

CATEDRA DE BIOFIZICA SI BIOTEHNOLOGIE CELULARA

LASER-TERAPIA IN CARCINOAMELE CUTANATE

DR. NICOLETA CRETU
STUDENT MASTER ANUL I

-MAI 2006-

I.Evolutie istorica

“LASER” reprezinta acronimul pentru “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”.

Conceptul de “emisie stimulata” a fost sugerat in 1917 de catre profesorul Albert Einstein, ceea ce a dus la descoperirea in 1960 a ruby-laserului de catre T. Maiman. La 6 luni dupa descoperirea acestuia, A.Javan a produs radiatie laser intr-o mixtura de gaze He-Ne, in timp ce la sfarsitul anului 1962 M. Nathan, R. Hall si T. Quist au produs emisie de radiatie laser prin semiconductori.

De atunci si pana acum s-au descoperit numeroase alte medii care pot sustine producerea laserilor, printre care enumeram: gazele ionice si moleculare(He-Ne, CO₂, argon, excimeri) , cristale sintetice(rubin, Nd:YAG, Er:YAG, alexandrit), solutiile colorate.

II. Fizica laserului

1.Principiile laserului

Pentru a creea radiatia laser, sunt necesare patru conditii de baza:

- i. mediul activ care sa poata emite radiatii in campul optic al unui spectru electromagnetic;
- ii. inversia populationala produsa in mediul activ;
- iii. mecanism de excitare care produce inversia populationala;
- iv. rezonatorul optic care suporta frecventa de oscilatie, furnizand reactia pozitiva pentru amplificarea radiatiei de emisie spontana.

i. *Mediul activ si nivelele energetice*

Mediul activ poate fi o colectie de atomi, molecule sau ioni.

Consideram o diagrama de energie simplificata intr-un model de gaz ce reprezinta o colectie de atomi prin care examinam procesele clasice: absorbtie stimulata si emisie spontana, precum si noul proces de emisie stimulata.

Atomii gazului sunt caracterizati de doua stari energetice:stare non- excitata E_0 si starea excitata E_1 , cu $E_1 > E_0$, separate de o distanta care corespunde unei energii $E_1 - E_0$ sau unei frecvente $\nu = (E_1 - E_0)/h$, unde h este constanta lui Planck (fig. 1).Cand o unda electro-magnetica traverseaza prin sistem cu o frecventa ν , atomii din nivelul E_0 absorbenergie si se urca intr-o stare superioara E_1 , proces numit absorbție stimulată. In paralel cu procesul de absorbție, are loc si un proces de emisie, prin care atomii din stadiul E_1 trec in stadiul E_0 printr-un proces rapid, repopuland nivelul E_0 . Procesul de reantarcere al atomilor excitati din nivelul E_1 in nivelul E_0 poate avea loc in doua moduri; fie spontan, fie stimulat(in procesul de emisie stimulata, energia este adaugata in final undei stimulante), acest implica ca fotonului care determina emisia stimulata I se adauga un al doilea foton care are aceeasi lungime de unda si aceeasi faza.

Astfel atomii care emit radiatii printr-un proces spontan emit dezordonat in timp, in timp ce atomii care emit radiatii dupa stimulare, emit in faza cu radiatia stimulanta.

Cele trei procese descrise se desfășoară simultan. Rata cu care atomii din nivelul E1 se mișcă spontan spre nivelul E0 este caracterizat de constanta A_{10} , numită coeficientul Einstein de emisie spontană. Aceasta înseamnă că emisia spontană este $N_1 A_{10}$ (N_1 reprezintă numărul de atomi din nivelul E1). Emisia stimulată și absorbția au loc numai când există o radiație externă. Einstein a arătat că rata absorbției stimulate este dată de relația $N_0 B_{01}$ (unde N_0 reprezintă numărul de atomi din nivelul N0; reprezintă densitatea spectrală a radiației în Js/m^3 și B_{01} reprezintă coeficientul de emisie stimulată Einstein).

