

De mogelijkheid tot het afbeelden van het menselijk lichaam begon in 1895, met de uitvinding van röntgenstraling door de Duitse Fysica professor Wilhelm Conrad Roentgen. Het viel hem op dat de onzichtbare stralen gemakkelijker door bepaalde weefsels penetreerden (bijvoorbeeld huid of spier) dan door andere (bijvoorbeeld bot of metaal). Bijna twee weken na zijn eerste ontdekking maakte hij de eerste röntgenfoto van de hand van zijn vrouw. Sinds 1895 is er ontzettend veel veranderd. Vandaag de dag worden CT scanners gebruikt, die gebruik maken van dezelfde röntgenstraling, die 4 'doorsnedes' van het lichaam kunnen maken in 350 milliseconden en deze data kunnen reconstrueren in minder dan een seconde.

MRI (Magnetic Resonance Imaging) ontwikkelde zich in de 70-er jaren van de vorige eeuw. MRI maakt gebruik van de eigenschappen van waterstofkernen. Deze kernen kunnen, onder invloed van electromagnetische straling (radiogolven) omklappen, waarna de 'aangeslagen' kern na enige tijd weer terug valt in zijn grondtoestand. Tijdens dit proces komt een radiosignaal vrij. Dit wordt gemeten door antennes (coils). Door de parameters van de uitgezonden radiogolven te veranderen, kunnen verschillende contrasten tussen de weefsels ontstaan, gebaseerd op de relaxatie eigenschappen van de waterstofkernen in die weefsels. Weefsels met weinig waterstofatomen (bijvoorbeeld bot) worden donker, terwijl weefsels met veel waterstofatomen (bijvoorbeeld vetweefsel) veel lichter worden. Geavanceerde computersystemen verwerken deze data vervolgens tot een 3 dimensionaal beeld waarbij gedetailleerde beelden van het lichaam kunnen worden opgebouwd.

Voordelen van MRI ten opzichte van bijvoorbeeld CT zijn het ontbreken van ioniserende straling (met bijbehorende schadelijke effecten), betere contrastresolutie in 'weke delen' zoals huid-, vet- en spierweefsel en de mogelijkheid te scannen en reconstrueren in verschillende 'richtingen' (bijvoorbeeld van boven naar beneden, van links naar rechts etc). MRI technieken ontwikkelen zich erg snel. In de jaren 80 en 90 kwamen MRI scanners op de markt met een sterkte van 1.5 Tesla. Tegenwoordig zijn er MRI scanners met een sterkte van 7.0 Tesla beschikbaar voor zowel onderzoek als klinisch gebruik. Ter vergelijking, het magnetisch veld van de aarde is 0.00005 Tesla. Dus een 7 Tesla magneet heeft een veldsterkte die 140.000 keer groter is dan die van de aarde. Binnen de KNO (keel, neus en oor) heekunde praktijk ondervinden we dagelijks vele klinische problemen. Ten eerste is het stellen van de juiste diagnose en de mate van uitbreiding van de ziekte cruciaal. Pas dan kan, samen met de patiënt, gekozen worden voor de 'beste' behandeling, op grond van de effectiviteit van de behandeling, voorkeuren van de patiënt, leeftijd en bijkomende gezondheidsaspecten van de patiënt. Voor het stellen van de juiste diagnose vullen het lichamelijke onderzoek en aanvullende

beeldvorming elkaar vaak aan. Dit proefschrift richt zich op de klinische waarde van diagnostische beeldvorming, met name MRI voor het afbeelden van verschillende anatomische gebieden binnen de KNO. De eerste helft van dit proefschrift richt zich op de anatomie van het binnenoor en een goedaardige afwijking (cholesteatoom) van het middenoor. De tweede helft richt zich op kwaadaardige afwijkingen, namelijk kleine stembandtumoren en halskliermetastasen (uitzaaiingen in de hals) ten gevolge van hoofd hals kanker.

