

Toepassing van fluorescentie bij de diagnose van de actinische keratose en het plaveiselcelcarcinoom van de huid

Gepubliceerd: 03-03-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Doel van het onderzoek is om na te gaan of met behulp van fluorescentie diagnostiek non-invasief actinische keratosen kunnen worden onderscheiden van plaveiselcelcarcinomen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FDAP bij actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom van de huid

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

solaire keratosen, spinalioom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: financiering die gegenereerd is uit eerder klinisch trial onderzoek wordt hiervoor gebruikt

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: actinische keratosis, fluorescentie diagnose, plaveiselcel carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in mate van fluorescentie tussen actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom

Secundaire uitkomstmaten

Het verschil in dikte van het stratum corneum tussen de verschillende aandoeningen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eerder werd door ons de potentiële waarde van fluorescentie diagnostiek (FDAP) als een non-invasieve diagnostische procedure onderzocht om te kijken of we onderscheid kunnen maken tussen verschillende KIN-stadia bij actinische keratosen. In dit onderzoek werd FDAP uitgevoerd in patiënten met field-cancerization na keratolytische voorbehandeling. Vervolgens werden er bipten genomen van verschillende laesies. Op deze bipten werd (immuno)histochemie verricht voor nadere histopathologische classificatie, door middel van de KIN- evenals de conventionele classificatie, het bepalen van de Ki67 expressie en de dikte van het stratum corneum.

Hoewel KIN III laesies neigden naar een verhoogde laesionale:non-laesionale fluorescentie ratio vergeleken met KIN I/II laesies, werden er geen significante verschillen in de macroscopische fluorescentie ratio's gevonden tussen de verschillende KIN-stadia. Zes laesies welke werden geclassificeerd als verruceuze hyperkeratosen hadden een significant lagere fluorescentie ratio, zo meestal rond de 1, vergeleken met normale huid, KIN I, KIN III en miSCC laesies. De drie gebiopteerde SCC's hadden een significant hogere fluorescentie ratio vergeleken met de KIN II laesies en verruceuze hyperkeratosen. Analyse van de proliferatie activiteit door middel van positiviteit voor Ki67-antigen toonde ook geen significante verschillen in de fluorescentie ratio's binnen de drie niveaus van Ki67 expressie, wat niet vreemd is omdat Ki67 expressie en KIN-graad een sterke correlatie hebben. Echter, wanneer de laesies onderverdeeld in vier diagnostische categorieën

(terecht/fout positief/negatief), met een fluorescentie ratio van 1.0 als afkappunt en KIN laesies/SCC en verruceuze hyperkeratosen/normale huid geclassificeerd als (pre)maligne en benigne laesies respectievelijk, werd er een significant lager aantal Ki67+ cellen gevonden in laesies met een fluorescentie intensiteit lager dan omliggende huid (fluorescentie ratio < 1.0 ; terecht- en fout-negatieven) vergeleken met laesies met een fluorescentie intensiteit hoger dan omliggende huid (fluorescentie ratio > 1.0 ; terecht- en foutpositieven). Wanneer Ki67 expressie binnen de vier diagnostische categorieën onderling werd vergeleken, werd er een significant verschil gevonden tussen de fout- en terecht-positieve laesies en tussen de terecht-positieve en -negatieve laesies. De reden hiervoor zou mogelijk kunnen zijn gelegen in het relatief hoge aantal terecht-positieve laesies die vaak hyperproliferatief zijn. Dus, proliferatie activiteit lijkt eerder een confounder te zijn dan de oorzaak van een hoge fluorescentie intensiteit. Wanneer macroscopische fluorescentie waarden werden uitgezet tegen de stratum corneum dikte, werd er een negatieve correlatie gevonden wat impliceert dat hyperkeratose een belemmerende factor is met betrekking tot PpIX accumulatie. Naar analogie hiervan werd er een dikker stratum corneum gevonden in laesies met een fluorescentie intensiteit lager dan omliggende huid (fluorescentie ratio < 1.0 ; terecht- en fout-negatieven) vergeleken met laesies met een fluorescentie ratio hoger dan 1.0 (terecht- en foutpositieven). Bovendien werd er in de terecht- en foutpositieve laesies een significant dunner stratum corneum gevonden dan in de foutnegatieve laesies. Uit het bovenstaande wordt geconcludeerd dat FDAP niet gebruikt kan worden om onderscheid te maken tussen verschillende KIN-stadia. Echter, er werd een tendens gezien naar een hogere macroscopische fluorescentie intensiteit in KIN III laesies ten opzichte van KIN I/II laesies. Dit kan te maken hebben met een verhoogd aantal epidermale cellen in KIN III laesies (epidermale hyperplasie). Hoewel er een tendens was naar een dikker stratum corneum in KIN III laesies vergeleken met KIN I/II laesies, konden geen statistisch significante verschillen worden aangetoond. Men kan zich voorstellen dat een dikker stratum corneum in KIN III laesies het fluorescentie contrast zou kunnen verminderen tussen de KIN I/II en KIN III laesies. De macroscopische fluorescentie bleek onafhankelijk te zijn van de proliferatie graad. Gezien de hoge fluorescentie intensiteit die werd gezien in miSCC, is het aangewezen verdere studies te doen om te zien of FDAP zou kunnen worden gebruikt om KIN laesies te onderscheiden van invasief plaveiselcelcarcinoom.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om na te gaan of met behulp van fluorescentie diagnostiek non-invasief actinische keratosen kunnen worden onderscheiden van plaveiselcelcarcinomen.

