



J.L.N. Roodenburg¹
M.J.H. Witjes¹
D.C.G. de Veld¹
I.B. Tan²
J.M. Nauta¹

Lasers in de tandheelkunde 8

Het gebruik van lasers bij mondziekten en kaakchirurgie

Samenvatting

Trefwoorden:

- Laser
- Mondziekten en kaakchirurgie
- Fotodynamische therapie

Uit 'de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie, sectie Oncologie, van het Academisch Ziekenhuis Groningen en 'het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam.

Datum van acceptatie:

5 oktober 2002.

Adres:

Prof.dr. J.L.N. Roodenburg
AZ Groningen
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
j.l.n.roodenburg@kchir.azg.nl

Sinds de jaren zeventig worden lasers in de mondziekten en kaakchirurgie toegepast. Hierbij wordt gebruikgemaakt van de weefsel-specifieke absorptie van de golflengte van het licht dat door de verschillende lasersystemen wordt geproduceerd. De chirurgische toepassingen van lasers zijn het verdampen, het excideren en het coaguleren van afwijkingen. Dit gebeurt met de CO₂-laser, de Nd:YAG-laser en de Argonlaser.

Voor de diagnostiek van slijmvliesafwijkingen wordt gebruikgemaakt van licht en laserlicht. Er wordt gekeken naar de fluorescentiepatronen van de afwijking bij excitatie door licht van verschillende golflengtes. Door middel van patroonherkenning van de fluorescentie wordt geprobeerd om afwijkingen te detecteren en mogelijk zelfs te diagnosticeren.

Door het toedienen van lichtgevoelige stoffen die min of meer een specifieke affiniteit hebben tot tumorweefsel, kan zogenaamde fotodynamische therapie (PDT) worden toegepast. Als de lichtgevoelige stof praktisch alleen in tumorweefsel is opgenomen, kan deze met behulp van laserlicht worden geactiveerd en ontstaan zuurstofradicalen die de kanker vernietigen. Aanvankelijk waren er problemen met de dosimetrie van de stof en het licht. Nu wordt PDT toegepast voor de behandeling van oppervlakkig gelegen plaveiselcelcarcinomen van het mondslijmvlies.

ROODENBURG JLN, WITJES MJH, VELD DCG DE, TAN IB, NAUTA JM. Lasers in de tandheelkunde 8. Het gebruik van lasers bij mondziekten en kaakchirurgie. Ned Tijdschr Tandheelkd 2002; 109: 470-474.

Inleiding

Toen lasers in de jaren zeventig beschikbaar kwamen voor toepassing in de geneeskunde, werden er ook indicaties onderzocht binnen het vakgebied van mondziekten en kaakchirurgie. Aanvankelijk werd vooral gekeken naar de mogelijkheid om met lasers operaties uit te voeren. Hierbij was het van belang gebruik te maken van de eigenschappen van de golflengte van het laserlicht. Het effect van een laser wordt bepaald door de absorptie in weefsel; ook de kleur van het weefsel heeft invloed op deze absorptie (Ten Bosch, 2002).

In de mondziekten en kaakchirurgie zijn vooral de CO₂-laser, de Argonlaser en de Nd:YAG-laser onderzocht op chirurgische toepasbaarheid. De CO₂-laser bleek bij uitstek geschikt voor het verwijderen van weefsel door middel van verdamping en/of excisie. De Argonlaser is toegepast voor de behandeling van oppervlakkige hemangiomen en de Nd:YAG-laser voor coagulatie van hemangiomen en het coaguleren van tumoren (Ten Bosch en Roodenburg, 1986). Van deze lasers wordt de CO₂-laser algemeen gebruikt. De kostprijs van de CO₂-laser en de noodzaak om deze te gebruiken in combinatie met een operatiemicroscop hebben ertoe geleid dat deze techniek hoofdzakelijk in oncologische centra en grotere ziekenhuizen wordt toegepast.

Licht staat ook in de belangstelling als diagnosticum. Door met een bepaalde golflengte afwijkingen te belichten en de optredende fluorescentie te meten en te analyseren lijkt het mogelijk om afwijkingen te herkennen. Het is een techniek die nog in ontwikkeling is, maar misschien een plaats kan hebben in de diagnostiek van afwijkingen van het mondslijmvlies.

