



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Aspects of photodetection in cervical and ovarian neoplasia

Aalders, M.C.G.

**Publication date**  
2001

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Aalders, M. C. G. (2001). *Aspects of photodetection in cervical and ovarian neoplasia*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## **Samenvatting en conclusies**

Het doel van de in dit proefschrift beschreven studies is het vaststellen van de bruikbaarheid van fluorescentie diagnostiek voor de detectie van uitzaaiingen van ovarium tumor in de buikholte en voor de detectie en gradering van neoplastische gebieden van de cervix.

Het verloop van de studie werd grotendeels bepaald door de resultaten van de toxiciteitsstudie die wordt beschreven in hoofdstuk 3. In deze studie hebben we de schade aan de organen in de buikholte van ratten bepaald na systemische toediening van 5-aminolevulinezuur (ALA) en belichting van 2 uur met een normale lamp zoals wordt gebruikt in de operatiekamer. Behalve de eigenschap te fluoresceren na belichting met blauw licht is de door ALA geïnduceerde protoporfyrine IX (PpIX) ook een krachtige fotosensitizer. De weefsel schade die we vonden tijdens de eerste experimenten was meer dan verwacht en we hebben de studie dan ook uitgebreid met langere tijden tussen toedienen van ALA en de belichting. Met deze studie hebben we combinaties van maximaal toelaatbare ALA doses en verschillende tijdsintervallen tussen toedienen van ALA en de procedure vastgesteld. Ondanks de onverwacht ernstige fototoxische effecten is er in de literatuur nooit melding gemaakt van fototoxiciteit bij klinische studies. Dit kan komen door de grotere massa en dikkere wand van menselijke organen of doordat er niet specifiek naar gekeken wordt.

De volgende parameter die moet worden geoptimaliseerd is de tijd tussen toedienen van ALA en de diagnostische procedure. Deze optimale tijd wordt bepaald door de concentratieverschillen van PpIX in neoplastisch versus normaal weefsel die het fluorescentie contrast bepaald in de verschillende weefsel typen. We hebben een studie gedaan op ratten met tumoren in de buikholte (hoofdstuk 4). We hebben 3 verschillende ALA doses tussen 5 en 100 mg/kg gebruikt. Het optimale tijdsinterval na toedienen van de hogere ALA doses (25 en 100 mg/kg) bleek in het fototoxische dosis/tijd gebied te liggen. Een dosis van 5 mg/kg bleek genoeg om goede tumor/ normaal fluorescentie ratios te induceren. Het risico op weefsel schade is minimaal bij deze lage doses.

De farmacokinetiek curves van hoofdstuk 4 wilden we gebruiken om tijdsconstanten voor de opbouw en afbraak van PpIX in verschillende weefselsoorten te bepalen. Het bleek niet mogelijk om conventionele eerste orde mathematische modellen nauwkeurig te fitten aan de experimentele data. Omdat de omzetting van ALA naar PpIX een enzymatische reactie is, leek het gebruik van dosis afhankelijke enzyme (Michaelis-Menten) reactie snelheden logisch. In hoofdstuk 5 hebben we in een mathematisch 3-compartmenten

model verschillende combinaties van eerste orde reactie snelheden en MM reactie snelheden getest en gekeken of dat een verbetering zou opleveren voor de nauwkeurigheid waarmee een experimentele curve beschreven kan worden. Het toepassen van MM reactie snelheden verbeterde de fit en maakte extrapolatie naar andere ALA doses mogelijk. Deze bevinding zou tot een vermindering van farmacokinetisch (dier) experimenteel werk kunnen leiden.

De volgende (logische) stap zou de klinische evaluatie van fluorescentie diagnostiek met ALA in patiënten zijn maar behalve de tijd die de toxiciteits studie in beslag nam zorgden de resultaten ook voor bezorgdheid bij de medisch ethische commissie. Goedkeuren van het protocol was niet meer mogelijk binnen het tijdsbestek van dit onderzoek.