Se poate demonstra că la echilibru coeficientul A_{10} este egal cu B_{10} :

$$A_{10} = 8\pi h^{-1} B_{10} / c^3 \text{ -relația Einstein, unde } c \text{ este viteza luminii în vid.}$$

Dacă considerăm un material cu coeficientul de absorbție "a", cu diferența populațională ($N_i - N_j$) a două nivele energetice aleatorii E_i și E_j , a unui model atomic mai complicat, cu $E_i < E_j$ și $N_i > N_j$ avem:

$$A = B_{ij} (N_i - N_j) h \nu_{ij} / 4 \pi c^3 > 0,$$

Ceea ce înseamnă că avem absorbția radiației din mediu.

ii. *Inversiunea populațională și mecanismul de excitație*

Pentru $N_i - N_j < 0$ ($N_j > N_i$), atunci $a < 0$, dacă un fascicul de lumină cu frecvența ν_{ij} trece prin sistem, atunci acest fascicul este amplificat, în loc să fie absorbit.

Din păcate condiția $N_i - N_j < 0$ nu este niciodată satisfăcută la echilibru termic, deoarece după statistica lui Boltzmann N_j poate fi foarte aproape de N_i , dar niciodată $N_j > N_i$.

Astfel că singura posibilitate prin care putem obține $N_j > N_i$ este de a aduce atomii din mediul activ într-o stare în care distribuția echilibrului termic este invalidă, prin ajutorul unei surse de energie externă. Procesul prin care atomii sunt stimulați sau pompați și împinși spre o stare de distribuție termică neechilibrată este numit proces de excitație, în timp ce starea $N_j > N_i$ este numită inversare populațională. Inversarea populațională are ca rezultat amplificarea luminii cu ajutorul procesului de emisie stimulată.

iii. *Rezonatorul optic*

La majoritatea laserilor, fasciculul se retrage de mai multe ori în mediul activ datorită unui cuplu de oglinzi care este plasat perpendicular pe axul optic al laserilor. Cu o astfel de cavitate optică, lungimea efectivă a amplificatorului crește de câteva ori. Acest sistem constând din două oglinzi, una cu reflectivitate totală, iar cealaltă cu reflectivitate parțială, oferă feedback-ul optic cerut și în multe cazuri furnizează selectarea frecvenței laserului.

2. Proprietățile radiației laser

În procesul de emisie spontană, un foton va fi emis spontan dintr-un atom excitat după o perioadă de timp. Laserul utilizează o sursă de energie, un mediu activ și o cavitate pentru stimularea emisieii fotonilor.

În procesul de emisie stimulată, o sursă externă de energie creează excitarea atomilor din mediul activ. Dacă atomii instabili își emit fotonii, acești fotoni se ciocnesc cu alți atomi excitați din mediul activ și sunt triggerii unei cascade de reacții care ca rezultat emisia a numeroși fotoni în același timp cu aceleași lungimi de undă, energie și fază. Atât timp cât inversia populațională către o stare excitată continuă, lumina laser continuă să se amplifice.

Cele patru mari proprietăți ale laserului stau la baza aplicațiilor terapeutice ale energiei laser, respectiv:

- i. monocromaticitatea;
- ii. coerenta;
- iii. direcționalitatea;
- iv. strălucirea.

i. Monocromaticitatea

Monocromatismul laserului este determinat de emiterea de către acesta a unui fascicul luminos de o singură lungime de undă. (fig. 3)

Această proprietate a laserilor este utilă în clinica neoplasmului tegumentar deoarece cromoforii cutanati absorb selectiv anumite lungimi de undă. Lungimea de undă specifică a luminii laserului afectează de asemenea profunzimea penetrării acestuia în țesut. În general, profunzimea penetrării laserului crește o dată cu creșterea lungimii de undă din cadrul spectrului vizibil.

