

HET ONTWIKKELEN VAN MRI VOOR OOGKANKER

Magnetic resonance imaging (MRI) is een veelgebruikte techniek waarmee met magneetvelden en radiogolven het menselijk lichaam op niet-invasieve wijze wordt afgebeeld [1]. Doordat MRI erg gevoelig is voor (oog)bewegingen, waren MRI-scans van het oog tot voor kort van onvoldoende kwaliteit om gebruikt te worden voor patiënten met oogkanker. Door experimenteel natuurkundige technieken te combineren met kennis van de medische disciplines betrokken bij oogkanker, hebben we de technieken ontwikkeld om nauwkeurige MRI-afbeeldingen van het gehele oog te maken en daarmee de kwaliteit van zowel de diagnostiek als de behandeling voor patiënten met oogtumoren te verbeteren. Deze ontwikkeling is inmiddels door een aantal van de grote MRI-fabrikanten opgepakt en daarmee wereldwijd toegankelijk geworden.

Beeldvorming in oogheelkunde

MRI-scans spelen een grote rol in de oncologische zorg. Ze worden vaak gebruikt om een diagnose te stellen, maar ook om met behulp van deze beelden de tumor zo goed mogelijk te bestralen en tegelijkertijd zo veel mogelijk omliggend weefsel te sparen. Naast het afbeelden van de menselijke anatomie, worden deze scans ook steeds vaker gebruikt om biologische eigenschappen van de tumor, zoals de permeabiliteit van zijn bloedvaten, te bepalen. Hiermee kan de behandeling nog specifiek op de patiënt worden afgestemd.

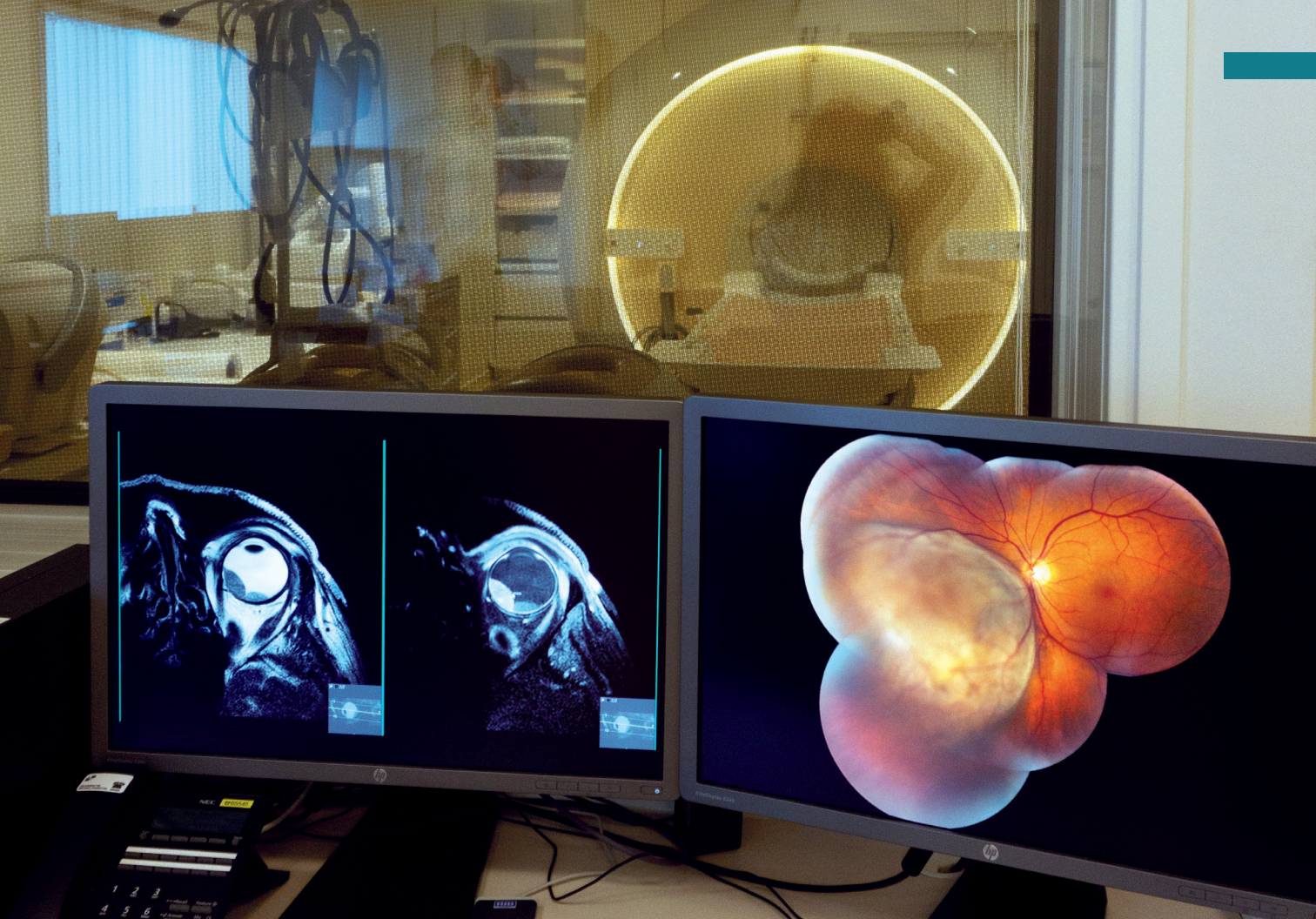
In tegenstelling tot de meeste soorten kanker, werd bij oogkanker tot voor kort nauwelijks een MRI-scan gemaakt voor het stellen van een diagnose. Dit kwam voor een belangrijk deel doordat alleen een lampje en lens al voldoende zijn om het binnenste van het oog af te beelden en de tumor, die in het oog groeit, te zien. De een-

