

Bronş Kanserlerinde Laser Uygulaması

Haluk TÜRKTAS*
Oya ORUÇ*

LASER ÖZELLİKLERİ VE BRONŞ KANSERLERİNDE UYGULANMASI

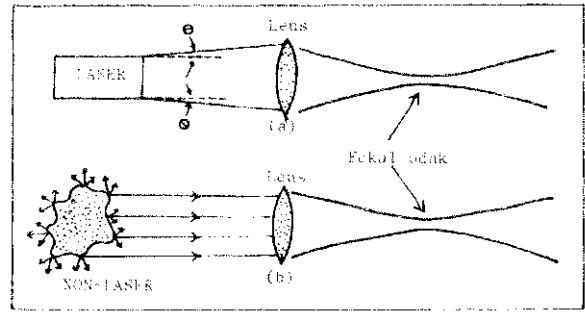
Bronş kanserlerinde Laser uygulamasına 1970 li yıllarda başlandı. Başlangıçta özefagus varis kanamalarında ve gastrointestinal sistem kanamalarında fotokoagülasyon amacı ile kullanıldı. Bronş kanserlerinde ise uygulamaya 1980 yılından sonra girdi.

Laser ışını uygulandığı dokuda başlıca iki tür etki gösterir. Birincisi, yüksek enerjili ışınlarla dokuda evaporasyon, karbonizasyon sonucu devitalizasyon ve destrüksiyona neden olur, aynı zamanda koagülasyon, yani hemostazisi sağlar. İkinci etki ise dokuya verilen özel biyokimyasal maddeleri (örneğin hematoporfirin) aktive eder, sonuçta oluşacak toksit ürünler hücre ve dokunun ölümüne neden olur. Buradaki Laser ışın gücü çok düşüktür, önemli olan ışının dalga boyudur.

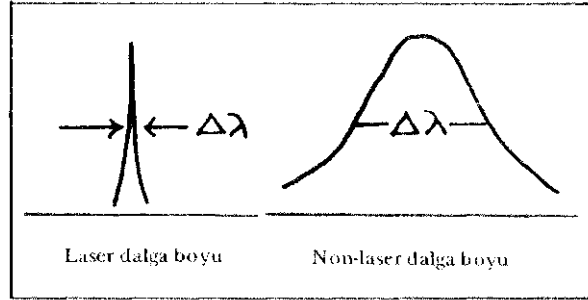
Bronş kanserlerinde Laser tedavisi palyatiftir. 1970 li yıllardan sonra birçok değişik tür laser geliştirilmiştir, ancak hepsinde de oluşan Laser ışınının normal ışığa göre belirgin iki farkı vardır.

a-) Laser ışığında tüm ışık huzmeleri birbirine eşittir.

b-) Laser ışığında tüm ışık huzmeleri monokromatiktir, yani aynı dalga boyundadır. (Şekil 1,2). Bu tip ışığa Cohorent (uyumlu) ışık denir. Bir ışık kaynağından çıkan ışık huzmeleri birbirlerine ne kadar paralel ise o ışık o kadar parlaktır. Örneğin 5w gücünde bir el feneri ampulünün ışığı, el fenerine takılıp kısmen paralel hale getirildiği zamanki parlaklık ile aynı ampulün boşlukta oluşturduğu aydınlatmadan çok fazladır. Dolayısı ile dünyada bilinen en parlak ışık Laser ışınıdır. Bir miliwatt gibi çok zayıf bir Laser ışını bile güneşten çok daha parlaktır.



Şekil - 1



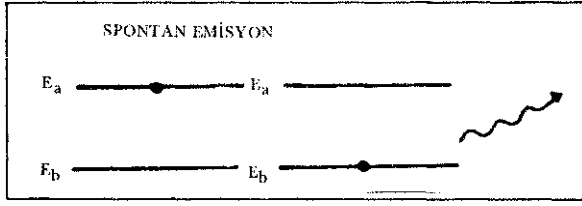
Şekil - 2

LASER IŞINININ OLUŞMASI

Quantum sistemine göre atomlar, iyonlar, moleküller değişik enerji yükünde bulunurlar. Daha yüksek enerjili bir molekülün daha düşük enerji seviyesine inmesi ile açığa çıkan enerji elektromagnetik radyasyonu, yani ışığı oluşturur.