Astfel încât, atunci când se alege tipul laserului pentru o anumită afecțiune cutanată, se are în vedere atât profunzimea cromoforului, cât și lungimea de undă specifică absorbită de acesta.

ii. Coerenta

Coerenta este a doua proprietate unică a laserului, acest fapt arătând că undele luminoase sunt în fază atât în timp, cât și în spațiu. Natura coerentă a luminii laserului este datorată procesului de emisie stimulată. Când lumina este emisă de un laser, este emisă în aceeași direcție și în aceeași fază.

iii. Direcționalitatea

Dirrecționalitatea arată paralelismul undelor emise de un laser. Prin reflectarea luminii într-o cameră specială situată între două oglinzi care permit ieșirea doar a undelor paralele, se constituie această proprietate. Deoarece undele luminii sunt paralele între ele, tendința spre divergență este mică. Datorită acestei proprietăți, fasciculul laser poate fi propagat pe o lungă distanță prin fibrele optice, fără a se pierde lumina prin împrăștiere.

În practica clinică, fasciculul luminii laser este direcționat către ținta folosind fibre optice sau un braț articulată (manipulator optomecanic).

iv. Strălucirea

Amplificarea procesului într-o cavitate laser produce o densitate energetică crescută. Energia și puterea cuantifică cantitatea de lumină emisă de un laser. Energia măsurată în Joule reprezintă lucrul mecanic, în timp ce puterea reprezintă rata la care energia este consumată.

Fluenta se refera la densitatea de energie a fasciculului laser masurat in J/cm².

Iradieria reprezinta densitatea de putere a fasciculului laser, care este egale cu puterea fasciculului laser raportata la aria fasciculului, ceea ce reprezinta marimea spotului. Prin manipularea fluentei, iradierii si a timpului de expunere, se poate utiliza laserul in diferite patologii.(fig.4)

3.Interactiunea laserului cu tesutul

Lumina poate interactiona cu tesutul in patru moduri diferite:

- i.Transmisie
- ii.Reflectie
- iii.Imprastiere
- iv.Absorbție

i.Transmisia

-se refera la trecerea luminii printr-un tesut, fara a avea vreun efect asupra acestuia sau asupra proprietatilor luminii;

ii.Reflectia

- se refera la respingerea luminii la suprafata tesutului, fara sa intre in tesut;
- aproximativ 4-7% din lumina este reflectata la suprafata pielii;
- cantitatea de lumina reflectata creste o data cu cresterea unghiului de incidenta, astfel incat ultima reflectie are loc cand fasciculul laser este directionat perpendicular pe tesut;
- daca se produce o reflectie suficient de puternica sa creeze un fascicul de mare intensitate, se pot produce leziuni ale unor tinte inconjuratoare

iii.Imprastierea

Imprastierea luminii se produce dupa ce lumina a intrat in tesut, cu variatii in marimea particulei si indexul de refractie intre diferite parti ale tesutului, detreminand cantitatea imprastierii. Imprastierea fasciculului laser in tesut are ca rezultat iradierea unei arii mai mari decat se anticipase. Deasemenea, limiteaza profunzimea penetratiei, deoarece se poate produce anterograd si retrograd.

La nivelul pielii, cea mai mare parte a luminii imprastiate se datoreaza interactiunii cu colagenul din derm. In general, cantitatea luminii laser imprastiate este invers proportionala cu lungimea de unda a laserului. Cu cat lungimea de unda este mai lunga, cu atat penetreaza tesutul mai profund. Exceptie de la aceasta regula o face lumina laser dincolo de infrarosul mediu. Laserul cu lungime de unda mai mare de 1300nm penetreza doar superficial, datorita coeficientului de absorbtie mare al aped in tesut.

iv.Absorbția

Absorbția laserului de tesuturile tinta specifice reprezinta scopul fundamental al clinicii laser. Potrivit legii Grothus-Draper, lumina trebuie absorbita de tesut pentru a produce un efect in acel tesut.Absorbția fotonilor din lumina laser este responsabila de efectele sale asupra tesutului. Componentele tesutului care absorb fotonii depind de

lungimea de unda si se numesc **cromofori**. Cei mai frecventi cromofori tinta din piele sunt: melanina, hemoglobina, apa, precum si tusul tatuajelor. Absorbția energiei de catre cromofori are ca rezultat conversia energiei in energie termica.