voud, maar ook de snelheid en lage kosten van zo'n optisch onderzoek, hebben ervoor gezorgd dat oogheelkundige klinieken een groot aantal op optica gebaseerde beeldvormende methoden gebruiken. Naast verschillende vormen van fotografie, denk bijvoorbeeld aan autofluorescentiefotografie waarmee ziektespecifieke afbraakproducten in het netvlies zichtbaar worden, wordt bijvoorbeeld interferometrie gebruikt om afstanden in het oog te meten.

Ook in de zorg voor patiënten met oogkanker spelen deze optische technieken een belangrijke rol. De diagnose wordt grotendeels bepaald door optische karakteristieken van de afwijking, zoals zijn kleur, die met een fundusfoto (netvliesfoto) vastgelegd kan worden (figuur 1a). Bij het oogmelanoom, in Nederland de meest voorkomende soort oogkanker, komt ongeveer 75% van de patiënten in aanmerking voor een oogspa-

rende behandeling door middel van radiotherapie. Deze bestraling wordt gepland door de tumor te lokaliseren door middel van zijn schaduw. Met deze relatief eenvoudige technieken weten de oogartsen en radiotherapeuten al jaren een zeer effectieve behandeling te verwezenlijken met meer dan 95% tumorcontrole. De keerzijde is wel dat veel patiënten een flink deel van hun zicht verliezen door de behandeling. Ter illustratie: een derde van de patiënten die met protonen, een zeer nauwkeurige bestralingstechniek, bestraald wordt, verliest binnen vijf jaar het zicht van het bestraalde oog. Deze bijwerkingen komen deels door twee intrinsieke beperkingen van de optische beeldvorming:

1. Met licht kan men alleen vanaf de voorzijde in het oog kijken en dus alleen 'de voorzijde' van de tumor zien, waardoor veel diepte-informa-



- tie ontbreekt.
2. Door breking aan het hoornvlies en de lens zijn deze afbeeldingen vervormd, iets wat door de variabele kromming van deze oppervlakken per patiënt niet eenvoudig te corrigeren valt.

Hoewel deze optische beperkingen deels kunnen worden ondervangen met een echoscopische doorsnede van het oog, blijven er dusdanig grote onzekerheden over de plaats en vorm van de tumor, dat ruime veiligheidsmarges moeten worden gekozen bij de bestraling. Het gevolg is irreversibele schade aan het gezonde netvlies.