Een andere behandelingsvorm waarbij lasers worden

gebruikt, is de fotodynamische therapie (Nauta, 1997). Dit is een behandelingsmethode voor oppervlakkige, goed toegankelijke, maligne tumoren. Hierbij wordt een lichtgevoelige stof intraveneus toegediend of lokaal geapplied. Nadat de tumor deze lichtgevoelige stof heeft opgenomen, kan een belichting plaatsvinden met licht van een voor deze stof specifieke golflengte waarna door het vrijkomen van zuurstofradicalen de tumor wordt vernietigd.

In deze bijdrage zullen de drie genoemde toepassingen worden besproken.

Chirurgische behandeling met behulp van lasers

Als chirurgische modaliteit kunnen lasers gebruikt worden om afwijkingen te verdampen, te excideren of te coaguleren. Voor verdamping en het maken van incisies worden lasers gebruikt die licht produceren met een golflengte die zeer sterk door weefsel wordt geabsorbeerd en daardoor een geringe penetratie van tientallen van millimeters tot enkele millimeters heeft. De geabsorbeerde energie leidt dan tot acute weefseldesintegratie. Vooral de CO₂-laser wordt hiervoor gebruikt.

Een laser met coagulerende eigenschappen heeft vaak een lagere absorptiecoëfficiënt en het laserlicht dringt dieper in het weefsel door, meestal enkele millimeters. De temperatuurverhoging ten gevolge van de geabsorbeerde energie leidt tot coagulatie van weefsel. De Argon- en de Nd:YAG-laser worden voor het coaguleren van afwijkingen toegepast. Door gebruik te maken van licht met een complementaire kleur ten opzichte van het te behandelen weefsel, wordt een goede absorptie bewerkstelligd. Zo wordt groen-blauw licht

goed door rood weefsel geabsorbeerd. Met lasers die voor excisies en verdamping worden gebruikt, kan, wanneer het vermogen beperkt wordt, vaak ook een oppervlakkige coagulatie worden uitgevoerd. Bloedingen uit capillairen kunnen daardoor worden gestelpt.

Weefselverdamping

De CO₂-laser is een chirurgische laser, die de afgelopen decennia een plaats heeft verworven bij de behandeling van slijmvliesafwijkingen door middel van verdamping (Roodenburg *et al.*, 1991; Gooris en Roodenburg, 1999; Schoelch *et al.*, 1999). De golflengte van CO₂-laserlicht is 10.600 nm. Licht van deze golflengte wordt sterk door waterhoudend weefsel geabsorbeerd (Ten Bosch, 2002). Wanneer weke delen, die voor een groot deel uit water bestaan, worden blootgesteld aan CO₂-laserlicht, vindt een sterke absorptie plaats in het oppervlakkige deel van het weefsel. Wanneer voldoende energie op deze wijze wordt toegediend, treedt verdamping van het weefsel op. Op dit principe berust de werking van de CO₂-laser als chirurgisch instrument. Dit verdampingsproces van weefsel is afhankelijk van de toegevoegde hoeveelheid energie. Deze energie is goed te doseren door het aanpassen van het vermogen en de expositietijd. Hierdoor is het mogelijk om zeer gecontroleerde weefselablatis uit te voeren. Om een zorgvuldig gebruik van CO₂-laserlicht te waarborgen wordt de laser gekoppeld aan een operatiemicroscop (afb. 1). Enerzijds is er het voordeel van het met optische vergroting controleren van het effect van de laser. Anderzijds is de operatiemicroscop een stabiele opstelling vanwaaruit het laserlicht uiterst nauwkeurig kan worden gericht op de te behandelen afwijking.

In het vakgebied van de mondziekten en kaakchirurgie wordt hoofdzakelijk gebruikgemaakt van de eigenschap van de laser om oppervlakkig gelegen slijmvliesafwijkingen te verdampen. Het gaat hierbij om afwijkingen als leukoplakie, melanosis en lichen planus. In instituten die over dergelijke apparatuur kunnen beschikken, is de CO₂-laserverdamping van leukoplakie min of meer een standaardbehandeling geworden.