4. Efectele laserului

1. Efectele termice ale fasciculului laser

Efectele termice ale laserilor asupra tesuturilor biologice sunt procese complexe rezultand din trei fenomene distincte (fig.5): conversia luminii in caldura, transferul caldurii si reactia tisulara, care sunt legate de temperatura si timpul de incalzire.

Aceste interactiuni duc la denaturarea sau distrugerea unui volum tisular. Factorii cunoscuti sunt: 1. parametrii laserului (lungime de unda, putere, timp si mod de emisie, profilul spotului si marimea spotului) si 2. tesutul care necesita tratament (coeficientii optici, parametrii termici si coeficientii de reactie ai denaturarii termice).

i. Crearea sursei de caldura

Sursa de caldura rezulta din conversia luminii laser in caldura. Reflectia optica determina ce proportie din fascicul va penetra efectiv tesutul. Cunoasterea cu precizie a reflectivitatii tisulare este importanta deoarece poate atinge nivele mari (30-50% din fasciculul de argon este reflectat de piele). Pentru lungimi de unda mai lungi decat spectrul vizibil, reflectivitatea tinde sa fie considerabil mai mica.

Imprastierea optica este determinata de interactia luminii la trecerea prin materie, moment in care razele incidente isi schimba directia datorita unor molecule sau particule mici prezente in mediu. La lungimi de unda lungi (rosu sau infra-rosu), unde lumina este absorbita mai putin, fasciculul este mai penetrant (ignorand efectele imprastierii).

Cromoforii sunt componente ale tesutului care absorb lumina. Absorbția este functie de lungimea de unda si functie de cromofor. (fig.6). Multe molecule organice manifesta o absorbție in regiunea UV, astfel ca penetrarea in UV este foarte slaba (cativa μm). In spectrul vizibil (albastru, verde si galben), absorbția este datorata in principal hemoglobinei si melaninei. Spectrele rosu si infra-rosu apropiat (600-1200nm) sunt slab absorbante si penetreaza adanc in tesut (aceasta penetrare este limitata de imprastierea optica). In spectrele infra-rosu apropiat si indepartat, apa absoarbe intens, lumina avand efecte superficiale. Conversia luminii absorbite in caldura produce "incalzirea primara".

ii. Mecanismele transferului de caldura

Transferul caldurii spre tesuturi va tinde sa mareasca volumul acestei surse de "caldura primara". Acest transfer este esential produs de mecanisme de conductie; influenta circuitului sanguin (transport prin convecție) este neglijabil. Conductia poate fi considerat ca fiind ca un transfer de energie prin interactiune cu particulele tisulare. Acest transfer se produce aleatoriu, intre particule mai mult sau mai putin energetice si au ca rezultat "un volum secundar incalzit" care este mai mare decat "sursa primara", bazata numai pe conversia luminii in caldura. De aceea, cand se studiaza denaturarea tisulara, trebuie luat in calcul "volumul secundar incalzit".

iii. Mecanismul denaturarii tisulare

Denaturarea tisulară este rezultatul final al acțiunii termice asupra tesuturilor. Cunoștințele de cinetică ale acestei transformări sunt necesare pentru a descrie procesul de denaturare. Aceste cinetici depind de temperatura din țesut, de timpul de încălzire și de susceptibilitatea țesutului la distrucție termică.

iv. Rezultatele efectelor termice ale diferitelor laseri

Acțiunea termică a fascicului laser poate fi descrisă ca una din cele trei descrise mai jos, depinzând de gradul și durata încălzirii tisulare:

1. **Hipertermia**- însemnând o creștere moderată în temperatura (41-44 grd.) pentru câteva zeci de minute, având ca rezultat moartea celulară datorată schimbărilor în procesele enzimatice. Acest proces este greu de controlat, așa că este puțin utilizat în practică.

