

Het orthoptische Fischer 233/AY-27 rat blaaskanker model en evaluatie van nieuwe behandelingsmogelijkheden.

Egbert Oosterwijk,  
Afdeling Urologie  
Radboudumc, Nijmegen

---

# Blaaskanker

Bij mannen 6<sup>e</sup> vaak voorkomende tumor, vrouwen plaats 17, in totaal op de 10<sup>e</sup> plaats

~573.000 patienten/jaar, ~212.000 overlijden/jaar

In ~75% van de gevallen is tumor beperkt tot de blaaswand

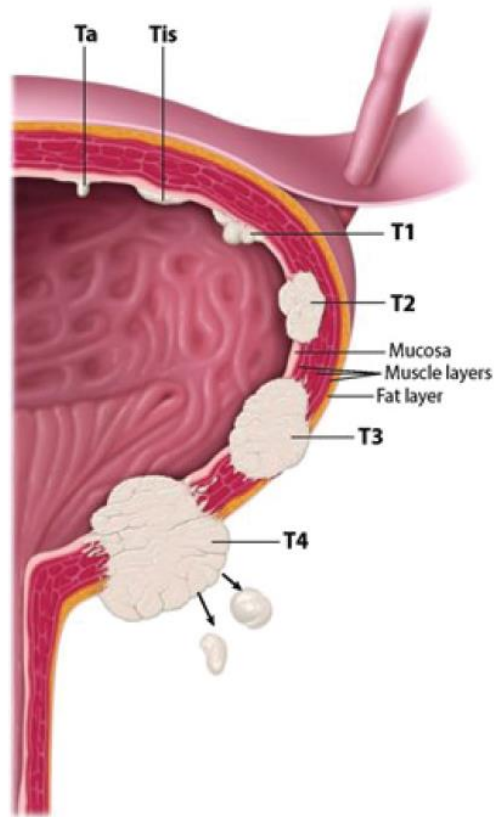
Risicofactoren:

Roken (~50% van de gevallen)

In relatie tot blootstelling aan PACs: ~10%

# Blaaskanker stadia

---



# Diagnose/ behandeling

Meestal presenteert patient zich met bloed in urine: onderzoek

## Cystoscopie

- TaT1: resectie van alle zichtbare lesies
  - Vaak later weer tumoren zichtbaar (recurrence), langdurige follow-up (cystoscopie, kostbaar)
  - In een deel van de patiënten progressie naar agressiever tumor type
  - Diepe resectie (inclusief spierlaag)
- Diepere tumoren
  - Soms chemotherapie voor resectie
  - Verwijderen blaas

---

# Therapie oppervlakkige tumoren

- Eenmalig inbrengen chemotherapie in blaas
- BCG behandeling (Bacillus Calmette-Guérin), soort immunotherapie
  - Langdurige behandeling (minimaal 1 jaar, in hoog-risico patienten 3 jaar)
- Er is een BCG tekort
- In sommige patienten treatment failure: radicale cystectomie
- Behandeling is in 40 jaar niet veranderd/ verbeterd.
- Verwijdering van blaas is een enorme ingreep (QOL!)

---

# Een dier model voor blaaskanker

1. Tumorgroei intravesikaal (orthotoop), zodat de tumor direct bloot gesteld kan worden aan anti-tumor drugs.
2. Immuun competente dieren en van voldoende grootte zodat behandeling met b.v. BCG, chemotherapie, etc. mogelijk is.
3. Tumor ontwikkeling technisch relatief makkelijk, reproduceerbaar

---

# Orthotope, syngene modellen

- Chemisch geïnduceerde tumoren (vaak in voer)
  - Ontwikkelen in enkele maanden
  - variatie in tijd tot ontwikkelen is enorm
- Transplantatie humane blaaskanker cellen in naakte ratten
  - (geen immuunsysteem)

---

# Orthotope AY-27 ratten model

- Fischer F344 ratten langdurig blootgesteld aan FANFT (N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide) (Chemisch geïnduceerde tumor)
- Cellijn van ontwikkeld
- Mogelijkheid orthotoop tumoren te initiëren na een zuur behandeling van de blaas (beschadigen is noodzakelijk)
- Tumoren ontwikkelen in dagen
- Hoge take rate, goed reproduceerbaar