Leukoplakie is een premaligne aandoening die kan ontaarden in een plaveiselcelcarcinoom. Het risico van ontaarding kan worden ingeschat op grond van de klinische verschijningsvorm, de mate van dysplasie en in mindere mate op grond van etiologische factoren, lokalisatie, leeftijd en geslacht van de patiënt (Van der Waal *et al.*, 1997). Behandeling van leukoplakie kan plaatsvinden na het stellen van de diagnose, waarbij



Afb. 1. CO₂-laser met operatiemicroscop.

een biopsie noodzakelijk is. Daarnaast moet geprobeerd worden de etiologische factoren te corrigeren.

De CO₂-laserbehandeling kan meestal onder plaatselijke verdoving worden verricht. Bij afwijkingen die in de oropharynx gelegen zijn, is narcose vaak nodig. Hierbij moet gebruikgemaakt worden van speciale tubes en een aangepaste narcose om ontbranding te voorkomen (Hermsen *et al.*, 2002).

Bij de verdamping van oppervlakkig gelegen slijmvliesafwijkingen wordt het laserlicht enigszins gedefocuseerd tot een spot van ongeveer 1 mm en er worden vermogens variërend van 5 tot 25 Watt gebruikt. De dosis is afhankelijk van de dikte van de afwijking (afb. 2). Tegenwoordig zijn er ook scanners beschikbaar die laserlicht in focus over een tevoren bepaald gebied bewegen. Door de visuele controle via de operatiemicroscop is het goed te zien wanneer de submucosa is bereikt en daarmee het afwijkende epitheel is verwijderd. Om alle gebieden in de mondholte te kunnen bereiken, is een endoscoop ontwikkeld met een spiegel. Hiermee kunnen ook afwijkingen van bijvoorbeeld de linguale zijde van de onderkaak worden bereikt en behandeld.

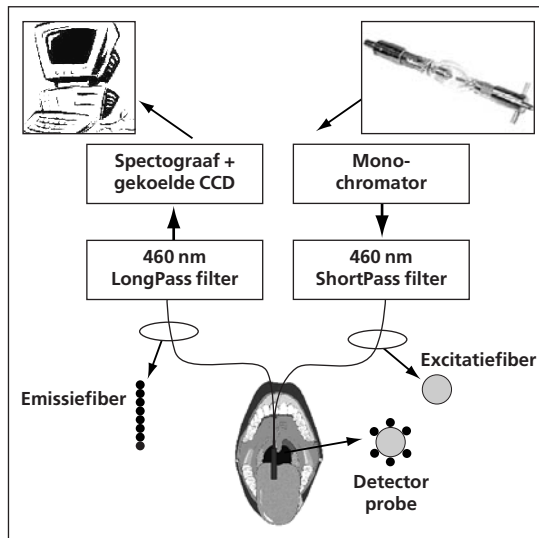
Afb. 2a. Leukoplakie op de overgang van tong en mondbodem links.
b. Wond direct na CO₂-laserverdamping.
c. Genezen wond 4 weken na CO₂-laserverdamping.



Afb. 3. Probe voor het verrichten van auto-fluorescentie-onderzoek van het mond-slijmvlies.



Afb. 4. Schema van apparatuur voor fluorescentie-onderzoek.



Het curatiepercentage van de CO₂-laserverdamping van leukoplakie is ongeveer 90%. Recidieven worden vooral gezien bij patiënten bij wie etiologische factoren blijven bestaan. Na een behandeling van leukoplakie met een CO₂-laser worden sporadisch toch maligne ontlaedingen waargenomen. De incidentie is aanzienlijk lager dan wanneer geen behandeling zou zijn uitgevoerd (Van der Waal *et al*, 1997). Hiermee lijkt de CO₂-laserverdamping een goede preventieve behandeling.

Naast de relatief eenvoudige uitvoerbaarheid van de behandeling en de goede curatie geeft de CO₂-laserverdamping een fraaie wondgenezing met slechts geringe littekenvorming. De weefsels blijven daarmee soepel en storen de functie niet of nauwelijks.

