



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **MRI for planning and characterization of uveal melanoma patients treated with proton beam therapy**

Jaarsma-Coes, M.G.

### **Citation**

Jaarsma-Coes, M. G. (2023, February 2). *MRI for planning and characterization of uveal melanoma patients treated with proton beam therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3514571>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3514571>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Nederlandse samenvatting

In deze thesis onderzoek ik nieuwe manieren om magnetic resonance imaging (MRI) te gebruiken voor het diagnosticeren, behandelen en opvolgen van patiënten met een oogmelanoom. Een oogmelanoom is een kwaadaardige tumor in het oog en ontstaat uit de pigmentcellen van de uvea (iris, het straalvormig lichaam en het vaatvlies). Dit werk richt zich met name op MRI in relatie tot het plannen van protonentherapie. Protonentherapie is een vorm van bestralen waarbij kleine deeltjes (protonen) met een elektrische lading gebruikt worden om kankercellen te vernietigen. Protonentherapie van het oog wordt gepland op basis van oogheelkundige metingen. Met behulp van echo, fundoscopie, biometrie en intra-operatieve metingen wordt een model van het oog en de tumor gemaakt. De ontwikkeling van een MRI-protocol speciaal voor massa's in het oog maakt het nu mogelijk om ook MRI te gebruiken voor het plannen van protonentherapie van het oogmelanoom in drie dimensies.

Omdat protonentherapie van het oog zittend plaats vindt, maar de MRI scans liggend gemaakt worden, is het belangrijk om te kijken of het verschil tussen deze posities invloed heeft op de vorm van het oog en de tumor. In **hoofdstuk 2** heb ik dit onderzocht in zeven gezonde vrijwilligers en zes oogmelanoompatiënten. Deze personen heb ik gescand terwijl ze op de rug in de scanner lagen maar ook terwijl ze met de kin op de borst zaten. Door ze op deze manier te scannen, werkt de zwaartekracht in de zelfde richting als tijdens de protonen bestraling. De ogen en tumoren heb ik op elkaar geregistreerd en vervolgens de afstanden berekend tussen de twee geregistreerde structuren. De mediane afstand was 0.1mm. Daaruit kan geconcludeerd worden dat de vorm van het oog en de tumor niet worden beïnvloed door de positie en dat deze scans gebruikt kunnen worden voor het plannen van protonentherapie van het oog.

Om het oogmelanoom te kunnen bestralen is het belangrijk om te weten waar de tumor precies zit en welke vorm deze precies heeft. Dit kan door de tumor in te tekenen op MRI. Omdat iedereen dit een beetje anders doet is het nodig om de variatie te berekenen tussen de verschillende intekeningen zodat daar bij het plannen van de protonen therapie rekening mee gehouden kan worden. In **hoofdstuk 3** heb ik onderzocht wat de variatie is in de intekeningen van het melanoom op MRI tussen verschillende intekenaars. Zes artsen vanuit verschillende disciplines hebben de tumor ingetekend met de Big Brother intekensoftware uit

Manchester. De MRI-scans zijn gemaakt op een 3T MRI-scanner met een oppervlaktespoel. De tumoren zijn ingetekend op zowel de 3D T1 na contrast (T1gd) als de 3D T2 gewogen scan (T2). Deze MRI-scans hadden een gereconstrueerde isotrope resolutie van 0.3mm. Het verschil in volume en algehele lokale variatie is bepaald voor elke tumor. Daarnaast is de lokale variatie berekend voor verschillende overgangen zoals de overgang van tumor naar sclera, vitreus, netvliesloslating en vaatvlies. Uit de resultaten blijkt dat de volumes van de tumoren significant groter zijn als deze gesegmenteerd worden op T1gd ( $0.57\text{cm}^3$ ) in vergelijking met T2 ( $0.51\text{cm}^3$ ,  $p=0.01$ ). De variatie tussen de tekeningen was echter niet groter (T1gd: 0.41mm vs T2: 0.35mm). Er zijn wel significant grotere verschillen gevonden in de variatie tussen tekeningen op T1gd en T2 bij de tumor-vaatvliesovergang (T1gd: 0.62mm en T2: 0.52mm). Het lijkt dat een groter deel van de peri-tumorale aankleuring op T1gd wordt meegenomen en niet op T2 gewogen opnamen, kan ook verklaren waarom de tumorvolumes op T1gd groter zijn ingetekend. In conclusie, de variatie tussen tekeningen is 0.4mm op MRI. Dit is klein, zeker als je het vergelijkt met de voxelafmeting van de MRI-scans (0.8mm isotroop). Het is echter wel aan te raden om de tekeningen op T1 na contrasttoediening te doen omdat tumoruitloop in het vaatvlies mogelijk gemist wordt op T2.