Eğer molekül enerjisini spontan kaybederek elektromagnetik radyasyon oluşturursa buna "Kendiliğinden yayılma" (Spontan Emission) denir. (Şekil 3). Burada oluşan ışığın dalga boyu Bohr denkleminde bulunur.

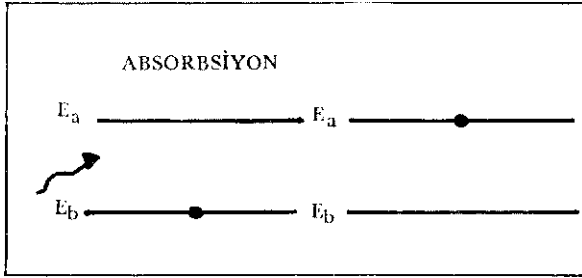
*Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi



Şekil - 3

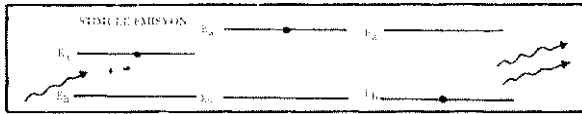
$$E_a - E_b = h \cdot \nu \quad (h: \text{Planck sabitesi: } 6.6 \times 10^{-34} \text{ joul/sn})$$

Bunun tersine dışarıdan verilen bir enerji (örneğin elektromagnetik radyasyon) daha düşük enerji seviyesindeki bir moleküle enerji kazandırarak daha yüksek enerji seviyesine çıkarır ki buna da "Absorbisyon" ismi verilir. (Şekil - 4).



Şekil - 4

Eğer bir moleküle dışarıdan verilen enerji ile daha yüksek enerji seviyesine çıkarıldıktan sonra, molekül enerjisini dışarı verip, ilk enerji düzeyinin de altına düşerse oluşacak elektromagnetik radyasyon daha şiddetli olacaktır. Bu fiziksel olaya da "Uyarılmış yayılma" (Stimulated Emission) ismi verilir (Şekil-5).

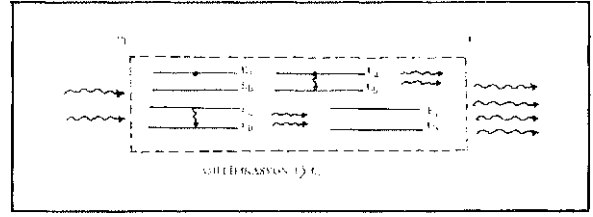


Şekil - 5

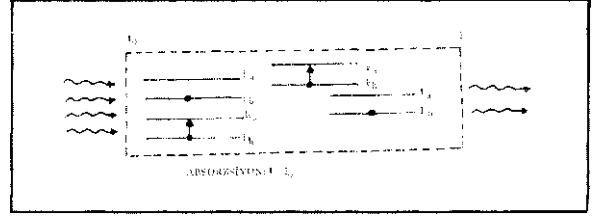
Dışarıdan verilecek enerji ile uyarılan moleküler ortamdaki moleküllerin özelliğine göre açığa çıkacak elektromagnetik radyasyon spontan yayılmaya göre çok daha kuvvetlidir. Burada olan olay uyarılmış yayılma (Stimulated Emission) ile ışığın amplifikasyonudur, yani Laserdir. (Şekil-6).

Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER)

Laser ışığına maruz kalan dokuda ise bunun tersi olur. Dışarıdan verilen enerji doku tarafından absorbe olur. Düşük enerji düzeyindeki moleküller enerji kazanarak daha yüksek enerji düzeyine ulaşırlar ve dokuda evaporasyon, devitalizasyon, karbonizasyon oluşur (Şekil - 7).