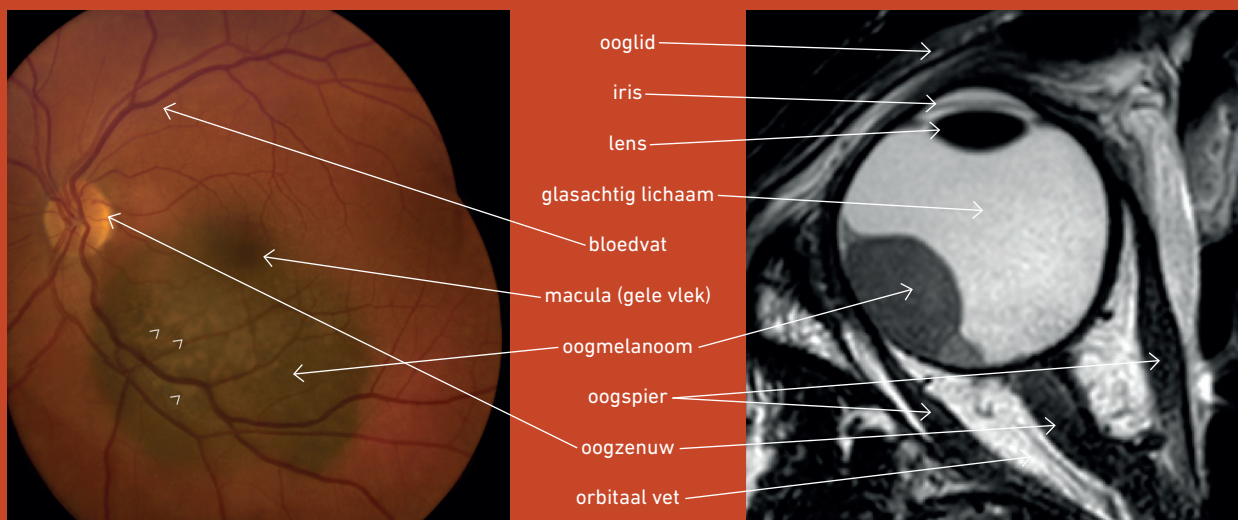
Het ontwikkelen van de oog-MRI

Vanuit dit perspectief zou oog-MRI een waardevolle en aanvullende beeldvormende techniek kunnen zijn, want MRI geeft wel een driedimensionale visualisatie van de tumor en omliggende weefsels (figuur 1b) [2]. Twee beperkingen van de MRI limiteerden tot voor kort de

toepassingen binnen de oogheelkunde. Allereerst is MRI zeer gevoelig voor beweging, iets wat bij een beweeglijk orgaan als het oog al snel resulteert in onbruikbare plaatjes vol met artefacten. Daarnaast zorgt het magnetische susceptibiliteitsverschil tussen lucht en weefsel voor een lokale verstoring van het magnetische veld, waardoor de plaatjes vervormd kunnen worden. Vanuit deze uitdagingen begon ik in 2012 binnen het C.J. Gorter MRI Centrum, in samenwerking met de afdeling oogheelkunde, aan de technische uitdaging om oog-MRI mogelijk te maken. Als experimenteel fysicus ging mijn aandacht in het begin vooral naar de technische kant van deze uitdaging. Zo ontwikkelden we een specifieke oogspoel, in essentie een eenvoudig LC-circuit, waarmee de radiogolven opgevangen worden [3]. Deze antenne verdubbelde voor het oog de signaal-ruisverhouding ten opzichte van de hoofdspoel die tot dan toe gebruikt werd. Hierdoor kon



Jan-Willem Beenakker begon in 2012 als postdoc bij het C.J. Gorter MRI Centrum van het LUMC na zijn promotie in de experimentele natuurkunde aan de UL. Nu is hij universitair hoofddocent binnen de afdelingen oogheelkunde, radiologie en radiotherapie van het LUMC, waar hij zich richt op MRI voor de behandeling van oogkanker.
J.W.M.Beenakker@lumc.nl