2. **Coagularea**- se referă la o necroză ireversibilă cu distrucție tisulară imediată. Temperatura ajungând la 50-100 grd. Pentru câteva secunde, produce desicatăie, distrugere și contractare tisulară prin denaturarea proteinelor și a colagenului.

3. **Volatilizarea**- se traduce prin pierdere de material tisular.

Constituenți tisulari variați dispar în fum la 100 grd., în relativ scurt timp (1/10 secunde). La marginea zonei de volatilizare există o regiune de necroză de coagulare cu o tranziție graduală între volatilizare și zonele încălzite. Efectul hemostatic se datorează zonei de necroză de coagulare. Dacă zona de volatilizare are o zonă cu diametrul de câțiva mm, este posibil să distrugă tumori mai mari decât cele tratate prin simplă coagulare. Dacă regiunea de volatilizare este îngustă, este obținut un efect de tăiere.

Fototermoliza selectivă

Teoria fototermolizei selective se referă la absorbția energiei laser de către un cromofor țintă, fără lezare termică semnificativă a țesutului înconjurător. Pentru a achiziționa fototermoliza selectivă, laserul trebuie să producă un fascicul de lumină cu lungime de undă de preferință absorbit de cromoforul din leziune. De importanță egală este și durata pulsului fascicului laser care trebuie să fie mai scurt decât timpul de relaxare termică al cromoforului pentru a preveni disiparea energiei termice dincolo de cromoforul țintă.

Timpul de relaxare termică este definit ca timpul necesar pentru cromofor de a se răci la jumătate din peak-ul temperaturii sale după iradierea laser, care este proporțională cu pătratul mărții cromoforului.

În general, obiectele mici se răcesc mai repede decât cele mari. De exemplu, melanozomii cu mărime de 0,5-1 μm au un timp de relaxare termică de 1 s, în timp ce capilarele cu mărime de 10-100 μm au un timp de relaxare termică de 1 ms. Dacă diametrul pulsului este mai mare decât timpul de relaxare termică, leziuni termice nespecifice se produc datorită difuziei căldurii. În final, energia eliberată către ținta (fluente), trebuie să fie suficient de mare pentru a distruge cromoforul în timpul duratei pulsului. Bazat pe teoria fototermolizei selective, lungimea de undă, durata pulsului și fluentele laserului, au ca rezultat croirea leziunii selective, fără lezare termică nespecifică asupra țesutului înconjurător.

Laserii care emit în lumină vizibilă au fost desemnați pe baza fototermolizei selective. Acești laseri sunt: laserii în impulsuri cu soluție colorată, Q-switched ruby, Nd:YAG și alexandrite. Lungimea de undă a fiecărui laser este absorbită preferențial de anumiți

cromofori. Cei mai importanti cromofori nta cutanati pentru lumina vizibila sunt: melanina si oxihemoglobina. Acesta din urma are trei peak-uri principale de absorbtie(418nm, 542nm, 577nm), in timp ce melanina are un spectru mult mai larg de absorbtie de-a lungul spectrelor ultraviolet, vizibil si infrarosu apropiat, cu scaderea absorbtiei odata cu cresterea lungimii de unda. Apa absoarbe in principal energia laser din infrarosu. Adancimea penetrarii afecteaza abilitatea de a trata anumiti cromofori la anumite adancimi cu anumite lungimi de unda. De exemplu, peak-ul principal pentru absorbtie al hemoglobinei este de 420nm, dar aceasta lungime de unda va penetra doar jonctiunea dermo- epidermica(100µm), ceea ce va limita utilizarea laserilor cu aceasta lungime de unda pentru leziunile vasculare cutanate. Peak-ul mic de absorbtie al oxihemoglobinei la 577nm este mai util clinic datorita penetrarii mai profunde achizitionate la aceasta lungime de unda.