Benigne (goedaardige) KNO aandoeningen

Een van de goedaardige KNO aandoeningen is het cholesteatoom. Dit is een cyste bestaande uit huidcellen en keratine, die zich bevindt in het middenoor, de ruimte achter het trommelvlies waar o.a. de gehoorbeentjes zich bevinden. De cyste ontstaat meestal ten gevolge van een intrekking van het trommelvlies. Als een cholesteatoom niet tijdig chirurgisch verwijderd wordt kan deze schade aanrichten aan o.a. de gehoorbeentjes. Er bestaan verschillende chirurgische mogelijkheden om een cholesteatoom te opereren, de zogenaamde 'canal wall up' (CWU) procedure, waarbij de achterwand van de gehoorgang intact blijft, of de 'canal wall down' (CWD) procedure, waarbij de achterwand van de gehoorgang wordt weggeboord. Vaak is een tweede (een zogenaamde 'second look') operatie nodig, omdat een rest van het cholesteatoom achterblijft of weer terugkomt. Ook kan een tweede operatie tot doel hebben het gehoor te revalideren, bijvoorbeeld door het herstellen van de gehoorbeentjes als deze tijdens een eerste operatie onderbroken is. De laatste tijd wordt een verschuiving gezien naar een eenmalige operatie, waarbij het cholesteatoom verwijderd wordt en het rotsbeen (mastoid) geoblitereerd wordt. Dit zou de kans op terugkeer van het cholesteatoom verkleinen en zou de noodzaak voor een tweede operatie kunnen voorkomen. Hiervoor is een betrouwbaar diagnostisch middel voor het al dan niet aantonen van een recidief cholesteatoom erg belangrijk. **Hoofdstuk 2** beschrijft een systematische literatuurstudie naar de diagnostische waarde van een zogenaamde non-echo planar (non-EPI) diffusie gewogen MRI scan (DW MRI) voor de detectie van primaire (nog niet geopereerde) en postoperatieve cholesteatomen (na CWU chirurgie) bij volwassenen. Van de 779 gevonden artikelen werden 23 artikelen beoordeeld op relevantie en validiteit. Zeven artikelen voldeden aan onze criteria voor het postoperatieve cholesteatoom. Vier studies werden aanvullend geïnccludeerd voor subgroep analyse voor het primaire cholesteatoom. Sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor de gehele groep waren respectievelijk 43-92%, 58-100%, 50%-100% en 64%-100%. Resultaten van de subgroepenanalyse van alleen het primair

cholesteatoom waren respectievelijk 83%-100%, 50%-100%, 85%-100%, en 50%-100%. Voor het postoperatief cholesteatoom alleen respectievelijk 80%-82%, 90%-100%, 96%-100% en 64%-85%. Klinisch toegevoegde waarde voor primair en postoperatief cholesteatoom was hetzelfde met een hoge voorspellende waarde van DW MRI. We zouden daarom het gebruik van non-EPI DWI aanraden in postoperatieve gevallen en bij twijfel over de juiste diagnose in een selecte groep patiënten met een primair cholesteatoom.

In de cochlea (het slakkenhuis/gehoororgaan) wordt een geluidsgolf omgezet in een electrochemische stimulus, die via de gehoorzenuw zijn weg vindt naar de hersenstam. Pathologie van dit hele traject kan resulteren in sensorineuraal gehoorverlies (SNHL). Het afbeelden van de cochlea in meer anatomisch detail heeft zijn voordelen voor het stellen van de juiste diagnose, lokaliseren van de pathologie en het plannen van een chirurgische ingreep (bijvoorbeeld cochleaire implantatie). Met name het verkrijgen van normatieve metingen van de gezonde en pathologische cochlea kan helpen bij patiënten die in aanmerking komen voor een cochleair implantaat. Een andere toepassing van MRI voor het binnenoor is het afbeelden van endolymfatische hydrops (EH). De implementatie van 7.0 Tesla (7T) MRI voor klinisch gebruik heeft de potentie om de spatiële resolutie nog verder te verhogen dan op 1.5 Tesla of 3 Tesla. Hierdoor zouden we mogelijk de membraneuze structuren van het binnenoor beter kunnen afbeelden. Het is echter technisch lastig om het binnenoor af te beelden op 7T. De signaal-ruis verhouding neemt lineair toe met het verhogen van de veldsterkte. Maar de nabijgelegen liquor (ruggenmergsvocht) en bot kan leiden tot susceptibiliteitsartefacten en signaalverlies op de overgang van het binnenoor met de omgevende structuren. In **hoofdstuk 3** hebben we zowel een menselijk kadaverhoofd (ex vivo) als 2 vrijwilligers (in vivo) gescand op 7 Tesla MRI.

Het eerste doel was om te scannen op een zo hoog mogelijke resolutie, onafhankelijk van scan tijd. Het tweede doel was om de scantijd te reduceren. De laatste stap was het ontwikkelen van een scan protocol die toepasbaar is in de medische praktijk. Zowel ex vivo als in vivo konden de grotere structuren zoals de basale winding van de cochlea, het vestibulum en de semicirculaire kanalen goed worden afgebeeld. De zenuwen werden beter afgebeeld in de vrijwilligers. Het interscalaire septum was zichtbaar op alleen afbeeldingen. Bij een langere scanduur ex vivo konden de scala tympani en de scala vestibuli in meer detail worden weergegeven. De scala media was niet zichtbaar, ook niet bij maximale resolutie ex vivo.