Weefselexcisie

Door de CO₂-laser in focus te gebruiken is het mogelijk om nauwkeurige incisies te maken. Voor goed bereikbare gebieden heeft de CO₂-laser nauwelijks voordelen boven conventionele chirurgische technieken zoals het scalpel of diathermie. In dat kader zijn zelfs enkele nadelen te melden. Incideren met een CO₂-laser gaat langzaam en geeft aanleiding tot meer weefselverlies dan wanneer een scalpel wordt gebruikt. Daarnaast zijn de coagulerende eigenschappen gering. Alleen kleine bloedvaten kunnen met de laser worden gecoaguleerd.

Wanneer echter dieper in de lucht- en voedselweg moet worden geopereerd, kan het feit dat bij laserchi-

urgie geen contact tussen weefsel en instrument nodig is, een voordeel zijn. Het gebied van de oropharynx kan goed worden bereikt. Vanwege de beperkte coagulerende eigenschappen van de laser is het noodzakelijk dat er diathermie beschikbaar is om bloedingen uit vaten groter dan capillairen te stelpen.

Weefselcoagulatie

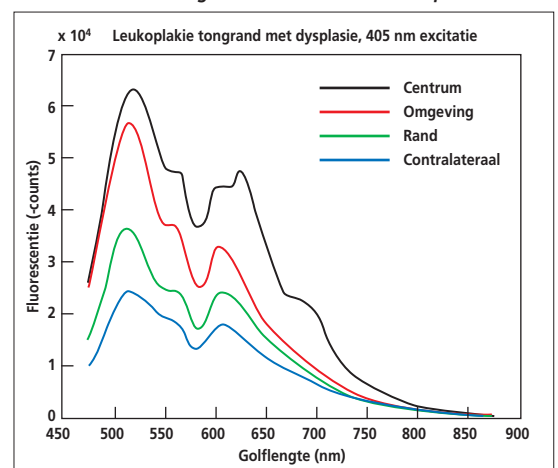
Wanneer lasers voor coagulatie van weefsels worden gebruikt, kan gebruikgemaakt worden van een weefspecifieke absorptie. Dit betreft meestal kleurspecifieke absorptie, bijvoorbeeld van groen-blauw licht van een Argonlaser in rode weefsels. Deze laser kan daarom worden gebruikt voor de coagulatie van oppervlakkig gelegen hemangiomen (Bailey *et al*, 1998).

Een niet-weefsel-specifieke coagulatie kan met behulp van de Nd:YAG-laser worden uitgevoerd. Maligne tumoren kunnen op deze wijze worden verkleind wanneer resectie, bestraling of chemotherapie niet mogelijk is. Curatie door middel van coagulatie van kwaadaardige tumoren is zeer onwaarschijnlijk, omdat zelden radicaliteit wordt bereikt. Het verkleinen van obstruerende tumoren of het stelpen van oppervlakkig bloedende tumoren met behulp van de Nd:YAG-laser kan wel een, zij het vaak tijdelijk, palliatief effect hebben.

Diagnostiek met lasers

Bij proefdieronderzoek met photosensitizers die ten behoeve van fotodynamische therapie werden getest, werd tevens onderzoek gedaan naar de fluorescerende eigenschappen van deze stof (Witjes *et al*, 1996). Deze techniek wordt ook wel *in vivo*-spectroscopie genoemd. De apparatuur die hiervoor is ontwikkeld, is zo gevoelig gebleken dat daarmee ook autofluorescentie van afwijkingen kan worden gemeten. Een voordeel van de autofluorescentie is dat geen lichtgevoelige stoffen behoeven te worden toegepast en de bijwerkingen van dergelijke stoffen vermeden kunnen worden (Richards-Kortüm en Sevic-Muraca, 1996). Nadat in een diermo-

Afb. 5. Grafische weergave van autofluorescentiespectrum.