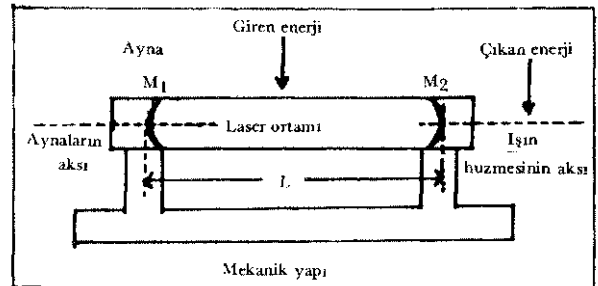
Şekil - 6



Şekil - 7

Bir Laser cihazının şematize edilmiş şekli (Şekil-8)'de görülmektedir. Burada Laser ışığının oluşması daha önce anlatılan fiziksel temel kurallara çerçevesindedir. M1 geçirgen olmayan, M2 ise yarı geçirgen aynadır. Belli bir enerjiye ulaşan ve M2 aynasının aksına paralel gelen ışınlar aygıtı terk edip Laser ışığını kullandıkları maddelere göre isimlendirilmişlerdir. Eğer Laser ortamında CO₂ varsa CO₂ Laser ismi verilir. Buna göre kullanılan bazı tip Laserler şunlardır. Tablo-1

- CO₂ Laser
- Argon Laser
- Nd: YAG Laser (Neodymium: Yttrium Aliminyum Garnet Laser).
- He-Ne Laser
- Xe Laser



Şekil - 8

Tablo 1
Cerrahide kullanılan Laserin özellikleri

Laser özelliği	A	Nd	CO ₂
/ V ^m >	0.5	1	10
Güç	10W	100 W	
Kanda absorbsiyon	Yüksek	Alçak	Yüksek
Suda absorbsiyon	Yok	Alçak	Yüksek
Doku içi yansımaları	Var/Yok	Var	Yok
Fleksibl fiber-optik	Evet	Evet	

LASER İLE DOKU ARASINDAKİ ETKİLEŞİM FAKTÖRLERİ:

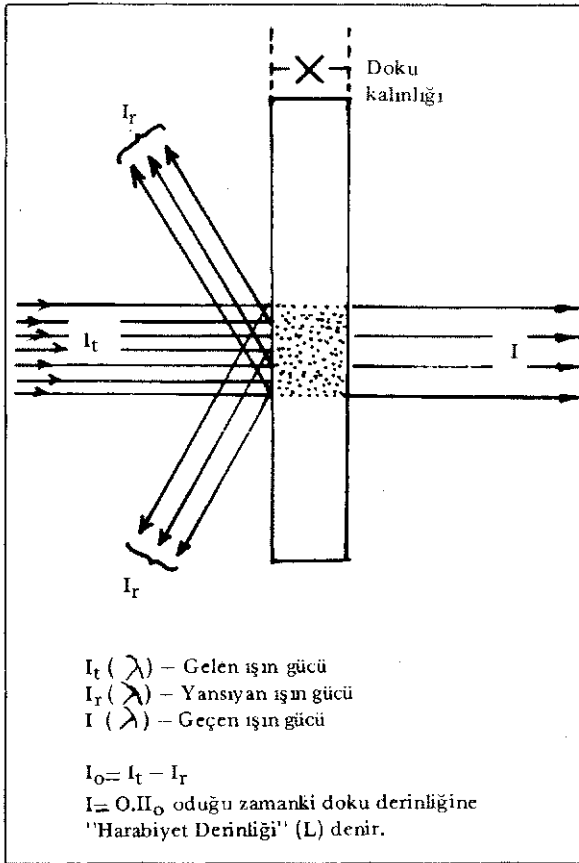
- Laserin çıkış gücü
- Dokudaki odak noktası genişliği (Spot size)
- Dokunun ışığa maruz kalma süresi (Exposure time)
- Işının dalga boyu
- Dokunun özellikleri

Klinikte Laser uygulanmasında Laser-doku etkileşiminde önemli iki parametre vardır.

a-) Harabiyet derinliği: Laser ışınına maruz kalmış dokuda ışın bir kısmı yansır, bir kısmı ise dokuda absorbe olur. (Şekil-9).

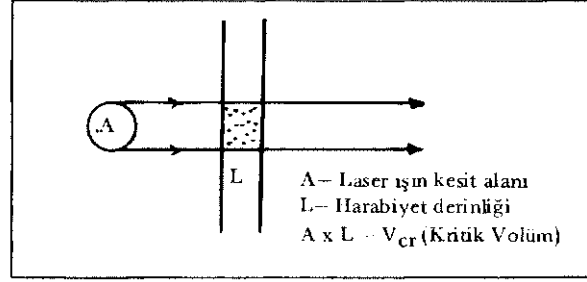
$$I_t - I_r = I_a$$

I_a absorbe olan miktardır. Absorbe olan ışığın % 90' inin tutulduğu dokunun derinliğine "Harabiyet derinliği" denir.