In **hoofdstuk 4** hebben we 3 gezonde vrijwilligers gescand met zowel het nieuwe klinische protocol op 7 Tesla MRI als met het routine ziekenhuis protocol op 3 Tesla

MRI. Op 7 Tesla MRI is aan de kant van het te scannen binnenoor een diëlectrische vulling ('pad') tegen het hoofd gelegd om het beeld te optimaliseren. Daardoor verdubbelde de scantijd tot in totaal 15 minuten op 7 Tesla. De zichtbaarheid van 10 anatomische onderdelen van het binnenoor werden vervolgens gescoord op een 4-punts schaal door twee onafhankelijke radiologen. Het interscalaire septum, de macula van de utriculus en de zenuwbundels in de meatus acousticus internus werden duidelijker afgebeeld op 7 Tesla MRI. Hoewel het een uitdaging blijft om beeldartefacten te voorkomen, met name op 7 Tesla MRI, konden alle structuren die op 3 Tesla werden gezien, ook op 7 Tesla gezien. De beeldkwaliteit van enkele structuren was superieur op 7 Tesla tov 3 Tesla. Verdere verbetering van beeldkwaliteit zou bereikt kunnen worden door het ontwikkelen van specifieke oppervlakte spoelen en door technische verbeteringen in 'B1 shimming' en specifieke radiofrequente pulssequenties.

Maligne (kwaadaardige) KNO aandoeningen

In de tweede helft van dit proefschrift richten we ons op kwaadaardige KNO aandoeningen. Een larynxcarcinoom (kanker van de stembanden) ontstaat doorgaans vanuit het slijmvliesoppervlak. Het kan daarom gemakkelijk in beeld worden gebracht door middel van directe laryngoscopie (inspectie van de larynx met een flexibele of starre camera). De diagnose wordt bevestigd door middel van een endoscopisch biopsie (weefselafname). De diepte uitbreiding van de tumor in de stemband zelf of in de omliggende weefsels kan alleen niet echt betrouwbaar worden geïnventariseerd. Het vaststellen van de tumoruitbreiding, ook in de diepte van de weefsels is echter van groot belang voor zowel de stadiëring van de tumor, het kiezen van een behandeling (laserresectie of bestraling van de tumor) en systematische vergelijking van data. In **hoofdstuk 5** onderzochten we de diagnostische waarde van MRI bij de stadiering van kleine (tumorstadium 1 en 2) larynxcarcinomen. We evalueerden systematisch de tot nu toe gepubliceerde data in een review. 7 van de 938 gevonden studies werden geïncludeerd. In deze studies werden in totaal 64 patiënten beschreven die voldeden aan onze inclusiecriteria. MRI overstadieerde 6% en onderstadieerde 13% van de klinische T1 en T2 tumoren. De gevonden data zijn echter erg heterogeen, erg beperkt en met name gebaseerd op een subanalyse van een klein aantal patiënten. De gebruikte MRI protocollen in de gepubliceerde studies zijn met name ontwikkeld voor de grotere (T2 t/m T4b) tumoren van de larynx en lijken suboptimaal voor kleine stembandtumoren. De waarde van MRI voor het inschatten van subtiele diepte invasie van de tumor in de stemband zelf of uitbreiding van de tumor naar anatomische subregio's binnen de larynx (oa laryngeale ventrikel, voorste commissuur etc) kon niet worden vastgesteld. Er zijn meer studies nodig om de waarde van MRI voor kleine stembandtumoren te onderzoeken.

