



Universiteit
Leiden
The Netherlands

MR imaging of uveal melanoma and orbit

Guerreiro Gonçalves Ferreira, T.A.

Citation

Guerreiro Gonçalves Ferreira, T. A. (2023, June 27). *MR imaging of uveal melanoma and orbit*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3626956>

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/1887/3626956>

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

Nederlandse samenvatting
Acknowledgements
List of publications
Curriculum Vitae



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling van speciale hoge-resolutie MRI (magnetic resonance imaging) -protocollen voor evaluatie van het oog en het ooglid en de toepassing ervan in de karakterisering van het oogmelanoom en de anatomie van het ooglid. Verder richt het zich op de karakterisering van orbitale inflammatoire aandoeningen op MRI en CT (computed tomography), het onderscheiden tussen orbitale inflammatie, orbitale tumoren en infectie, én het onderscheiden van tussen de meest voorkomende orbitale inflammatoire ziekten.

Het oplossen van klinische problemen vormt de kern van de in dit proefschrift beschreven onderzoek. De resultaten van dit onderzoek heeft de diagnose en behandeling van specifieke ziekten verbeterd, met een duidelijk voordeel voor de patiënt. Dit kan alleen goed gebeuren binnen een multidisciplinair team, zoals wij dat hebben, waarbij de verschillende inbreng van de verschillende medische specialismen, die elkaar aanvullen, van het grootste belang is.

Oogmelanoom

MRI-protocol voor het oog

In **hoofdstuk 2.1** is een *3T MRI-protocol voor de evaluatie van het oog* ontwikkeld, na uitgebreide evaluatie van verschillende sequenties bij 9 patiënten met oogmelanoom. Het protocol maakt gebruik van een oppervlaktespoel en bestaat uit MS (multi-slice) 2 mm 2D sequenties (T1, T1 met vetsuppressie na contrast en T2) en een non-EPI (echo-planar imaging) TSE (turbo spin-echo) DWI (diffusion-weighted imaging) (b-waarden van 0 en 800 s/mm²) en ADC (apparent diffusion coefficient), verkregen loodrecht op de hoofdas van de tumor. Het omvatte ook isotrope 3D TSE-sequenties (T1, T1 met vetsuppressie voor en na contrast en T2) en een DCE (dynamic contrast-enhanced) -sequentie, verkregen in het axiale vlak zonder angulatie. De MS 2 mm 2D sequenties hebben de hoogste “in-plane” resolutie en zijn daarom het beste voor laesie karakterisering en evaluatie van lokale uitbreiding. De isotrope 3D TSE-sequenties maken retrospectieve reconstructie in alle richtingen mogelijk, en zijn essentieel voor de beoordeling van de tumorgeometrie en nauwkeurige omvangmetingen. De DWI- en PWI (perfusion-weighted imaging) -sequenties helpen bij de differentiële diagnose. Daarnaast biedt deze techniek mogelijk prognostische informatie en maken mogelijk een eerdere beoordeling van de tumorrespons op radiotherapie mogelijk dan echografie. Over het algemeen levert dit 3T MRI-protocol voor het oog hoge resolutie MR-beelden van oogmelanoom, die van cruciaal belang zijn voor een betere diagnose, planning van de behandeling en follow-up. Daarnaast kan het ook worden gebruikt voor andere intra-oculaire laesies.

Voordat we oogmelanoom op 3T gingen evalueren, beoordeelden we ze op 7T MRI vanwege de hoge veldsterkte, waarvoor we ook een *7T MRI-protocol om het oog te evalueren* hadden

ontwikkeld. Onze onderzoeksgroep vergeleek prospectief de diagnostische prestaties van 7T en 3T om het oog en oogmelanoom te evalueren. Enerzijds konden met 7T onder optimale omstandigheden beelden van de hoogste kwaliteit worden verkregen. Anderzijds komen op 7T ernstige artefacten die een onderzoek niet diagnostisch maken vaker voor.

Bovendien heeft onze onderzoeksgroep, zowel voor 3T als voor 7T, een *MRI-protocol om ogen met siliconenolie te evalueren* ontwikkeld, waardoor sommige patiënten met een oogmelanoom hun oog en gezichtsvermogen konden behouden. Voordat dit specifieke MRI-protocol was ontworpen, zou het oog van deze patiënten over het algemeen worden verwijderd, omdat de diagnose, de planning van de behandeling en de daaropvolgende follow-up van oogmelanoom onmogelijk zouden zijn, omdat de aanwezigheid van intra-oculaire siliconeolie de beeldvorming met echografie verhindert.