II. Efectele mecanice ale fasciculului laser

Aceste efecte pot rezulta din crearea plamei, a vaporizarii explozive sau a fenomenelor de cavitatie, fiecare din ele fiind asociate cu producerea de unde de soc. Cu Nd:YAG laser cu impulsuri de nano- sau pico-secunde, un flux luminos de foarte mare intensitate pe suprafata ionizeaza atomii si creeaza 1. **plasma** . La marginea regiunii ionizate exista un gradient de presiune crescut care determina propagarea undei soc. Efectul distructiv este determinat de expansiunea acestei unde soc. Acesti laseri sunt folositi in oftalmologie pentru a sparge membranele care se dezvoltă adesea dupa implanturi de lentile artificiale.

Cand timpul de expunere al laserului este mai mic decat timpul caracteristic al difuziei termice in tesut, se produce o "incastrare" termica cu acumulare de caldura fara difuzie si 2. **vaporizare exploziva** a tinteii. Acest mecanism este implicat in fototermoliza selectiva obtinuta cu impulsuri cu dye laser emise timp de 500µs la 585nm ai este utilizat pentru a trata angioamele cutanate plane.

In final, daca incastrarea mecanica este adaugata incastrarii termice, vaporizarea exploziva nu se mai produce , producandu-se doar gaze care determina **implozie** cand fasciculul laser este intrerupt, creand fenomenul de 3. **cavitatie**. Acesta este mecanismul de utilizare pentru fragmentarea calculilor urinari prin impulsuri laser care emit in microsecunde.

III. Efectul fotoablativ al laserilor

Acest efect este definit prin pura ablatie a materialului, fara leziuni termice ale marginilor, cum este cel determinat de bisturiu. Se produce datorita principiului disociatiei, Cu lungimi de unda foarte scurte(190-300nm), campul electric asociat cu lumina este mai mare decat energia de legare dintre molecule. Legaturile moleculare sunt rupte si componentele tisulare sunt vaporizate, fara generare de caldura la nivelul marginii. Se obtine acest efect cu laseri cu lungimi de unda foarte energice, precum cele emise in ultraviolet(laserii excimeri ce emit: ArF la 193nm, KrF la 248m, XeCl la 308nm). Actiunea este foarte superficiala, de ordinul catorva microni, deoarece lumina la aceste lungimi de unda este foarte puternic absorbita de tesut.

Desemenea, efectul fotoablativ poate fi obtinut de laseri ce emit in infrarosu, cum ar fi Er:YAG la 2900nm. Mecanismul initial este conversia luminii in caldura, fara ca ceasta

caldura sa fie difuzata. 2900nm este peak-ul de absorbtie pentru apa, fiind atat de intensa pentru apa, incat vaporizarea este imediata si superficiala. Adicional, durata foarte scurta a impulsului(sute de μ s), evita fenomenul de difuzie termica.

Efectul fotoablativ nu ofera avantaje practice pentru incizii sau pentru ablatia tesutului vascular, deoarece tesuturile vor sangera la fel ca si la bisturiu. Poate fi folosit doar la tesuturi care nu sangereaza. De fapt este dificil de imitat actiunea unui bisturiu, deoarece trebuiesc luate in seama nu numai directia si viteza de taiere, dar si presiunea aplicata asupra tesutului.

Ca si exemplificare pentru acest efect, laserii excimeri si-au gasit aplicatie in oftalmologie pentru keratoplastia fotorefractiva. Aceasta procedura se foloseste la pacientii cu probleme de refractie. In miopie imaginea este formata in fata retinei, in timp ce in hipermetropie imaginea este formata in spatele retinei. Tehnica laser schimba curbatura corneei pentru a corecta dificultatea de focalizare a imaginii pe retina. Similar, patologii corneene variate pot fi tratate, cum ar fi efectele adverse post-keratita, distrofia sau keratinizarea. O analiza preliminara a topografiei corneene, permite specificarea corectiei cerute si permite controlul parametrilor tratamentului laser. Se utilizeaza un laser excimer ArF care emite fascicul la 193nm, fiind stopat imediat de straturile superficiale ale corneei, rezultand fotoablatia suprafetei. Adancimea fotoablatiei poate varia de la zeci pana la 150 μ m(1 dioptrie miopie este echivalenta cu 10 μ m de fotoablatie. Tratamentul se aplica unui pacient dupa anestezie corneana, deoarece este imposibil ca pacientul sa nu-si miste ochiul in timpul tratamentului, care poate dura cateva secunde. Fasciculul laser este ajustat fie printr-un diafragm, fie printr-o masca. Operatia este dureroasa si vederea neclara dureaza cateva saptamani, clarificandu-se progresiv. **Complicatiile** keratoplastiei fotorefractive sunt: regresia corectiei, orbirea si astigmatismul datorate decentrarii posibile a fasciculului laser. Indicatiile chirurgiei cu laseri excimeri nu a fost precis definita, deoarece experienta acestei forme de tratament este limitata la cativa ani.