Figuur 1. Fundusfoto (a) en MRI-opname (b) van een oog met een oogmelanoom. a) Op de fundusfoto, die is gemaakt met zichtbaar licht, is een grote afwijking zichtbaar. De kleur (grijs/bruin, duidend op pigmentcellen) en oranje stippen (lipofuscine, pijltjes) zijn zeer specifieke kenmerken van een oogmelanoom. b) Op de MRI-opname zijn veel verschillende structuren te onderscheiden, zowel binnen als buiten het oog.

de scantijd worden gehalveerd met behoud van de beeldkwaliteit, wat een belangrijk ingrediënt is om de invloed van oogbewegingen te beperken. Vervolgens vergeleken we met behulp van een serie gezonde vrijwilligers verschillende manieren om het oog te scannen. Dit resulteerde in een protocol waarbij het aangedane oog afgedekt werd met een nat gaasje, om zo het bovengenoemde magnetische susceptibiliteitsverschil tussen het oog en de lucht te beperken. Daarnaast werd tijdens het maken van de MRI-scan de patiënt gevraagd om met het gezonde oog naar een vast punt, ook wel het fixatiedoel genoemd, te kijken. De scan werd vervolgens ook nog elke drie seconden kort gepauzeerd zodat de patiënt even kon knippen. Op deze manier werd het beeld stap voor stap – in ongeveer drie minuten totale scantijd – opgebouwd. Vanuit natuurkundig oogpunt hadden we hiermee alle problemen opgelost, wat we terugzagen in de haarscherpe plaatjes die we maakten in het kader van verschillende wetenschappelijke studies. Toen de eerste patiënten met een oogtumor werden doorverwezen voor deze nieuwe MRI-scan, merkten we dat het hierboven beschreven protocol met

knipperinstructies en bijbehorende acquisitiemethodiek vaak niet zo goed werkte als gehoopt. Voor ongeveer een derde van de patiënten had de imponerende MRI-omgeving – liggen in een tunnel met veel geluid – in combinatie met de stress van de recente diagnose, een dusdanige impact dat ze grote moeite hadden onze instructies goed op te volgen. Praktisch betekende dit dat we terug naar de tekentafel konden om een scanmethode te ontwikkelen die niet gebaseerd was op actieve coöperatie van de patiënt. Voor de evaluatie van deze nieuwe scanmethode gaf de samenwerking met een ervaren radiologe een bredere blik op het begrip beeldkwaliteit. Waar wij als fysici de scans voornamelijk evalueerden in meetbare termen van signaal-ruisverhouding of *point-spread-functie*, ging het voor haar vooral om hoe betrouwbaar de anatomische structuren en hun ruimtelijke posities onderscheiden en vastgesteld konden worden. Het maakte voor haar bijvoorbeeld minder uit als er bewegingsartefacten in het beeld waren, zolang ze maar betrouwbaar de ruimtelijke positie en de grenzen van de tumor kon afbakenen (figuur 2a). Door gezamenlijk de verschillende scanmanieren te evalueren, zagen

we dat oogbewegingen bij sommige scans weliswaar een significante vermindering van de ‘fysische’ maten voor beeldkwaliteit gaven, maar dat dit niet noodzakelijk de radiologische evaluatie belemmerde. Tegelijkertijd bemerkte de radiologe dat de ‘radiologisch’ mooiste plaatjes niet altijd gebruikt konden worden voor een betrouwbare driedimensionale evaluatie van de tumoromvang (figuur 2b). Door onze vakspecifieke kennis te combineren kwamen we uiteindelijk op een scanprotocol met deels meer ‘fysische’ scans, voor bijvoorbeeld de geometrische evaluatie van de tumoromvang (figuur 2c), en deels meer ‘radiologische’ scans om nauwkeurig te kunnen bepalen of de tumor in omliggende structuren, zoals de oogzenuw, gegroeid is.