Ten slotte heeft onze onderzoeksgroep, samen met het Holland PTC, een *3T MRI-protocol voor de evaluatie van ogen vóór de protonentherapie* ontwikkeld. Dit specifieke protocol maakt een nauwkeurige beoordeling mogelijk van de clip-tumor afstanden en van de oogbolafmetingen, beide belangrijk bij de protonentherapie planning. Bovendien werden deze MRI-metingen vergeleken met conventionele methodes. MRI bleek minder nauwkeurig te zijn bij de evaluatie van de clip-tumor afstanden in het geval van vlakke oogmelanomen. MRI was echter betrouwbaarder bij de evaluatie van de ooglengte en bij het meten van de clip-tumor afstanden van anterieur gelegen en paddenstoel-vormige tumoren. MR-beeldvorming van deze patiënten zal leiden tot een nauwkeurigere doelbepaling, waardoor de toxiciteit mogelijk wordt verminderd en de kans op behoud van het gezichtsvermogen toeneemt. Hoewel wij het eerste centrum waren dat een MRI opnam voor alle oculaire protonentherapie patiënten, nemen nu meer centra MRI op in hun workflow en gebruiken zij protocollen die op de onze zijn gebaseerd.

MRI kenmerken van oogmelanoom

Voor het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 2.2** werden de anatomische en functionele MRI kenmerken van 42 oogmelanomen beoordeeld. De MRI kenmerken werden vergeleken met fundoscopie en echografie, en op 14 verwijderde ogen met histopathologie.

Oogmelanoom met complexe tumorvormen, zoals een paddenstoel configuratie, moeten worden herkend omdat zij speciale aandacht verdienen bij de planning van de radiotherapie. Er werd een significant verband gevonden tussen de signaalintensiteit op T1 en de pigmentatie op histopathologie. De ADC van oogmelanomen was $1,16 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Twee derde van oogmelanomen had een wash-out en de overige een plateau perfusie time-intensity curve (TIC). De gemiddelde peak intensity (PI) van oogmelanomen was 1,62. Kennis van de ADC- en perfusiekenmerken is waardevol voor de differentiële diagnose met andere intra-oculaire massas. Bovendien lijkt PWI veelbelovend voor de identificatie van oogmelanoom

met een hoger risico op metastase, die mogelijk kan dienen als vervanging voor een biopsie bij patiënten die een oogsparende behandeling ondergaan.

Beoordeling van de tumorgrootte is essentieel voor de keuze van de behandelingsmodaliteit en de planning van radiotherapie. MRI was beperkt in de beoordeling van de basale diameter van vlakke tumoren, aangezien MRI de tendens had de grootte van de basale diameter te onderschatten als gevolg van onduidelijke tumormarges. In vergelijking met MRI heeft echografie de neiging om de tumorgrootte te overschatten, waarbij grotere tumor prominentie en grootste basale diameter worden getoond.

De lokale uitbreiding van een oogmelanoom moet worden beoordeeld, zodat er in het behandelplan rekening mee kan worden gehouden. Bovendien wordt de aanwezigheid van extraoculaire groei en invasie van de oogzenuw geassocieerd met een verhoogd percentage van orbitaal recidief en een slechtere prognose. MRI was goed in het diagnosticeren van betrokkenheid van het corpus ciliare, extra-sclerale uitbreiding en oogzenuw-invasie, maar in tegenstelling tot wat eerder is gerapporteerd, beperkt in het identificeren van sclerale infiltratie.

MRI follow-up van oogmelanoom na brachytherapie en protonentherapie

Onze onderzoeksgroep evalueert momenteel de waarde van DWI en PWI in de follow-up van oogmelanoom na brachytherapie en protonentherapie. De voorlopige resultaten tonen vooral PWI gunstige veranderingen vóór volumeveranderingen, waardoor de respons van oogmelanoom op radiotherapie eerder kan worden beoordeeld dan met de conventionele echografie. Dit is geruststellend voor zowel de clinici als de patiënten.

Klinische waarde en impact van MRI van oogmelanoom

MRI maakt beelden van hoge kwaliteit mogelijk van het oog en oogmelanoom. Het is echter duurder dan echografie en het leek relevant te beoordelen of de extra kosten van een MRI economisch voordeel of verandering in de optimale behandeling zouden opleveren. Onze onderzoeksgroep evalueerde dit en toonde aan dat een extra MRI kosteneffectief is voor patiënten bij wie twijfel bestaat over de nauwkeurigheid van de echografie-metingen, als de tumor iets te groot lijkt voor brachytherapie en bij oogmelanoom-patiënten die niet met echografie kunnen worden geëvalueerd en anders enucleatie zouden ondergaan. Bovendien heeft MRI een toegevoegde waarde voor de kwaliteit van de zorg, omdat het voor sommige patiënten mogelijk maakt een behandelingsmodaliteit toe te passen die meer van hun gezichtsvermogen spaart.