Een nieuwe aanpak werd gevonden door gebruik te maken van het feit dat de groei van uitzaaiingen direct gerelateerd is aan neovasculisatie. Deze nieuw gevormde vaten hebben een hoge permeabiliteit voor grote moleculen en een chaotischer vaatpatroon met hogere densiteit. Deze eigenschappen leidden tot het idee om fluoresceïne angiografie te gebruiken voor de detectie van uitzaaiingen van ovarium tumor in de buikholte. Hoofdstuk 6 beschrijft een klinische haalbaarheidsstudie. De protocollen voor deze studie werden snel goedgekeurd door de uitgebreide klinische ervaring met fluoresceïne angiografie in de oogheelkunde. De patiënten kregen natrium fluoresceïne tijdens een standaard 'debulking' of 'second look' procedure. De buikholte werd hierna geïnspecteerd met normaal wit licht en daarna met blauw licht voor excitatie van de fluoresceïne. De techniek bleek te helpen bij het opsporen van verdachte gebieden maar was te weinig specifiek om als een 'stand alone' diagnostische procedure gezien te worden.

Het tweede gedeelte van het proefschrift gaat over het gebruik van fluorescentie diagnostiek voor het lokaliseren en graderen van intraepitheliale neoplasie van de cervix (CIN).

In hoofdstuk 7 wordt een 'Dubbele Ratio' (DR) fluorescentie afbeeldingssysteem beschreven. Met dit systeem is het mogelijk concentraties van de fluorescerende stof in het weefsel te meten zonder dat deze metingen beïnvloed worden door optische eigenschappen van het weefsel, geometrie factoren en variaties in het excitatielicht. De geldigheid van de theorie achter de DR wordt gevalideerd door de diverse experimenten die worden beschreven in dit hoofdstuk.

De bruikbaarheid van het 'DR fluorescentie afbeeldingssysteem' voor het lokaliseren en graderen van CIN is onderzocht in een studie die is beschreven in hoofdstuk 8. De DR waarde die is gemeten op de plek waar ook een biopsie is genomen correleert statistisch significant met de histopathologisch bepaalde fase van de ziekte. Het lijkt mogelijk te zijn om CIN non-invasief te lokaliseren en graderen met de DR techniek.

De resultaten van hoofdstuk 8 zijn wiskundig geanalyseerd in hoofdstuk 9. We hebben Monte Carlo simulaties gedaan waarbij we geometrieën hebben gedefinieerd van 2 lagen met in de bovenste laag een tumor. Met deze berekeningen probeerden we het verband tussen DR waarde, laagdikte en CIN graad te begrijpen. We hebben de optische eigenschappen voor het excitatie licht en de dikte van de tumor gevarieerd. Een relatie tussen DR waarde, laagdikte en CIN graad werd gevonden

### **Algemene conclusie**

De resultaten van de experimenten die gedaan zijn voor de evaluatie van het gebruik van fluorescentie diagnostiek voor het lokaliseren en graderen van CIN rechtvaardigen de doorontwikkeling van de techniek en het opzetten van een grote patiëntenstudie. Een verrassende uitkomst is de mogelijkheid om DR te gebruiken voor het bepalen van de dikte van de CIN laag. Een combinatie van een conventionele colposcoop en een DR systeem maakt het misschien mogelijk om de graad van CIN te bepalen zonder biopsies te nemen.

De evaluatie van het gebruik van fluorescentie diagnostiek voor de detectie van uitzaaiingen van ovarium tumor in de buikholte moet worden voortgezet in een kleine verkennende klinische studie. Het gebruik van fluoresceïne voor dit doel was niet de beste keuze en het gebruik van ALA voor dit doel is slechts geëvalueerd in een diermodel. De resultaten van de klinische studie moet worden afgewacht voordat de vraag kan worden beantwoord of de techniek een klinische waarde heeft.