Onderzoeksopzet

Materiaal en methoden

Fluorescentie diagnose en biopsie procedure

Voor dit onderzoek worden maximaal 20 patiënten met zowel actinische keratosen als plaveiselcelcarcinomen van de huid geïncludeerd, waarschijnlijk minder.

Gedurende 1 week voor de FDAP wordt de huid door patiënt voorbehandeld met 5 of 10% salicylzuur in Vaseline.

Op de dag van de FDAP procedure wordt, evt. na curettage, 20% ALA-creme (Medac GmbH, Wedel; Germany) of Metvix geapliceerd en afgedekt met een occlusief verband. Na 3 uur wordt de crème verwijderd en wordt de fluorescentie intensiteit op de huid gemeten, gebruik makend van een digitaal fluorescentie imaging systeem (DyaDerm, Biocam GmbH, Regensburg; Germany). Dit systeem bestaat uit een flitslamp en een 12-bit Sony CCD camera. Deze zijn gekoppeld aan een Pentium IV computer die voorzien is van beeldvormende software (Dyaderm Pro v1.4, Biocam GmbH, Regensburg; Duitsland).

Na de FDAP, worden, na locale verdoving, maximaal 4, 4 mm, pons biopten van de geselecteerde tumoren genomen.

Analyse van fluorescentie beelden

16-bit grijsschalen TIFF fluorescentie beelden worden geïmporteerd in NIH ImageJ software (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>). Omdat de Xenon lichtbron die gebruikt wordt voor de excitatie de hoogste intensiteit in het centrum van het belichte veld heeft, wordt er een schaduw correctie uitgevoerd volgens het volgende algoritme:

Met

B = wit beeld (beeld van de witte homogene achtergrond), B_{max} = hoogste intensiteit van het witte beeld, I = (niet gecorrigeerd) beeld, C = normalised shading image, S = shading corrected image.

Histopathologie en immunohistochemie

De biopten zullen worden beoordeeld door de patholoog (W. Blokx). De ki-67 kleuring zal worden gescoord en bij actinische keratosen zal de KIN classificatie worden beoordeeld.

Immunohistochemische en digitale beeld analyse

Ki67-expressie wordt semikwantitatief gescoord (Keating et al.13) : 0 = only basal layer positivity, 1 = positivity confined to basal 1/3 of the epidermis, 2 = positivity confined to basal 2/3 of the epidermis, 3 = transepidermal positive staining.

Analyse van de digitale microscopische beelden wordt verricht met behulp van ImageJ digital image analysis software. Digitale foto's van de HE-coupes zullen worden gemaakt met een 50x vergroting. De gemiddelde dikte van het stratum corneum zal worden bepaald door de dikte van het totale stratum corneum inclusief de hyperkeratose per millimeter lengte van het stratum corneum in de verschillende coupes te beoordelen.

Statistische analyse

Voor de Ki67-expressie en de KIN-graad in relatie tot fluorescentie intensiteit wordt de one-way analysis of variance (ANOVA) gebruikt. Voor analyse tussen de verschillende groepen wordt de Duncan*s post-hoc test gebruikt. De ongepaarde Student*s t-test wordt gebruikt voor analyse van de fluorescentie intensiteit, de Ki67-expressie en de dikte van het stratum corneum tussen de verschillende diagnostische categorieën. Tevens zal een correlatie analyse van de macroscopische fluorescentie en de dikte van het stratum corneum worden berekend met behulp van de Pearson*s R. Alle statistische berekeningen worden uitgevoerd met Statistica 6.0 software (Statsoft Inc., <http://www.statsoft.com>) en Microsoft Excel 2000. Een p-waarde < 0.05 wordt beschouwd als statistisch significant.

Inschatting van belasting en risico

De patienten zullen ongeveer 5 uur op de afdeling aanwezig zijn. Eerst zal de creme worden aangebracht en afgedekt, waarna patient gedurende 3 uur moet wachten op onze dagbehandelingsafdeling. de creme wordt dan verwijderd en de huid wordt belicht met Woodslicht. Daarna zullen maximaal 4 biopten van 4 mm van de verschillende plekken worden genomen na lokale verdoving. Bij deze patienten is een deel van de procedure standaard. De applicatie van de creme, het wachten en de belichting met Woodslicht is de extra belasting.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met zowel actinische keratosen als plaveiselcelcarcinomen

Ouder dan 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangerschap of borstvoeding

Voorgeschiedenis met een fotodermatose

Systemische of topicale behandeling welke interfereert met de aandoening

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 03-09-2009

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-03-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL26106.091.08