In december 2019 is het HollandPTC gestart met het behandelen van oogmelanoompatiënten met protonentherapie. Omdat MRI-gebaseerd plannen nog niet beschikbaar is voor het oogmelanoom hebben we een MRI-protocol ontwikkeld om de huidige planning, op basis van een geometrich oogmodel, te ondersteunen. In **hoofdstuk 4** wordt het MRI-protocol beschreven en vergelijk ik de tumor- en oogbolafmetingen en de afstand tussen de marker en de tumor gebaseerd op MRI en conventionele methodes. Verschillen tussen de metingen zijn besproken in een multidisciplinaire setting om de oorzaak van de verschillen te bepalen. We hebben gevonden dat in 16 van de 23 patiënten de aanwezigheid van de tumor de conventionele biometriemeting beïnvloed (gemiddelde verschil tussen MRI en biometrie is 0.63mm). In de zeven patiënten met valide biometriemetingen was het verschil 0.18mm. Op basis hiervan lijken MRI-metingen van de aslengte betrouwbaarder te zijn in oogmelanoompatiënten. In negen van de 23 patiënten kon de tumor niet in zijn geheel in beeld worden gebracht met de echo. Dit heeft geleid tot verschillen tussen echo en MRI tot wel 2.3mm voor de prominentie en 5.5mm voor de basale diameter. In de overige patiënten was een goede overeenkomst te zien (gemiddeld verschil van 0.6mm voor prominentie en 1.6mm voor basale diameter). Voor grote en anterior gelegen tumoren is de MRI-meting waarschijnlijk betrouwbaarder dan de echometing omdat de echo dan niet altijd de tumor geheel in kan beeld brengen. Het verschil tussen MRI en intra-operatieve metingen van de tumor-markerafstand waren in 55% van de gevallen kleiner dan 1mm. Voor anterior gelegen tumoren en tumoren met

een paddenstoelvorm (25% van de markers) hebben we vastgesteld dat de MRI betrouwbaardere metingen geeft. Platte tumoren waren lastig af te grenzen op MRI. In 20/23 patiënten was tenminste één meting ten behoeve van de planning aangeduid als betrouwbaarder dan de conventionele methode. Daarom kunnen we concluderen dat MRI bijdraagt aan het verbeteren van de protonentherapie planning voor het oogmelanoom.

Patiënten met een oogmelanoom krijgen vaak last van netvliesloslating. Soms wordt tijdens de behandeling van netvliesloslating een tumor ontdekt terwijl de netvliesloslating behandeld is met siliconenolie (SiOil). Na deze behandeling blijft de SiOil in het oog, waardoor het maken van een echo onmogelijk is. Hierdoor wordt de diagnose en behandelplanning van deze patiënten bemoeilijkt. In **hoofdstuk 5** beschrijf ik een MRI-protocol wat is ontwikkeld voor 3T en 7T MRI-scanners voor ogen met SiOil en evalueren we dit bij drie patiënten. De eerste patiënt heeft SiOil gekregen na behandeling waardoor de follow-up niet mogelijk was. Na twee follow-up scans was er geen terugkeer van tumorweefsel te zien. Bij de tweede en derde patiënt was tijdens vitrectomie in een ander ziekenhuis een massa te zien. De MRI-scans zijn gebruikt voor de diagnose en behandelplanning van deze patiënten. Over het algemeen is de voorgestelde workflow ingewikkelder op 7T dan op 3T, omdat de niet-resonantie effecten lineair schalen met de veldsterkte. Hierdoor moet de methode om het magneetveld homogeen te maken aangepast worden op 7T en kan dit automatisch op 3T. Een voordeel van 7T ten opzichte van 3T is de hogere resolutie van de scans (0.6 vs. 0.8 mm). Uit dit hoofdstuk blijkt dat we met het voorgestelde protocol hoge resolutie MRI-afbeeldingen maken van patiënten met SiOil in het oog, waardoor MRI kan bijdragen aan de diagnose, behandelplanning en opvolging van deze oogmelanoompatiënten.

Tenslotte kan MRI naast informatie over de anatomie ook informatie geven over weefseigenschappen en het functioneren van weefsel. In **hoofdstuk 6** ga ik in op oogspecifieke uitdagingen in de kwantitatieve analyse van perfusiegewogen MRI-scans. In de klinische praktijk wordt kwantitatieve perfusiegewogen MRI nog niet gebruikt omdat het gaat over relatief kleine inhomogene massa's en scans nog last hebben van bewegingsartefacten door hoofd- en oogbeweging tijdens het scannen. We hebben 19 patiënten gedurende vier minuten gescand terwijl contrastmiddel werd toegediend. Het oog werd tijdens de scan elke twee seconde geheel in beeld gebracht. Deze beelden zijn geregistreerd in twee stappen. In de eerste stap werd het hoofd geregistreerd en daarna alleen het oog. Op basis van de berekende  $T_1$  per voxel is de signaalintensiteit omgerekend naar concentratie contrastmiddel. Op deze concentratiecurve heb ik het Tofts model gefit om de weefseigenschappen  $K^{trans}$  en  $v_e$  te bepalen. De registratie heeft geleid tot een significante verbetering in de kwaliteit van de concentratiecurves ( $p < 0.001$ ).

Zoals verwacht zagen we dat de  $T_1$  van melanotische laesies lager was dan van amelanotische laesies (888 ms vs 1350 ms,  $p=0.03$ ). De gemiddelde  $K^{trans}$  was  $0.46 \text{ min}^{-1}$  (0.13–1.0) en de gemiddelde  $v_e$  was 0.22 (range 0.10–0.51). Uit dit onderzoek blijkt dat oogspecifieke analyse van perfusiescans mogelijk is. Deze methode heeft potentie om bij te dragen aan de diagnose, prognose en het vervolgen van oogmelanoompatiënten.

De verschillende hoofdstukken vormen samen een sterke basis voor het klinische gebruik en verder vervolgonderzoek naar toepassingen van MRI voor het verbeteren van het diagnosticeren, behandelen en opvolgen van patiënten met een oogmelanoom.