Şekil - 9

b-) Kritik Volum (Ver): Dokuda oluşan harabiyet sadece derinliğe bağlı değil, aynı zamanda doku yüzeyine gelen ışının alanına da bağlıdır (Şekil-10). Oluşan doku harabiyeti silindirik şeklindedir. Bu silindirin yüksekliği harabiyet derinliği, taban alanı ise ışın alanı kadardır. Yani, Kritik Volum: $A \times L$ 'dir.



Şekil - 10

Kritik Volumün özelliği:

- Kritik volumde enerji uniform olarak absorbe olur.

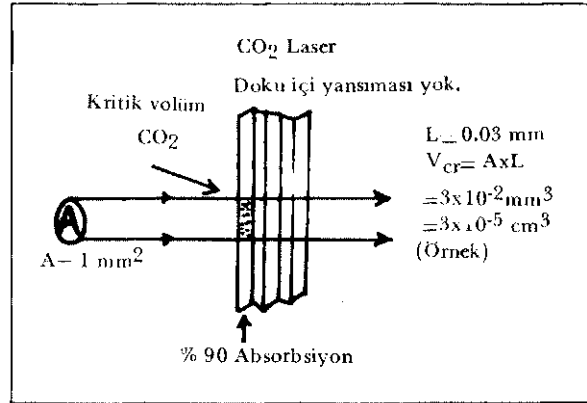
- Laser huzmesinde enerji devamlı sabittir, değişmez.

-Kritik volumden enerji kaçağı olmaz.

- Doku zedelenmesi kritik volumden fazla olmaz.

Karbondioksit Laser'de, Harabiyet derinliği: L:0.03 mm dir. Bir mm² alanlı ışık huzmesi olan CO₂ Laserde:

$V_{cr} = A \times L = 3 \times 10^{-2} \times 1 = 3 \times 10^{-2} = 3 \times 10^{-5}$ cm³ tür. (Şekil-11).



Şekil - 11

Nd: YAG Laserde ise, Harabiyet derinliği: L: 2 mm dir.

Ancak ışının doku içi yansıması Nd: YAG Laserde çok fazladır. Bu nedenle ışının dokudaki etkili alanı, dokuya gelen ışın alanınının 2-3 mislidir. Dolayısıyla, örneğin 1 mm² kesit alanı olan bir ışın dokuda yaklaşık 9 mm² lik bir alanı etkiler. Bu nedenle Nd-YAG Laser'in Kritik volumü çok daha geniştir.

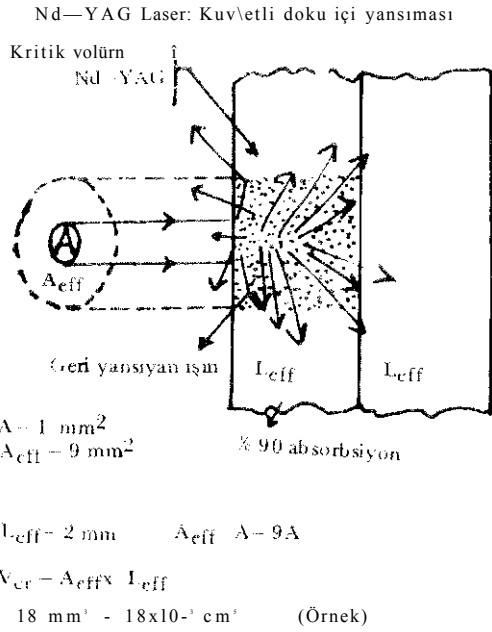
$V_{cr} = A \times L = 2 \times 9 \text{ mm}^3 = 18 \times 10^{-3} = 3$ tür. (Şekil-12).

Nd: YAG Laser Ver = 18x10⁻³ 600 Nd: YAG

CO₂ Laser Ver = 3x10⁻⁵

Laserin kritik volumü

CO₂ Laserin kritik volümünün 600 katıdır.



Şekil - 12

Belli bir güçle (W), belli bir zaman süresince uygulanan ışında kritik volümde sağlanan enerji $V \times t/V_{cr}$ kadardır. Su, dolayısıyla büyük bir kısmı sudan oluşan dokunun buharlaşması için gerekli enerji 6.16 cal/cm^3 yani 2500 Joul, cm^3 tür.