---

# Initiatie van tumorgroei

- Katheterisatie via de urethra met 16-gauge (1.4 mm) plastic intraveneuze canule
- Oppassen: niet te ver doorvoeren
- 20 sec 0.1 M HCl, 20 sec 0.1 M KOH, 3x was met fysiologisch zout
- Inbrengen tumor cellen ( $1.5 \times 10^6$ / 0.5 ml) 1 uur, elke 15 minuten 90 graden draaien









gen hemocelle 27-11-22 - carpoten in drinkwater

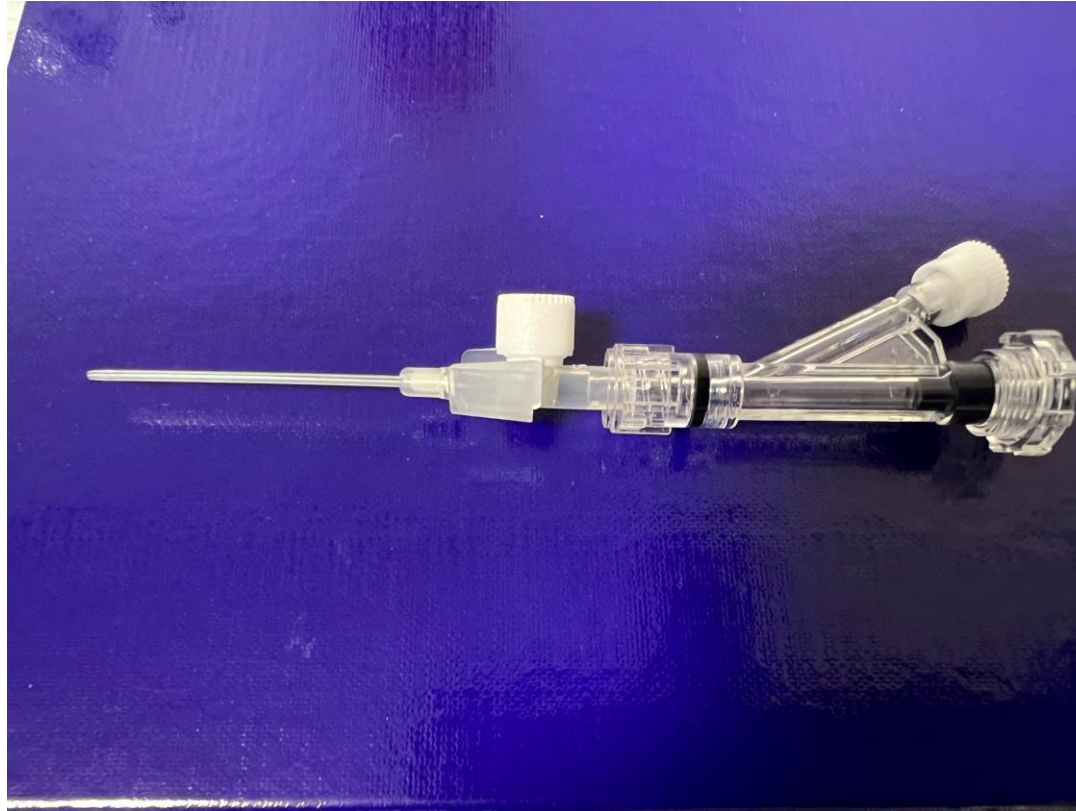
DATUM	PLUS 15 MIN.	PLUS 30 MIN.	TEMP.	PLUS 45 MIN.	TEMP.	PLUS 60 MIN.	OPMERKING
>>>> 28-11-22							
BEHANDELING	RUGLIGGING	LINKERKANT	BUIKLIGGING	RECHTERKANT		KLAAR	
	14.53 V	15.08 V	15.23 V	15.38 V		15.53 V	
	14.59 V	15.14 V	15.29 V	15.44 V		15.59 V	
	15.05 V	15.20 V	15.35 V	15.50 V		16.05 V	
	15.10 V	15.25 V	15.40 V	15.55 V		16.10 V	
	15.14 V	15.29 V	15.44 V	15.59 V	36.4	16.14 V	
	15.20 V	15.35 V	15.50 V	16.05 V	37.4	16.20 V	bloed
	15.25 V	15.40 V	15.55 V	16.10 V	36.2	16.25 V	
	15.30 V	15.45 V	16.00 V	16.15 V	36.7	16.30 V	
	15.35 V	15.50 V	16.05 V	16.20 V		16.35 V	
	16.02 V	16.17 V	16.32 V	16.47 V	36.4	17.02 V	
	16.07 V	16.22 V	16.37 V	16.52 V		17.07 V	bloed
	16.15 V	16.30 V	16.45 V	17.00 V	36.5	17.15 V	
	16.23 V	16.38 V	16.53 V	17.08 V	36.4	17.23 V	
	16.30 V	16.45 V	17.00 V	17.15 V		17.30 V	
	16.35 V	16.50 V	17.05 V	17.20 V		17.35 V	
	16.43 V	16.58 V	17.13 V	17.28 V	37.1	17.43 V	
	16.47 V	17.02 V	17.17 V	17.32 V		17.47 V	
	16.55 V	17.10 V	17.25 V	17.40 V		17.55 V	bloed.
	17.07 V	17.22 V	17.37 V	17.52 V		18.07 V	
	17.15 V	17.30 V	17.45 V	18.00 V	36.8	18.15 V	
	17.20 V	17.35 V	17.50 V	18.05 V		18.20 V	
	17.30 V	17.45 V	18.00 V	18.15 V	37.0	18.30 V	
	17.35 V	17.50 V	18.05 V	18.20 V		18.35 V	bl...
	17.43 V	17.58 V	18.13 V				