Klinische impact leidt tot nieuwe vragen

De eerste klinische evaluatie van de oog-MRI bevestigde meteen de relevantie van deze nieuwe techniek. Van de tien patiënten die aan deze studie deelnamen, zorgde de nieuwe informatie van de MRI ervoor dat twee van hen in aanmerking kwamen voor een oogsparende behandeling en dus hun oog konden behou-

den [3]. De conventionele echo bleek de tumor namelijk enigszins scheef door te snijden, waardoor de omvang overschat werd. Deze enorme impact zorgde niet alleen voor een groeiende vraag aan MRI-scans van het oog, maar resulteerde ook in een flink aantal nieuwe wetenschappelijke vragen, de meeste met een flinke fysieke component.

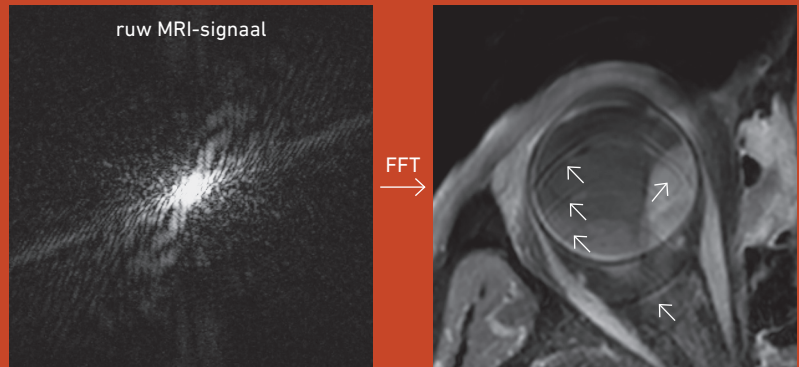
Zo kunnen oogtumoren een van patiënt tot patiënt verschillende hoeveelheid paramagnetisch melanine bevatten. Moet dit als variabele mee worden genomen bij kwantitatieve MRI-analyses voor het bepalen van de tumordoorbloeding? En ook belangrijk: de MRI-scans worden in liggende positie gemaakt, terwijl de bestraling in zittende houding is. Welke impact heeft dit verschil in zwaartekrachtrichting op de oog- en tumorvorm? Een andere factor zijn de kleine markers van tantaal die voorafgaand aan de bestraling op het oog worden gehecht. Leidt dit metaal tot een vervorming van de MRI-opnamen?

MRI-gebaseerde radiotherapieplanning

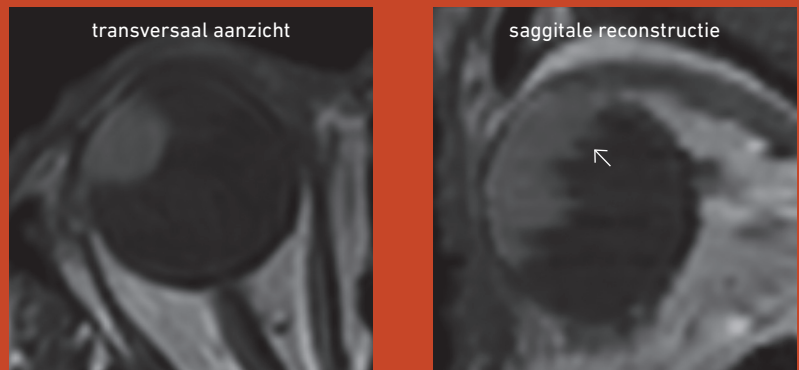
Toen in januari 2020 de eerste oogkankerpatiënt in het Holland Protonen Therapie Centrum werd bestraald, kwamen de toepassingen van oog-MRI in een stroomversnelling. Protonenbestraling is onder andere voor de wat grotere oogtumoren de beste behandeling, die tot dan toe alleen in het buitenland beschikbaar was.