$W \times t = 2500 \text{ joul/cm}^3$. Eğer kritik volümde bu kadar enerji sağlanırsa buharlaşma veya karbonizasyon meydana gelir. Formülde de görülebileceği gibi kritik volümün buharlaşması Laserin gücü ile ve ışının dokuya tutulma süresi ile doğru orantılıdır. Eğer burada 20 W gücünde, ışın kesit alanı 1 mm^2 olan CO_2 Laserini örnek verirek:

$$L = 3 \times 10^{-5} \text{ cm}$$

$$A = 10^{-2} \text{ cm}^2$$

$$V_{cr} = 3 \times 10^{-5} \times 10^{-2} \text{ cm}^3 \text{ tür.}$$

Buharlaşma için geçen süre (t)

$$t = \frac{A \times L}{W} \times 2500$$

$$t = \frac{10^{-2} \times 30 \times 10^{-4}}{20} \times 2500 = 3475 \text{ milisaniye}$$

Buna göre 20 W gücünde, 1 mm^2 ışın kesit alanı olan bir CO_2 Laseri bir saniye 8 m^3 lük bir dokuyu buharlaştırır. Burada güç (W) arttıkça zaman kısalmış ve sınır dokularda harabiyet azalır, güç azaldıkça süre uzar ve marginal dokularda harabiyet artar. 100 W gücünde bir CO_2 Laserinde marginal harabiyet sıfırdır.

LASER TİPLERİNİN ÖZELLİKLERİ:

1- Nd: YAG Laser özellikleri:

— Dokuda doğrudan buharlaşmaya neden olmaz, karbonizasyona (yanığa) ve nekroza neden olur. Penetrasyon gücü fazla olduğundan büyük tümör kitlelerinde kullanılır. Devitalize olmuş doku bronkoskopi ile mekanik yolla çıkarılır.

— Doku harabiyeti birkaç milimetre çapından ve derinliğinden daha az değildir.

— Doku absorpsiyonu renge bağlıdır. Kan ve koyu renk dokular avasküler dokuya göre iki kat daha fazla absorbe eder.

— Sınır dokuda yansıma sonucu ısı yükselmesi ve dokudaki suyun kaynayıp kabarcıklar yapmasına neden olur, buna "Patlamış mısır belirtisi" ismi verilir.

— Dokuda ısı yükselmesinin fazla olması ve aşırı yansıması nedeni ile çevre doku harabiyeti spot size'in 2-3 katıdır.

— Kritik volümün geniş olması nedeni ile hemostaz daha kolay sağlanır. Birkaç milimetre çapındaki damarlarda bile hemostaz sağlanabilir.

— Fiberoptik bronkoskop yolu ile kullanılır.

— Doku kaybı gözle görülemediği için tümörün büyüklüğüne ve yerine göre yapılacak işlem daha önceden planlanmalıdır.

2- CO_2 Laser özellikleri:

— CO_2 Laser uygulamasında doku kaybı buharlaşma ile olur.

— Doku kaybı işlem sırasında gözle görülür, dolayısı ile kontrollü eksizyon yapılabilir.

— Marginal harabiyet minimaldir.

— Odak noktası çok küçük olduğundan ancak kapiller düzeyde hemostaz sağlar, daha büyük damarlarda hemostaz güçlüğü vardır.

— Optik teknik yetersizlikler nedeni ile CO_2 Laser ancak rijit bronkoskopi ile uygulanır. Tümoral oluşumun doğrudan rijit bronkoskopun görüş sahası içinde olması gerekir, dolayısı ile üst lob bronşlarındaki lezyonlara uygulanamaz.

3- Argon Laser özellikleri:

— Argon Laser ışını gözle görülebilir dalga boyundadır. Dolayısı ile laser ışın huzmesi gözle görülebilir.

— Suda ve transparan ortamlarda yansımadan, etki göstermeden geçebilir.

— Pigmentli dokularda kuvvetle absorbe olur.

— Işın gözle görülebildiği için kontrollü çalışma ve hemostaz sağlar.

— Retina, deri hastalıklarında ve bronş kanserlerinde fotodinamik tedavi amacı ile kullanılır.