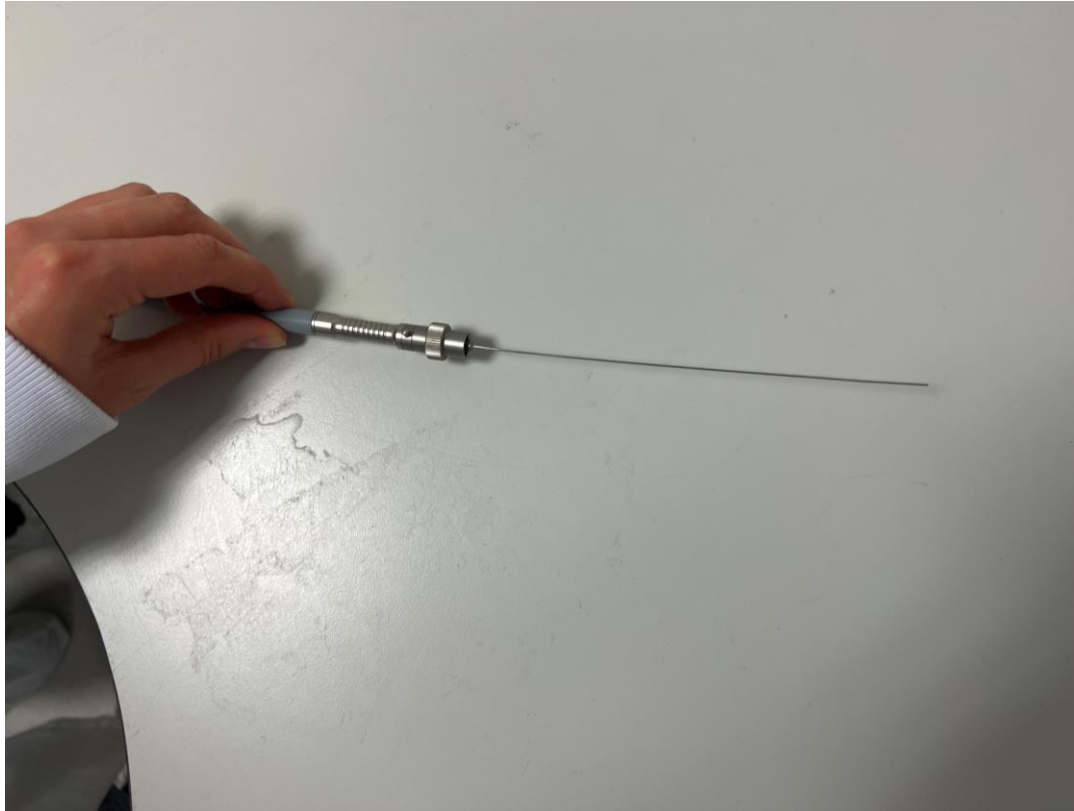
---

# Evaluatie van tumorgroei

In ~10-20% van de dieren geen tumor groei:  
groepsgrootte omhoog i.v.m. statistische analyse