In **hoofdstuk 6** hebben we een dergelijke ontbrekende studie opgezet. Het betrof een klinische prospectieve haalbaarheidsstudie naar de waarde van 3 Tesla en 7 Tesla MRI voor klinische T1 (tumor grootte 1, het kleinst van alle stadia) kanker van de stemband. 20 patiënten ondergingen routinematige klinische diagnostiek bestaande uit flexibele larynoscopie (met stroboscopie) en CT van de larynx. Daarnaast werd een 3 Tesla MRI, speciaal ontwikkeld voor kleine larynxtumoren en een 7 Tesla MRI scan gemaakt. Patiënten werden gescand in een zogenaamd masker (wat beweging tijdens scannen tegen gaat). De beelden werden beoordeeld en gescoord door drie onafhankelijke beoordelaars op technische beeldkwaliteit en zichtbaarheid van de tumor. Na aanvullend onderzoek werd een routine starre microlaryngoscopie onder algehele narcose verricht met het opmeten van de tumor en het nemen van foto's. Slechts 2 van de 7 (29%) 7 Tesla MRI scans hadden een matige tot goede technische beeldkwaliteit. Na exclusie van 3 patiënten met slechts milde tot matige dysplasie (geen kanker) ten tijde van de MRI scan waren 13 van de 17 (76%) 3 Tesla MRI's van voldoende technische beeldkwaliteit. De tumor was voldoende zichtbaar in 8 van de 13 (62%) patiënten met een invasief plaveiselcelcarcinoom (kanker). Na exclusie van 4 MRI scans met bewegingsartefacten kon op 8 van de 9 (89%) patiënten met een plaveiselcelcarcinoom de tumor adequaat worden gezien. Bij patiënten met een carcinoma in situ (beginnende kanker) was dit slechts bij 1 op 4 (25%) van de scans het geval. Concluderend was 7 Tesla niet 'feasible'/klinisch haalbaar. 3 Tesla MRI kan wel 'feasible' zijn bij selectie van de juiste patiëntengroep, namelijk exclusie van patiënten met claustrofobie en inclusie van patiënten met een bewezen invasief plaveiselcelcarcinoom (en niet met een carcinoma in situ).

Verdere verbetering van de beeldkwaliteit van MRI is nog te verwachten.

In **hoofdstuk 7** richten we ons op een andere modaliteit van de medische beeldvorming, namelijk de 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-positron emissie tomography(PET)/computed tomography (CT). FDG-PET/CT heeft verschillende toepassingen binnen de hoofd hals kanker. FDG-PET/CT is vooralsnog geen routine onderzoek bij de diagnostiek van een primair hoofd hals carcinoom, hoewel het wel wordt gebruikt bij patiënten met oa een verhoogd risico op afstandsmetastasen (in oa longen of botten). Bij patiënten die primair bestraald worden en die geen indicatie hebben voor een halsklierdissectie (het verwijderen van de lymfeklieren in de hals) kan de uitslag van een FDG-PET/CT niet worden bevestigd dmv histopathologisch onderzoek. Bij deze patiënten kan een lymfeklier op FDG-PET verdacht zijn voor een metastase, terwijl dit op de CT niet het geval is, of andersom. In deze gevallen moet er een compromis gesloten worden tussen het risico op overbehandeling (hogere dosis radiotherapie) en het risico op onderbehandeling met daarbij een grotere kans op regionaal recidief

(in de halsklieren zelf) of op afstand met als gevolg een evident slechtere prognose. Het gebruik van Intensiteits Gemoduleerde Radiotherapie (IMRT), een bestralingstechniek met het voordeel dat omliggende weefsels beter gespaard kunnen worden, kan wel leiden tot recidieven aan de rand van het bestralingsveld indien de aangedane klieren niet de juiste dosis ontvangen. We hebben een retrospectieve studie gedaan met inclusie van 283 patiënten met hoofd hals kanker die primair bestraald zijn tussen 2002 en 2010. Hierbij onderzochten we wat de invloed was van FDG-PET/CT versus CT alleen op de bestralingsdosis van de halsklieren en evalueerden de klinische lange termijn resultaten. Ook werden de lokaties van regionale recidieven (nieuwe uitzaaiingen in de halsklieren) vergeleken met de bestralingsdosis op het desbetreffende gebied. Bij 92 patiënten was er sprake van discordantie tussen de resultaten van de FDG-PET en de CT. Bij 33% veranderde de stadiering van de halsklieren ten gevolge van FDG-PET. Bij 24% leidde de resultaten van FDG-PET ook tot een verandering van de bestralingsdosis, waarbij 18% een hogere bestralingsdosis kreeg en 6% een lagere bestralingsdosis kreeg. In 8 van deze 92 patiënten trad een regionaal recidief op in de halsklieren. Slechts twee patiënten had een recidief in een 'discordante klier' (waarbij FDG-PET uitslag en CT uitslag niet gelijk waren). Beide patiënten hadden een hoge bestralingsdosis op deze klieren gekregen. De goede klinische lange termijn resultaten van het beleid, gebaseerd op informatie van zowel FDG-PET als CT, ondersteunen de toegevoegde waarde van FDG-PET/CT vergeleken met CT alleen voor het bepalen van de bestralingsdosis op de halsklieren.