IV.Efectul fotodinamic al laserilor

Terapia fotodinamica implica conducerea relativ selectiva a unui medicament fotosenzitiv catre tesutul tinta si iradierea ulterioara a acestuia cu lumina de lungime de unda potrivita in prezenta oxigenului, producandu-se oxigen singlet prin inducerea unei actiuni citotoxice. Iluminarea este necesara la o lungime de unda corespunzatoare peak-ului de absorbtie al medicamentului.

Localizarea efectului in tesutul tinta este realizat cel mai comun prin injectarea intravenoasa a medicamentului fotosenzitiv, dar poate fi obtinut acelasi efect si prin administrarea topica sau orala a medicamentului. Trebuie mentionat ca medicamentele fotosensitivate utilizate nu sunt toxice la dozele folosite.

Iluminarea laser este aplicata cu ajutorul fibrelor optice in timp de cateva ore pana la cateva zile de la administrarea medicamentului fotosenzitiv. Lungimea de unda folosita depinde de absorbtia medicamentului si de adancimea dorita a efectului asupra tesutului. Lumina din regiunea verde a spectrului este folosita pentru efectele superficiale, in timp ce lumina din regiunea rosie a spectrului este folosita pentru efectele profunde. Se folosesc de obicei dye-laseri pompati in alti laserii in regiunile verde si rosu a spectrului.

Mecanismul de actiune al medicamentului consta in faptul ca dupa ce a fost excitat de absorbtia unui foton, se intoarce la starea sa de baza si transfera energie oxigenului din mediul ambient, care este transformat in oxigen singlet extrem de reactiv si toxic, care la randul sau oxideaza toti constituentii tisulari cu care vine in contact, raspandindu-se foarte putin, astfel incat efectul sau este foarte localizat.

Singurul medicament fotosenzitiv folosit in Franta este FOTOFRIN, un derivat d hematoporfirina obtinut in Canada de catre QLT-inc.

Cele mai importante **avantaje** ale acestei tehnici comparativ cu laserii termici sunt:

- 1.Posibilitatea tratarii cu succes a tumorilor mici sau primare cu eradicare completa;
- 2.Posibilitatea tratarii omogene a uni arii largi(cancer esofagian Barrett sau cancere vezicale multifocale);
- 3.Procesul de vindecare duce la un risc scazut de perforatie a organelor cavitare comparativ cu laserii termici, ducand la un rezultat cosmetic mai bun(cancerele de piele);
- 4.Are o oarecare selectivitate intre regiunile patologice si cele sanatoase.

Cele mai importante **dezavantaje implca:**

- 1.Fotosenzitivitatea pielii, deoarece unele medicamente raman in piele, evitandu-se astfel expunerea la soare pentru mai mult de patru saptamani;
- 2.Costul, valabilitatea si tehnica care se dezvoltta greu;
- 3.Dificultatea in dezvoltarea sistemului de eliberare a luminii laser destinate ariei tinta pentru a fi tratate.