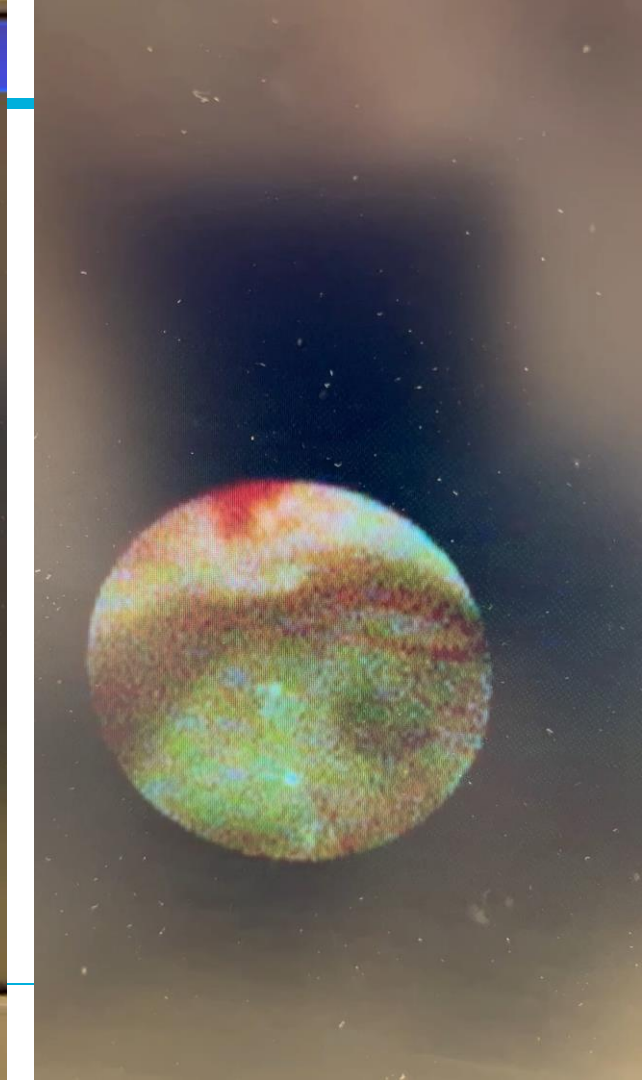
Oplossing: cystoscopie en evaluatie tumorgroei in situ,  
alle dieren zonder visueel aantoonbare tumorgroei  
worden uit experiment genomen