Het LUMC is het nationale referentiecentrum voor oogmelanoom in Nederland en ontvangt ongeveer 220 oogmelanomen per jaar. De evaluatie van oogmelanoom met MRI bracht verschillende voordelen met zich mee en heeft de klinische praktijk in ons ziekenhuis veranderd. Vóór ons onderzoek kreeg een oogmelanoom-patiënt zelden een MRI.

Tegenwoordig maken we vóór de behandeling een MRI als er twijfel is over de diagnose, en voor de planning van de behandeling. Wij maken ook een MRI in de vroege follow-up na radiotherapie om de respons op de behandeling te beoordelen, en in de follow-up na de behandeling wanneer een recidief van het oog of orbitaal wordt vermoed. Gemiddeld maken wij 3 tot 4 MRI-scans per week. In het algemeen heeft MRI de precisie van de oogmelanoom-behandeling verhoogd.

Ons 3T MRI-protocol voor ogen heeft ook de belangstelling gewekt van verschillende andere buitenlandse centra, en is in samenwerking met Philips nu online beschikbaar. Bovendien zijn onze oogmelanoom-resultaten worden opgenomen in de nieuwe editie van het “WHO Classification of Tumours of the Eye” boek.

Toekomstperspectieven

Momenteel werken wij aan: verdere verbetering van de differentiële diagnose van oculaire massas, door evaluatie van de MRI kenmerken van andere goedaardige en kwaadaardige intra-oculaire massas; de ontwikkeling van een 3D MRI-gebaseerde oculaire protonentherapie planning, zonder de noodzaak om markers te plaatsen; en verdere evaluatie van de waarde van PWI voor de identificatie van oogmelanoom met een hoger risico op metastase, aangezien het zou kunnen dienen als vervanging van een biopsie bij patiënten die een oogsparende behandeling ondergaan.

Orbitale inflammatoire aandoeningen

In **hoofdstuk 3.1** werden de CT- en MRI kenmerken van scleritis retrospectief geëvalueerd in 11 patiënten waarin CT- en/of MRI werd verricht tijdens de actieve fase van de ziekte. De beeldvormende bevindingen van scleritis waren aankleuring van de sclera, verdikking van de sclera en focale perisclerale cellulitis. Ten opzichte van CT bleek MRI het nuttigste onderzoek voor de diagnose van scleritis, maar scleritis kon ook nauwkeurig worden gediagnosticeerd op CT. Scleritis is bijna altijd van inflammatoire oorsprong, of idiopathisch of in de context van een systemische inflammatoire ziekte. Scleritis kan geïsoleerd voorkomen of in combinatie met andere orbitale afwijkingen. Het is belangrijk de diagnose niet te verwarren met die van een tumor. Aanwijzingen voor de inflammatoire (versus neoplastische) aard van het proces zijn de aanwezigheid van pijn, cellulitis en de specifieke locatie van de sclera.

In **hoofdstuk 3.2** is een literatuurstudie verricht naar de beeldvormingsprotocollen en de kenmerken van orbitale inflammatoire aandoeningen. MRI is de modaliteit bij uitstek voor de evaluatie van orbitale inflammatoire aandoeningen vanwege het superieure contrast en spatiele resolutie en de mogelijkheid om functionele beelden te genereren zoals DWI en PWI, die van cruciaal belang zijn om goedaardige van kwaadaardige laesies te onderscheiden. De specifieke radiologische kenmerken van inflammatie van de verschillende orbitale structuren, zoals scleritis,

uveitis, dacryoadenitis, perineuritis en neuritis optica, myositis en orbitale cellulitis, werden beschreven. Voorts werden de beeldvormingskenmerken van specifieke ontstekingsziekten gepresenteerd, zoals die van idiopathische orbitale inflammatie (IOI), sarcoidose, schildkliergeassocieerde orbitopathie (ziekte van Graves), immunoglobuline G4-gerelateerde ziekte (IgG4 RD), granulomatose met polyangiitis (Wegener-granulomatose), idiopathische scleroserende orbitale inflammatie (ISOI) en de ziekte van Erdheim-Chester. Ten slotte werden verschillende beeldvormende en klinische aanwijzingen gecombineerd in een beslisboom, die het mogelijk maakt een orbitale laesie te herkennen als inflammatoir, en te differentiëren van een infectie of tumor. Vervolgens hebben wij aangetoond dat het gevonden radiologische patroon in de orbita kan wijzen op een onderliggende inflammatoire ziekte of ten minste de differentiële diagnose ervan kan verkorten. In het algemeen stellen deze overwegingen de behandelend arts in staat een adequate behandeling vast te stellen en kan soms een biopsie worden voorkomen.