Als voorbereiding op de protonenbestraling van het oog wordt tijdens een operatie de tumor gelokaliseerd door een lichtbron voor de pupil te plaatsen (figuur 3a). Op de rand van de schaduw die de tumor op de buitenkant van het oog werpt, worden vervolgens een viertal kleine tantaalmarkers gehecht (figuur 3b). Op basis van onder andere deze markers wordt een geometrisch model van het oog en de tumor gemaakt (figuur 3c). Door gebrek aan radiologische beeldvorming resulteerde dit in een model, dat nauwelijks op de patiëntspecifieke anatomie gebaseerd was.

a)



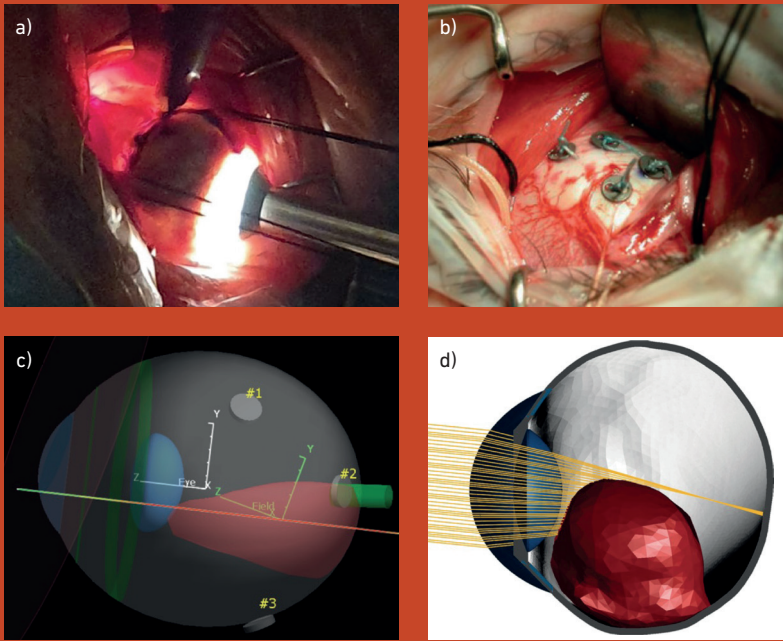
b) opeenvolgende 2D-opnames



c) volumetrische 3D-opname



Figuur 2. a) Het ruwe MRI-sig-naal beschrijft de reciproke van de onderliggende anatomie. Een kleine verstoring van het MRI-sig-naal, zoals een oogknipper, resulteert door de fouriertransformatie in artefacten over het gehele beeld (pijltjes). In dit geval zijn deze *ghosts* echter duidelijk af te grenzen en vormen zo maar een beperkte belemmering voor de diagnostiek. b) Door opeenvolgende tweedimensionale opnames te combineren, in dit geval in het transversale vlak, kan een driedimensionaal beeld gereconstrueerd worden. Beweging tussen deze individuele opnames resulteert echter in discontinuïteiten (rechts, pijltje), wat betrouwbare afgrenzing van de tumor belemmert. c) Door het hele driedimensionale volume in zijn geheel te meten kunnen deze discontinuïteiten worden voorkomen.



Figuur 3. a) De locatie en omvang van een oogtumor kan peroperatief (tijdens de operatie) zichtbaar gemaakt worden door een lichtbron voor het oog te plaatsen. b) Op de rand van de schaduw van de tumor worden vervolgens kleine markers geplaatst, die de basis vormen voor een geometrisch oogmodel (c). d) Optische ray-tracing-simulaties laten echter zien dat de omvang van de tumor (rood) hiermee overschat wordt, doordat deze een slagschaduw op de oogwand werpt [4,5].