LASER TEDAVİSİ

Palyatif bir tedavi yöntemi olan laser tedavisi özellikle trakea ve ana bronşların semptomatik obstrüksiyonlarında uygulanır. Amaç bronş tıkanıklığını ortadan kaldırıp gerideki akciğer dokusunun ventilas-

yonunu sağlamaktır. Bronş obstrüksiyonunu kaldırmak için laser uygulanacak olan hastalarda şu özelliklerin olması beklenir: 1) Uygun tedavi ile açılmayan semptomatik bronş tıkanması. 2) Bronş lümenine taşan ancak bronş kıkırdak dokusunun altına geçmemiş tümöral kitle olması. 3) Bronş lümeni boyunca axial tümör uzunluğu 4 cm den az olması 4) Tümörün bronkoskopi görüş sahası içerisinde olması 5) Üst-rüksiyonun gerisinde tıkanıklığın açılmasından sonra fonksiyon görebilecek akciğer dokusunun bulunması. Obstrüksiyon dışında laser tedavisi endikasyonları tablo - 3'te gösterilmiştir. Durdurulamayan hemoptizilerde eğer kanama odağı bronkoskopinin görüş sahası içerisinde ise NdYAG laser ile kanama odağında 'otokoagülasyon sağlanabilir. Bronkoskopi ile çıkarılmayan yabancı cisimlerde laser ile yabancı cisim parçalanarak çıkartılabilir ve hastaya gereksiz bir torakotomi yapılması önlenir.

Laser tedavisi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte uygulanır ve uygulanması için tümörün mutlaka sentral olması ve endobronşial olması gerekir. Yöntem bronş obstrüksiyonunun açılması olması nedeni ile periferik akciğer kanserlerinin tedavisinde yeri yoktur.

Tablo III**Laser Tedavi Endikasyonları**

- Obstrüksiyonu ortadan kaldırmak.
- Ventilasyonu sağlamak
- Drenajı sağlamak
- Hemostazi sağlamak için.
- İnteraktable öksürüğün geçirilmesi için.
- Yabancı cisim çıkarılması.
- Fotodinamik tedavi için.

Laser tedavi komplikasyonları arasında tedavinin bronkoskopi yolu ile uygulanması nedeni ile oluşabilecek lokal anestezi ve bronkoskopi komplikasyonları başta gelir (tablo - 4). İkinci sırada gözlenen komplikasyon ise laser uygulanan alanda kanamanın olmasıdır. Kanma tedavi sırasında olabileceği gibi, tedaviden sonra 7-10 gün içerisinde de olabilir, bu nedenle tedavi sonrası bir hafta süre ile kanama yönünde dikkatli olmak gerekir.

Tablo IV**Laser Tedavi Komplikasyonları**

- Genel bronkoskopi ve anestezi komplikasyonları.
- Kanama.
- Yanlış uygulama nedeni ile bronş perforasyonu, mediastinit, trakeaösefageal fistül.
- Çevre ve karşı duvarda reverzibl ödem.
- Bazı kontrendike vakalarda bronş sisteminde striktür.

Uygunsuz laser uygulama sonucu, devitalize edilecek dokunun derinliğinin yanlış hesaplanması bronş perforasyonuna, trakea-ösefageal fistüle, mediastinite neden olabilir. Rezeke edilen tümörün çevresinde ve bronş karşı duvarında reversible bronş ödemi oluşabilir, ancak uygun seçilmemiş hastalarda bu mukoza hasarı irreversible fibrozis ve trakea ve bronş striktürlerine neden olabilir.

Laser tedavi kontraindikasyonları tablo-5 te gösterilmiştir. Daha önce de söz edildiği gibi laser tedavisi endobronşial lezyonlarda uygulanır. Eğer bronş daralması dıştan bası sonucu olur ise laser tedavisi kontrendikedir. Bronş duvar destek dokusunun zayıf olduğu durumlarda da bronş duvar perforasyonunun kolay ortaya çıkması nedeni ile laser uygulanmaz. Eğer obstrüksiyon uzun süreli ise ve tıkanmanın gerisindeki akciğer dokusunda irreversible değişiklikler olmuş ise obstrüksiyonun açılması ile akciğer dokusu fonksiyon kazanamayacağından 4-6 haftadan daha uzun süren total bronş obstrüksiyonlarında da laser uygulaması kontrendikedir. Aynı zamanda kanamaya neden olabileceğinden kanama diyatezi olan hastalarda da uygulanmamalıdır.