Klinische waarde en impact van MRI bij inflammatoire aandoeningen

Dit onderzoek naar orbitale inflammatoire aandoeningen heeft de klinische praktijk in ons ziekenhuis veranderd. Nu kunnen de oogartsen, als de MRI-kenmerken van een orbitale laesie wijzen op inflammatie, de klinische symptomen en laboratoriumresultaten consistent zijn en als de laesie niet gemakkelijk toegankelijk is met een biopsie, overwegen een medische behandeling te starten zonder histopathologische bevestiging. Dit is minder ingrijpend voor de patiënt en minder kostbaar.

Toekomstperspectieven

In de nabije toekomst moet de evaluatie van de specifieke diffusie- en perfusiekenmerken van de verschillende orbitale tumoren en orbitale inflammatoire aandoeningen nog aandacht krijgen, omdat dit verder zou helpen bij de differentiële diagnose van orbitale massa's.

Ooglid

In **hoofdstuk 4.1** werd een retrospectieve evaluatie van de normale anatomie van het ooglid, in termen van identificatie van de ooglidlagen, op MRI en CT uitgevoerd bij 38 normale oogleden. Voorts werd bij drie ooglidtumoren de tumoruitbreiding beoordeeld en gevalideerd met histopathologie. Ondanks de kleine omvang van de verschillende ooglidlagen en hoewel beeldvorming van het ooglid een uitdaging is vanwege susceptibiliteit en bewegingsartefacten, is de identificatie van de meeste ooglidstructuren mogelijk met een geoptimaliseerd MRI-protocol, inclusief het gebruik van een oppervlaktespoel, en in mindere mate met CT. MRI is de modaliteit bij uitstek om de uitbreiding van een ooglidtumor te evalueren, dankzij de hoge resolutie en de diffusie- en perfusiegevoelige beeldvorming die helpt om onderscheid te maken tussen de kwaadaardige tumor en omringende ontsteking. CT moet vooral worden gebruikt als aanvullende techniek bij de evaluatie van botinvasie. Aangezien de beoordeling van de tumorinvasie van het tarsus en het orbitale septum niet altijd mogelijk is via lichamelijk onderzoek, kan beeldvorming

een belangrijke bijdrage leveren aan de T-stadiëring van ooglidtumoren, waardoor de planning van de behandeling wordt verbeterd en dus een positief effect kan hebben op zowel de korte termijn morbiditeit als het lange termijn resultaat van patiënten.

Klinische waarde en impact van MRI van het ooglid

Dit onderzoek maakte de evaluatie van de lokale uitbreiding van een ooglid tumor in het ooglid mogelijk, wat voorheen onmogelijk was. Het maakte het ook mogelijk de orbitale invasie met meer vertrouwen te evalueren. Als gevolg daarvan voeren wij vaker MRI uit voor de evaluatie van ooglid tumoren. Onze MR-beelden van het ooglid trokken ook de aandacht van buitenlandse centra, en zijn opgenomen in de nieuwe editie van het “WHO Classification of Tumours of the Eye” boek.

Toekomstperspectieven

De nauwkeurigheid van MRI om de lokale uitbreiding van een ooglid tumor te evalueren moet verder worden geëvalueerd in een grotere groep ooglid tumoren. Ten slotte lijkt ook een goede karakterisering met MRI van de meest voorkomende goedaardige van kwaadaardige ooglidtumoren van belang, omdat soms, vooral bij kinderen, de diagnose van een ooglidmassa de primaire reden is voor de MRI.

Conclusie

Het in dit proefschrift beschreven werk opende nieuwe perspectieven in de diagnose van verschillende oogheelkundige ziekten, waardoor betere behandelingsresultaten mogelijk zijn en dus wordt bijgedragen aan het welzijn van de patiënt. Samen met de eerdere MR-werkzaamheden voor het retinoblastoom betekende het bovendien een stap in de geschiedenis van de oftalmologische beeldvorming, omdat het de MRI van het oog en het ooglid op hetzelfde niveau bracht als de rest van het lichaam.

Het toenemende aantal aanvragen voor oculaire en ooglid-MRI-scans noopt tot verdere subspecialisatie bij neuroradiologen, omdat het specifieke kennis vereist. Verder is het van belang om de informatie die radiologen uit MRI halen nog beter te combineren met de informatie die oogartsen halen uit de optische beeldvormingstechnieken, met name met fundusoscopie en fluoresceïne-angiografie.

Het is mijn wens om onze kennis van oog-, ooglid- en orbitale beeldvorming te blijven verdiepen, maar ook om onze kennis te blijven verspreiden, zodat wereldwijd andere centra hun klinische praktijk op dit gebied kunnen verbeteren. Idealiter zouden internationale werkgroepen kunnen worden opgericht om beeldvormingsprotocollen te verbeteren en beste praktijken te ontwikkelen met betrekking tot de diagnose van verschillende oogheelkundige gebieden en ziekten.