dag 7 scopie + eerste behandeling

GROEP>>>> 1			DATUM >>>> 28-11-22							
		20-11-22	START	PLUS 15 MIN.	PLUS 30 MIN.	TEMP.	PLUS 45 MIN.	TEMP.	PLUS 60 MIN.	OPMERKINGEN
RAT	TUMOR	BEHANDELING	RUGLIGGING	LINKERKANT	BUIKLIGGING		RECHTERKANT		KLAAR	
1V	T	NACL	9.07 V	9.22 V	9.37 V	37.7	9.52 V	37.0	10.07 V	Rede, groote deure
2V	T	leishmania	9.20 V	9.35 V	9.50 V	37.0	10.05 V		10.20 V	
3V	T	leishmania	9.30 V	9.45 V	10.00 V	36.7	10.15 V		10.30 V	
4V	T	BGG	9.40 V	9.55 V	10.10 V		10.25 V		10.40 V	o hancdante.
5V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7V	T	BGG	10.25 V	10.40 V	10.55 V	36.9	11.10 V	36.2	11.25 V	
8V	T	BGG	10.30 V	10.45 V	11.00 V		11.15 V	37.0	11.30 V	
9V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10V	T	Candida	10.57 V	11.12 V	11.27 V	36.9	11.42 V		11.57 V	—
11V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12V	T	<del>BGG</del>	11.15 V	11.30 V	11.45 V		12.00 V	36.6	12.15 V	
13V	T	Candida	11.27 V	11.42 V	11.57 V	36.5	12.12 V		12.27 V	
14V	T	BGG	11.35 V	11.50 V	12.05 V		12.20 V		12.35 V	
15V	T	NACL	11.40 V	11.55 V	12.10 V	36.6	12.25 V		12.40 V	
16V	T	NACL	11.45 V	12.00 V	12.15 V		12.30 V		12.45 V	
17V	T	leishmania	11.50 V	12.05 V	12.20 V		12.35 V		12.50 V	
18V	T	Candida	12.00 V	12.15 V	12.30 V		12.45 V	36.8	13.00 V	
19V	T	Candida	12.08 V	12.23 V	12.38 V	36.3	12.53 V		13.08 V	
20V	T	leishmania	12.15 V	12.30 V	12.45 V		13.00 V	36.9	13.15 V	
21V	T	leishmania	12.20 V	12.35 V	12.50 V		13.05 V		13.20 V	
22V	T	NACL	12.33 V	12.48 V	13.03 V		13.18 V		13.33 V	
23V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
24V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	tuifel, —
25V	T	Candida	13.15 V	13.30 V	13.45 V	36.7	14.00 V	36.7	14.15 V	
26V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

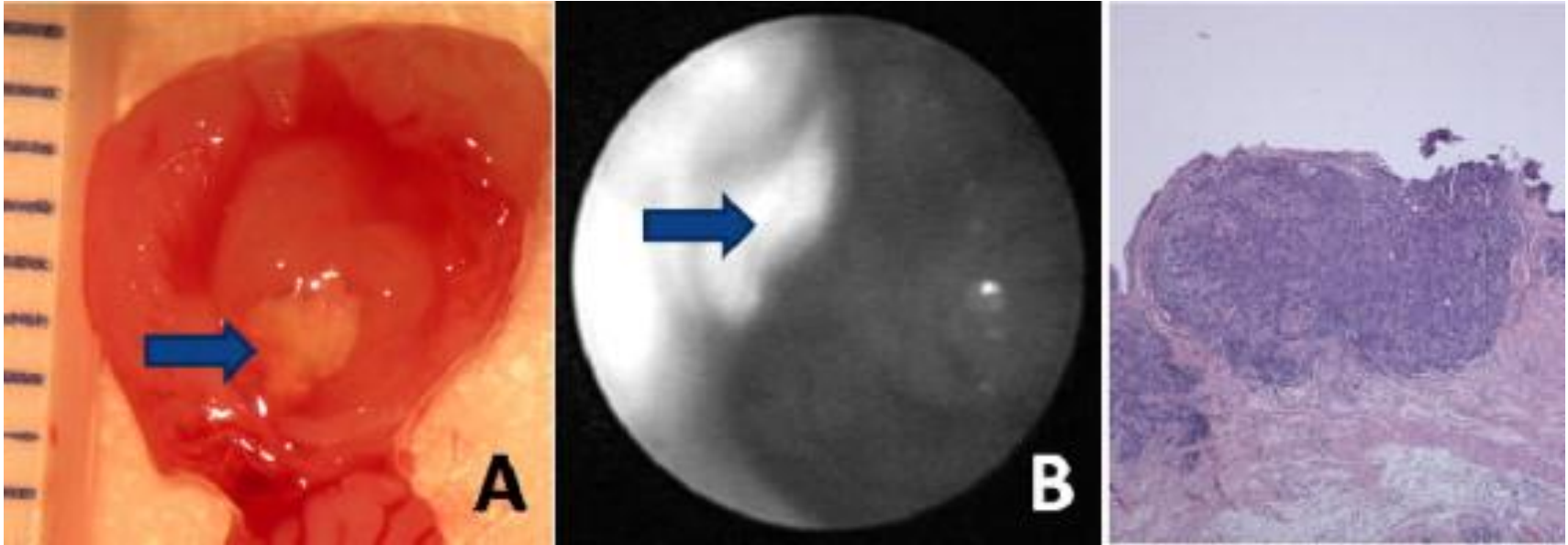


day 10 installation different treatment

[illegible]