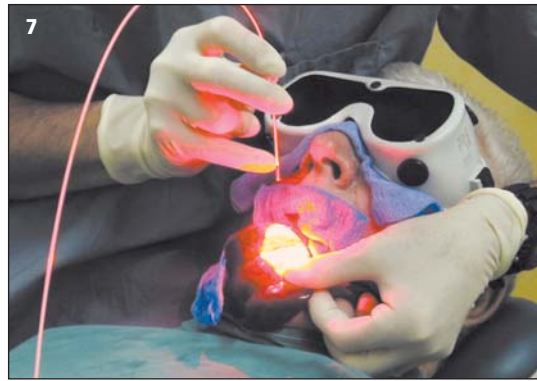
del met geïnduceerde plaveiselcelcarcinomen van het slijmvlies van de bek van een rat autofluorescentie was onderzocht, werd begonnen met klinisch onderzoek. Er werd een speciale probe ontwikkeld waarmee excitatielicht aan weefsel kon worden toegediend en tegelijkertijd de fluorescentie kon worden gemeten (afb. 3). Omdat niet duidelijk was wat de optimale excitatiegolflengte is, werd van licht met golflengten tussen 350 nm en 450 nm gebruikgemaakt.

Voor het opwekken van autofluorescentie kan bestaan worden met een lamp in plaats van een laser, bijvoorbeeld een Xenonlamp (afb. 4). De gemeten autofluorescentie wordt spectraal ontleed met behulp van een spectrograaf. De vorm en de intensiteit van de spectra worden bepaald door de concentratie van fluorescerende stoffen in het weefsel, zoals NADH en collageen, maar ook door de mate van bloedabsorptie en door de weefselstructuur (afb. 5). Hoewel de exacte bijdragen van deze factoren niet uit de spectra geëxtraheerd kunnen worden, kunnen uit spectrale veranderingen mogelijk toch conclusies getrokken worden over de aard van het weefsel.

In een pilotonderzoek bleek het mogelijk met deze apparatuur leukoplakieën te onderscheiden van gezond slijmvlies (Van Staveren *et al.*, 2000). In een groter onderzoek wordt op dit moment de *in vivo*-fluorescentie onderzocht van de verschillende soorten slijmvlies en de diverse slijmvliesafwijkingen zoals leukoplakie, lichen planus en plaveiselcelcarcinomen. Het doel van dit onderzoek is om apparatuur te ontwikkelen die behulpzaam kan zijn bij de detectie van premaligne en maligne veranderingen.

Fotodynamische therapie

Fotodynamische therapie (PDT) is een behandeling waarbij gebruikgemaakt wordt van lichtgevoelige stoffen die een hoge affiniteit hebben tot tumorweefsel



Afb. 6. Oppervlakkig groeiend plaveiselcelcarcinoom van de tong.

Afb. 7. Therapeutische belichting van tongcarcinoom na toediening van Foscan.

(Grant *et al.*, 1993; Nauta, 1997; Biel, 1998; Hopper, 2000). De stoffen kunnen zowel systemisch als topicaal worden toegediend. Nadat de lichtgevoelige stof de hoogste concentratie in tumorweefsel heeft bereikt, wordt deze geactiveerd met licht van een bijpassende golflengte. Meestal is de stof te activeren met twee golflengten. Eén golflengte leidt tot fluorescentie van de stof en kan gebruikt worden voor detectie van de afwijking. De andere golflengte leidt tot het vrijkomen van zuurstofradicalen en daarmee tot destructie van de tumor (afb. 6-8). Bij lokale applicatie kan deze optimale concentratie in de tumor na enkele uren worden bereikt. Bij stoffen die systemisch worden toegepast, kan dat langer, wel 24 of 96 uur, duren. De lichtgevoelige stof heeft weliswaar een hoge affiniteit voor tumorweefsel, toch wordt deze ook in normaal weefsel opgenomen. Dit betekent dat wanneer weefsel rond de tumor aan licht van de therapeutische golflengte wordt blootgesteld ook hierin schade kan optreden. Bij systemisch toegepaste photosensitizers is het gehele lichaam gedurende enkele dagen tot weken gevoelig voor daglicht en kunnen huidverbrandingen optreden. Dit kan worden voorkomen door het zorgvuldig afschermen van het omgevende, gezonde weefsel.