Tablo V**Laser Tedavi Kontrendikasyonları**

- Dıştan bası ile oluşan bronş daralmaları.
- Trakeobronkomalasi veya bronş kıkırdak dokusunda fraktür.
- Trakeaösefageal Fistül.
- İpsilateral vasküler sistemin tümörle tutulmuş olması.
- Kanama diyatezi,
- Dört-altı haftadan daha fazla süren total bronş obstrüksiyonu.

FOTODİNAMİK TEDAVİ

Damardan verilen hematoporfirin deriveleri (HpD) tüm vücutta dokular tarafından tutulur. Normal dokular tarafından tutulan HpD, 48 saat içerisinde temizlenir, endobronşial tümörlerde ise 5 günden sonra temizlenmeye başlar. Doku tarafından tutulan HpD belli dalga boyundaki ışığı absorbe eder ve aktive olur. Aktive olmuş HpD den ilk oluşan toksit madde tek oksijendir. Bu da hücrenin biyolojik bileşenlerinin oksidasyonuna neden olur. Hücre duvarı ve mitokondrial fonksiyon bozukluğu ile hücre bütünlüğünü kaybeder ve hücre ölümü yavaş bir şekilde 24 saatte tamamlanır. Burada kullanılan laser düşük güçtedir, dokuda ödem, koagülasyon, karbonizasyon oluşmaz. Reaksiyon fotodinamiktir (biyokimyasal), termal değildir. Histolojik tipleri farklılık göstermesizin tüm bronş kanserleri fotodinamik tedaviden aynı şekilde etkilenirler. Fotodinamik tedavi protokolü Tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo II
Fotodinamik Tedavi Protokolü

- HpD 3 mg/kg a ışınlamadan 72 saat önce İ.V. verilir.
- Argon laser düşük güçte (400mW), 50-100 joul/cm² sağlıyacak şekilde uygulanır.
- Üç-dört gün sonra nekrotik tümör dokusunu temizlemek için rigid bronkoskopi yapılır.

Fotodinamik tedavide de amaç diğer laser tedavileri gibi bronş obstrüksiyonunu açmaktır, tedavi palyatiftir. Ancak erken dönemlerde floresan bronkoskopi ile saptanmış kanser vakalarında uygulanan fotodinamik tedavi ile halen beş yıldır relaps görülmeksizin yaşayan hastalar yayınlanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1— Balchum O.J. and Doiron D.R. and Huth G.C: Photoradiation therapy of endobronchial lung cancers employing the photodynamic action of hematoporphyrin derivatives. *Laser Surg. Med.* 4: 13-30, 1984.
- 2— Dumon, J.F., Bourcerau, J., Meric, B. et al: Report of 1000 YAG-Laser endobronchial resections. In Joffe, S.N. (ed): *Neodymium-YAG Laser in Medicine and Surgery*, New-York, Elsevier Publishing Co, 1983, 60-69
- 3— Gillis, T.M., Strong, M.S: Surgical lasers and soft tissue interactions. *Otol. Clin. North Am.* 16(4), 775-784.1983.
- 4— Halldorsen, T. and Langerhole, J: Thermodynamic analysis of laser irradiation of biological tissues. *Appl. Opt.* 17:3948-58, 1978.
- 5— Hayata Y., Konako C, Ono J: Photoradiation therapy with Hematoporphyrin derivatives in early and stage one lung cancers. *Chest Augs* 1984 vol 86 169-177.
- 6— Kato H., Kawate N, Kinoshita k, Oatoma S: Five year disease free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy. *Chest* vol 90: 768-770 November 1986.
- 7— Mc Elvein, R.B. and Zorn, G.L. Jr: Indications, results and complications of bronchoscopic Carbon Dioxide laser therapy. *Ann. Surg.* 199:522-525, May 1984.
- 8— Shapshay, S.M. and Simpson, G.T: Lasers in bronchology. *Otol. Clin. North Am.* 16(4): 879-886, 1983.
- 9— Thomas G. Polanyi: Physics of Surgery with lasers. *Chest Medicine North Am.* 6 (2): 179-202. 1985.
- 10— Tuty, L., Persunne, C, Colchen, A. et al: Bronchoscopic management of tracheal lesions using the Nd:YAG Laser, *thorax* 36: 175-178, 1981.