno homogenizuje što ima za rezultat manje artefakata
- Povećava se interakcija sa proteinima plazme što povećava relaksivitet i jačinu signala

Injekcioni protocol u pretragama jetre	Zapremina	Brzina protoka
Dinatrijev gadoksetat	0.1ml/kg	1 ml/s
Fiziološki rastvor	30-40 ml*	1 ml/s

Tabela 1.

Modifikovano iz:

Tamada, T. et al. European journal of radiology. 2011. Dec; (80). e284-8

Zech, C. J. et al. Invest Radiol. 2009. Jun; (44). 305-10

Schmid-Tannwald, C. et al. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 2012. Nov 1; (53). 961-5

\* Važno: 30-40 ml fiziološkog rastvora mora da uđe u pacijenta da bi se ostvario efekat na bolus, dakle ukupna količina zavisi i od zapremine cijevi koja od injektora vodi do pacijenta



## BEZBJEDNOST UPOTREBE DINATRIJEVOG GADOKSETATA<sup>1, 14-19</sup>

Dinatrijev gadoksetat posjeduje najvišu stabilnost od svih linearnih kontrastnih sredstava na bazi gadolinijuma<sup>14</sup>

Povoljan odnos rizika i dobrobiti za pacijenta pokazan u 12 studija faze II-III, 6 studija faze IV i postmarketinških podataka u svim dobnim grupama.<sup>15-18</sup>

Nije bilo prijavljenih slučajeva NSF.<sup>20</sup>

Kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrega upotreba dinatrijevog gadoksetata nije pokazala razlog za povećani oprez pri primjeni.<sup>19</sup>

Najčešće prijavljene neželjene reakcije ( $\geq 0.5\%$ ) su mučnina, glavobolja, osjećaj vrućine, vrtoglavica i bol u leđima.<sup>1</sup>

### REFERENCE:

1. SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA za Primovist, 22.03.2022.
2. Kim et al. *Radiology* 2019; 291:651–657
3. Ahn SS et al. *Radiology*, 2010;
4. Di Martino M et al., *Radiology*, 2010; 3
5. Bashir MR et al., *JMRI*, 2013
6. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101:613–621. doi: 10.1002/bjs.9465
7. Zech CJ, Justo N, Lang A, et al. Cost evaluation of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: Results from the VALUE Trial. *Eur Radiol*. 2016;26(11):4121-4130.
8. Schuhmann-Giampieri, G. et al. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system, *Radiology*. 1992. Apr; (183). 59-64
9. van Montfoort, J. E. et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1999. Jul; (290). 153-7
10. Motosugi et al, *Eur Radiol*, s0330-009-1467-6
11. Tamada, T. et al. *European journal of radiology*. 2011. Dec; (80). e284-8
12. Zech, C. J. et al. *Invest Radiol*. 2009. Jun; (44). 305-10
13. Schmid-Tannwald, C. et al. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987). 2012. Nov 1; (53). 961-5
14. Frenzel, T. et al. *Invest Radiol*. 2008. Dec; (43). 817-28
15. Endrikat, J. S. et al. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015. Sep; (42). 634-43
16. Endrikat, J. et al. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987). 2018. Jan; (59). 81-8
17. Endrikat J et al. *Acta Radiologica* 2016;57:1326-33.
18. Geller, J. et al. *Magnetic resonance insights*. 2016. (9). 21-8
19. Lauenstein, T. et al. *Invest Radiol*. 2015. Jun; (50). 416-22
20. J. Starekova et al. No Cases of Nephrogenic Systemic Fibrosis after Administration of Gadoxetic Acid; *Radiology*, 2020 Dec;297(3):556-562

PP-PRIM-BA-0042-1

06.10.2023.