# Tumor evaluatie



# Uitkomst representatief experiment

DPPG<sub>2</sub>-based thermosensitive liposomes as drug delivery system for effective muscle-invasive bladder cancer treatment *in vivo*

Iris S. G. Brummelhuis<sup>id</sup>, Michiel Simons, Lars H. Lindner<sup>id</sup>, Simone Kort, Sytse de Jong, Martin Hossann<sup>id</sup>, J. Alfred Witjes & Egbert Oosterwijk<sup>id</sup>

<https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1983038>

PUBLISHED ONLINE:

28 September 2021

Table 1 of 2

Table 1. Therapeutic effect and reached humane endpoints in the dose-response study.

Groups	Animals <sup>a</sup> , n	T0 (complete tumor response), n (%)	T1, n (%)	T2, n (%)	HEp < 14d <sup>b</sup> , n (%)
Control	9	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)	–
HT only	9	1 (11.1)	1 (11.1)	7 (77.8)	–
DPPG <sub>2</sub> -TSL-DOX 0.5 mg/kg + HT	8	4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	–
DPPG <sub>2</sub> -TSL-DOX 1 mg/kg + HT	8	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	–
DPPG <sub>2</sub> -TSL-DOX 2 mg/kg + HT	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)	2 (18.2)
DPPG <sub>2</sub> -TSL-DOX 4 mg/kg + HT	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)	4 (36.4)

<sup>a</sup>Animal group size (including all tumor-bearing animals which completed both treatment cycles). <sup>b</sup>Number of animals that reached humane endpoints (HEP) before day 14 due to side effects.

# DPPG<sub>2</sub>-based thermosensitive liposomes as drug delivery system for effective muscle-invasive bladder cancer treatment *in vivo*

Iris S. G. Brummelhuis<sup>1</sup>, Michiel Simons, Lars H. Lindner<sup>2</sup>, Simone Kort, Sytse de Jong, Martin Hossann<sup>3</sup>, J. Alfred Witjes & Egbert Oosterwijk<sup>1</sup>

<https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1983038>

PUBLISHED ONLINE:

28 September 2021

Table 2 of 2

Table 2. Therapeutic effect and reached humane endpoints in the comparative study.

Groups	Animals <sup>a</sup> , n	T0 (complete tumor response), n (%)	T1 (NMIBC), n (%)	T2 (MIBC), n (%)	HEP < 14d <sup>b</sup> , n (%)
Control	11	0 (0.0)	2 (18.2)	9 (81.8)	–
DPPG <sub>2</sub> -TSL-DOX iv + HT	10	7 (70.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (30.0)
Free DOX iv – HT	11	2 (18.2)	1 (9.1)	8 (72.7)	–
DOX intravesical – HT	10	5 (50.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	–
DOX intravesical + HT	7	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	7 (100.0)

<sup>a</sup>Animal group size (including all tumor-bearing animals which completed both treatment cycles). <sup>b</sup>Number of animals that reached humane endpoints (HEP) before day 14 due to side effects.

Conclusie: in potentie beter dan infuus van chemotherapie: wellicht kan dit een rol spelen bij een blaas-besparende behandeling van spierinvasief blaaskanker



---

# AY-27 model

1. Technisch uitdagend
2. Strak protocol volgen
3. Cystoscopische evaluatie vergt kennis/ kunde
4. Adequaat monitoren tumorgroei: dagelijks
5. Prachtig model ter ondersteuning evaluatie eventuele nieuwe behandelingsmethoden blaaskanker

---

# Dank voor uw aandacht

Met dank aan:

Centraal dierenlaboratorium RUMC  
Bianca Lemmers-van deWeem  
Kitty Lemmens-Hermans  
Karin Haas-Cremers

Afdeling Urologie  
Fred Witjes  
Kees Hendricksen  
Hans van Valenberg  
Iris Brummelhuis  
Cléo Baars  
Kees Jansen  
Mirjam de Weijert