OOGBEWEGINGEN TIJDEN EEN MRI-SCAN

Tijdens een MRI-scan wordt een lichte spatiele gradiënt in het magneetveld van de MRI aangebracht [1]. Hierdoor wordt de Larmorfrequentie van de waterstofspins, en dus de frequentie van het MRI-signaal, positieafhankelijk. Door de sterkte en richting van deze gradiënt over de tijd te variëren, wordt de reciproke ruimte gesampled. Door een fouriertransformatie wordt dit signaal omgezet naar een reële afbeelding van de te onderzoeken anatomie (figuur 2a). Doordat het gemeten MRI-signaal correspondeert met een frequentie in de MRI-afbeelding, geeft een tijdelijke verstoring van de acquisitie, bijvoorbeeld door een oogknipper, artefacten over het gehele beeld (figuur 2a, pijltjes). Deze manier van de positiecodering kan op veel manieren als functie van tijd worden uitgevoerd, wat een grote invloed heeft op hoe bewegingsartefacten terugkomen in het uiteindelijke beeld. Zo kan een volume worden afgebeeld door sequentieel tweedimensionale doorsnedes te meten en deze vervolgens te combineren (figuur 2b). Deze acquisitiemethode geeft op zich de scherpste doorsnedes, wat verklaard kan worden doordat het maken van één enkele doorsnede slechts enkele seconden duurt en dus weinig oogbewegingen bevat. Wanneer deze individuele doorsnedes echter gecombineerd worden tot een driedimensionaal volume, resulteren oogbewegingen tot discontinuïteiten tussen de opnames, wat accurate metingen belemmert. Een andere acquisitiestrategie is om het driedimensionale volume in zijn geheel te meten (figuur 2c). Hierbij wordt er ook een (variabele) spatiele gradiënt in de doorsnederichting aangebracht, die ook weer met een fouriertransformatie omgezet wordt naar beeldinformatie in het spatiele domein. In tegenstelling tot de hierboven beschreven tweedimensionale techniek, wordt bij dit type scan het gehele volume gedurende enkele minuten gemeten. Hierdoor zijn de individuele doorsnedes vaak wat minder scherp doordat de opname altijd wel enkele oogbewegingen bevat. Doordat het centrum van de reciproke ruimte, die de belangrijkste (lage) beeldfrequenties coderen, echter binnen enkele seconden worden gemeten, is deze scan veel minder gevoelig voor oogbewegingen en kan daardoor wel gebruikt worden voor accurate ruimtelijke metingen in verschillende richtingen.

Als LUMC waren wij wereldwijd het eerste centrum dat voor deze patiënten standaard ook een MRI maakte, om zo de behandelplanning meer in overeenstemming met de daadwerkelijke anatomie te laten zijn. De eerste evaluatie liet zien dat deze MRI bij 20 van de 23 patiënten een betrouwbaardere planning mogelijk maakte [4]. Zo bleek bij zes patiënten een aan de voorkant van het oog gelegen tumor een slagschaduw te geven, die als tumor geïnterpreteerd was (figuur 3d). Mede door deze studie zijn deze MRI-technieken eerst door Philips en later ook door andere MRI-fabrikanten overgenomen, waardoor patiënten er nu wereldwijd baat van hebben. Deze ontwikkelingen hebben een compleet nieuw medisch-fysisch onderzoeksgebied geopend op de grens van radiotherapie, oogheelkunde en radiologie. Zo werkt onze onderzoeksgroep niet alleen aan een volledig MRI-gestuurde behandelplanning van oogtumoren, maar onderzoeken wij ook verschillende manieren om zonder de taaalmarkers te kunnen behandelen. Dit zou de patiënt een invasieve operatie schelen, maar dit gaat wel ten koste van de huidige zeer robuuste manier van tumordefinitie. Dit levert veel nieuwe vragen op, zoals hoe beperken we de onzekerheden van alle metingen in de behandeling als we de markers niet meer als gemeenschappelijk referentiepunt hebben? Of, hoe verifiëren we dat de oogstand tijdens de MRI hetzelfde is als tijdens de behandeling? Mogelijk komen bij deze inspanningen de conventionele optische beeldvormingsmethoden toch weer om de hoek kijken.

REFERENTIES

- 1 G. Martinez, Introduction to MRI Physics, *Preclinical MRI, Methods in Molecular Biology* 1718, 3-19 (2018).
- 2 M. Jaarsma-Coes et al., *Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Care for Uveal Melanoma Patients*, *Cancers* 30, 2995 (2023).
- 3 J. Beenakker et al., *Clinical evaluation of ultra-high-field MRI for three-dimensional visualisation of tumour size in uveal melanoma patients, with direct relevance to treatment planning*, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 29, 571-577 (2016).
- 4 M. Jaarsma-Coes et al., *Comparison of Magnetic Resonance Imaging-Based and Conventional Measurements for Proton Beam Therapy of Uveal Melanoma*, *Ophthalmology Retina* 7, 178-188 (2023).
- 5 github.com/MREYE-LUMC/ZOSP.Y.