

<p>Forsvarsdato: 18.09.2015</p>
<p>Titel: Ablative Fractional Laser-mediated Photodynamic Therapy – Perspectives for Basal Cell Carcinomas</p>
<p>Forfatter: Christina Skovbølling Haak</p>
<p>Hovedvejleder: Merete Hædersdal</p>
<p>Afdeling: Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital</p>
<p>Dansk Resume: Højrisiko nodulære basalcelle carcinomer (nBCC) udgør en behandlingsmæssig udfordring. Det nedsatte respons ved fotodynamisk terapi (PDT) af nBCC menes at være forårsaget af et insufficient behandlingsrespons i profund tumor væv. Forbehandling af huden med ablativ fraktioneret laser (AFXL) umiddelbart inden PDT har vist at øge optagelsen samt at facilitere distribution af topikale fotosensibilatorer til dybere hudlag.</p> <p>Hovedformålet med denne afhandling var at evaluere, om forbehandling med AFXL inden konventionel PDT kunne forbedre behandlingsresponsen samt sænke recidivraten af højrisiko nBCC. Formålet blev belyst ved følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestemme betydningen af specifikke laser indstillinger og farmakokinetikken ved AFXL-medieret ophobning af protoporphyrin IX (PpIX). Følgende parametre blev evalueret ved studier på rask hud: Betydningen af laser kanaler dybde og densitet, inkubations tiden samt lægemiddelkoncentrationen af appliceret Methylaminolevulinat (MAL) (Studie I + II). • Oversætte viden fra studier på rask hud til et klinisk studie og fastlægge behandlingseffekten samt sikkerheden ved AFXL-medieret PDT versus konventionel PDT af højrisiko nBCC (Studie III). <p>Ophobningen samt distributionen af PpIX blev analyseret ved fluorescens målinger fra hudens overflade (Paper I–III) samt ved fluorescens mikroskopi i forskellige hudniveauer (Paper I). Behandlingseffekten samt sikkerheden ved AFXL-medieret PDT blev vurderet ved blinde kliniske kontroller samt ved histo-patologisk evaluering (Paper III).</p> <p>VARIABLE PARAMETRE VED AFXL-MEDIERET PpIX AKKUMULERING</p> <p>I eksperimentelle studier på rask hud (Paper I + II) fandt vi markant øgede mængder PpIX i hud forbehandlet med AFXL sammenlignet med ikke forbehandlet hud og hud forbehandlet med superficiel curettage.</p> <p>Dybde af laser kanaler</p> <p>Betydningen af laser kanalers intradermale penetrations dybde blev undersøgt i en <i>in vivo</i> grisemodel (Studie I). Laser kanaler penetrerede til hhv. superficielle dermis (300 µm dybde), midt dermis (1400 µm dybde) og dybe dermis/øvre subkutane fedt lag (2100 µm dybde). Vi fandt sammenlignelige PpIX fluorescens intensiteter i de specifikke hudniveauer (120, 500, 1000, 1500 og 1800 µm) uafhængig af laser kanalernes penetrations dybde.</p> <p>Densitet af laser kanaler</p> <p>Sammenhæng mellem densitet af laser kanaler og PpIX akkumulering blev undersøgt på ryggen af raske forsøgspersoner i Studie II. Laser kanaler blev genereret i densiteter der dækkede hhv. 1, 2,</p>

5, 10 og 15 % af hudoverfladen. Alle AFXL densiteter faciliterede en homogen PpIX fluorescens i huden, hvorimod PpIX fluorescensen var plettet i ikke laser eksponerede hudområder. Effekten af AFXL var størst, når man sammenholdt ikke-laser eksponeret hud med hud forbehandlet med AFXL 1 %; her steg PpIX fluorescens intensiteten med en faktor 2.2. Ophobningen af PpIX steg ved at øge laser densiteter op til 5 %, men brug af densiteter over 5 % havde minimal ekstra betydning for PpIX ophobningen.

Inkubationstid af fotosensibilator

I Studie I + II illustrerede vi en acceleration af PpIX ophobningen i laser eksponeret hud. Ned gennem hudens lag (Studie I) fandt vi, at én laser kanal og 120 min MAL inkubation inducerede en signifikant højere PpIX ophobning end 180 min MAL inkubation på ikke laser behandlet hud. Ved målinger fra hudoverfladen (Studie II), fandt vi at den PpIX fluorescens intensitet der blev målt ved curettage og 180 min MAL inkubation var opnået efter 67 - 90 min inkubation efter AFXL 1-5 %.

Koncentration af fotosensibilator

PpIX ophobning ved applikation af MAL i koncentrationer på 0, 80 og 160 mg/g blev evalueret i Studie II. Vi fandt at MAL 80 og 160 mg/g inducerede sammenlignelige PpIX fluorescens intensiteter i hud eksponeret for AFXL 1-5 %. Dog inducerede MAL 160 mg/g højere PpIX fluorescens end MAL 80 mg/g i hud eksponeret for højere AFXL densiteter på 10-15 %.

BEHANDLINGSEFFEKT SAMT SIKKERHED VED AFXL-MEDIERET PDT

I Studie II sammenholdt vi behandlingseffekt, recidivrate og sikkerhed ved AFXL-medieret PDT (AFXL-PDT) med konventionel PDT (PDT) for patienter med primære faciale høj-risiko nBCC. Forbehandling med AFXL blev givet ved 5 % densitet og MAL 160 mg/g inkubationstiden var 180 min. Klinisk fandt vi en fremragende 3 mdrs. behandlingseffekt på 100 % efter AFXL-PDT og recidiver tenderede til at opstå senere samt hos færre patienter end efter konventionel PDT. Den langsigtede 12 mdrs. histologisk verificerede effektrate var dog sammenlignelig for AFXL-PDT (63 %) og PDT (56 %).

Konklusionen på denne afhandling er, at forbehandling af huden med AFXL medfører markant større, mere homogen og accelereret ophobning af porphyriner i rask hud. For klinisk anvendelse bør teknikken optimeres, og på nuværende stadie kan AFXL-medieret PDT ikke rekommanderes højere end PDT til nBCC.