Indicatiile acestei tehnici sunt:

1. Tratamentul paleativ in cancerele obstructive ale cailor aeriene si ale esofagului;
2. Tratamentul curativ in cancerele mentionate mai sus, precum si in cancerele multiceptrice de vezica urinara;
3. In dermatologie, calitatea rezultatelor cosmetice poate justifica folosirea acestei tehnici in tratamentul cancerelor de piele;
4. Neurochirurgie
5. Oftalmologie
6. Ginecologie
7. Leziuni precanceroase, cum sunt displazia esofagului inferior;
8. Tratamentul leziunilor virale, cum ar fi virusul papiloma
9. Psoriazisul

5.Parametrii laser si interactiile tisulare

I.Characteristicile razei laser

O trasatura importanta a luminii produsa de laser este modul de distributie al intensitatii de-a lungul diametrului razei.Majoritatea laserilor cutanati produc o raza cu un **profil Gaussian** in care maximul de intensitate este in centrul razei si se atenuueaza spre periferie. Din punct de vedere clinic, aceasta are ca rezultat necesitatea de a trata tesutul cu o anumita suprapunere a razei laser , pentru a elibera energie catre tesut intr-un mod uniform. Dar exista laseri care au intensitatea cea mai mare la periferia razei sau fluctuand de-a lungul diametrului razei, ceea ce are ca rezultat o supraincalzire a tesutului la suprapunerea razelor, cu limitarea utilizarii acestora in clinica.

II.Marimea spotului

Marimea spotului laserului este echivalenta cu sectiunea fascicului laser. Fluenta si iradierea sunt invers proportionale cu patratul razei laserului, astfel incat , injumatatind marimea spotului, creste densitatea de putere cu un factor multiplu de 4.

Aceasta proprietate subliniaza deasemenea disiparea laserului in piele. Astfel ca o marime a spotului mica permite o disipare mai mare a laserului in tesut. O marime a spotului mare(7-10mm) este necesara pentru maxima penetrare a luminii laser in derm sau in tinte mai profunde.

III.Durata pulsului

Lumina laser poate fi furnizata tesutului in doua moduri distincte:

1. unde continue;
2. impulsuri laser.

1.Laserii cu unde continue emit un fascicul constant de lumina care poate determina lezare tisulara non-selectiva;

2.Emiterea pulsata a luminii laser permite o leziune tisulara selectiva.

Durata timpului de expunere la o lumina laser determina rata cu care energia laser este furnizata tesutului.Astfel ca durata impulsului poate fi de la foarte scurta(nanosecunde), pana la lunga(milisecunde) cum sunt laserii folositi pentru indepartarea firelor de par. Durata impulsului oricarui laser dat va fi determinat prin timpul de relaxare termica al tesutului tinta de interes.(fig.6). Timpul de relaxare termica este proportional in general cu marimea structurii tinta.De exemplu Q-switched laser tinte structuri foarte mici cu timp de relaxare scurt, cum ar fi melanozomii si tusul din tatuaje.

Crescand durata impulsului laser YAG, creste si selectivitatea sa pentru structuri mai profunde, cum ar fi indepartarea firului de par.

IV.Racirea suprafetei de interes

Cand cromoforul continut in tesutul tinta pentru ablatie, cum este melanina foliculului pilos este localizat mai profund in piele comparativ cu alte tinte, cum ar fi melanina epidermica, selectivitatea laserilor pentru tesutul tinta poate fi imbunatatitaprin racirea suprafetei. Exista trei metode principale de furnizare a racirii suprafetei:

- 1.pre-racirea;
- 2.racirea in paralel cu aplicarea laserilor ;
- 3.post-racirea.

1.Pre-racirea se defineste prin scaderea temperaturii epidermului imediat dupa furnizarea laserului pulsatil, de obicei prin spray cu criogen;

2.Racirea in paralel se produce in acelasi timp cu administrarea impulsului laser, de obicei prin utilizarea unui varf cu apa racita, preferata pentru laserii cu durata lunga a impulsului;

3. Post-racirea cu gheata ajuta la reducerea durerii si a edemului, dar are efecte scazute pe micșorarea leziunii tisulare termice induse de laser.

Laserii cu CO₂ si Er:YAG

Ablatia fototermica si remodelareader