Momenteel is er een sensitizer beschikbaar, Foscan (Biotech Pharma Ltd, Stirling UK), die goede eigenschappen bezit voor de tumorbehandeling en waarvan de bijwerkingen zoals de fotosensibilisatie acceptabel zijn. Om voldoende lichtenergie van de juiste golflengte te kunnen appliceren, wordt van lasers gebruikgemaakt. Foscan wordt geactiveerd met laserlicht van 652 nm. Bependingen van deze methode zijn naast de eerder genoemde bijwerkingen van de photosensitizer de indringdiepte van het laserlicht (tot 1 cm). Dit betekent dat slechts dunne, oppervlakkig gelegen tumoren met deze methode kunnen worden behandeld. Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam participeert in een internationaal onderzoek op dit gebied. De patiënt krijgt 96 uur

Afb. 8. a. Necrose na fotodynamische therapie.

b. Genezende wond 6 weken na fotodynamische therapie.

c. Gezeten tong, 10 weken na fotodynamische therapie.



voor de behandeling de Foscan intraveneus toegediend. Tijdens de belichting wordt de omgeving van de tumor afgedekt met een lichtabsorberende was. Het vermogen dat wordt toegediend, bedraagt 20 joules per cm². Dit betekent dat een behandeling ongeveer drie minuten duurt. Na de behandeling treedt necrose op die wordt afgestoten, waarna een fraaie genezing volgt. Na de behandeling moet de patiënt veertien dagen daglicht vermijden.

Conclusie

Binnen de mondziekten en kaakchirurgie is van de diverse chirurgische lasers de CO₂-laser het best toepasbaar gebleken. De CO₂-laser is vooral zeer geschikt voor het verdampen van oppervlakkige slijmvliesafwijkingen en voor het doen van incisies dieper in de adem- en voedingsweg, waarbij het een voordeel is dat zonder instrumenteel contact gewerkt kan worden. De kosten van de apparatuur en bijbehorende operatiemicroscoop zijn er de oorzaak van dat de apparatuur hoofdzakelijk beschikbaar is in ziekenhuizen waar hoofdhalstumoren worden behandeld.

Fotodynamische therapie is als principe altijd veelbelovend geweest. Een behandeling waarbij een stof selectief door tumorweefsel wordt geabsorbeerd en daarna kan worden geactiveerd en tumornecrose optreedt, is een aantrekkelijk concept. Tot voor kort waren de bijwerkingen echter van dusdanige aard dat dit een belemmering was voor uitgebreide toepassing. Ook de beperkte werking in de diepte is een probleem dat remmend heeft gewerkt op de ontwikkeling van deze behandelingsvorm. Met de nieuwe generatie fotosensitizers lijkt deze techniek nu toch een plaats te krijgen in de behandeling van oppervlakkig groeiende plaveiselcelcarcinomen van de mondholte.

In vivo-spectroscopie is een interessante ontwikkeling die kan bijdragen tot de detectie en de diagnostiek

van slijmvliesafwijkingen. De eerste resultaten van het onderzoek zijn interessant, maar histopathologisch onderzoek zal voorlopig nog de gouden standaard zijn bij de diagnostiek van dergelijke afwijkingen.

Literatuur

- BAILEY CM, FROELICH P, HOEVE HL. Management of subglottic haemangioma. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 765-768.
- BIEL MA. Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia - Review. *Laryngoscope* 1998; 180: 1259-1268.
- BOSCH JJ TEN. Lasers in de tandheelkunde 1. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2002; 109: 83-87.
- BOSCH JJ TEN, ROODENBURG JLN. Toepassingen van lasers in de tandheelkunde. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1986; 93: 177-183.
- GOORIS PJ, ROODENBURG JLN. Carbon dioxide laser evaporation of leukoplakia of the lower lip: a retrospective evaluation. *Oral Oncol* 1999; 35: 490-495.
- GRANT W, HOPPER C, SPEIGHT PM, MACROBERT AJ, BROWN SG. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1140-1145.
- HERMSEN HWEM, SNIJDELAAR DG, MARRES HAM. Luchtwegbrand, een ernstige complicatie van laserchirurgie van de larynx. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 146: 427-431.
- HOPPER C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1: 212-219.
- NAUTA JM. Fotodynamische therapie van het mondslijmvlies. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1997; 104: 377-380.
- RICHARDS-KORTUM R, SEVICK-MURAKA E. Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis. *Annu Rev Phys Chem* 1996; 47: 555-606.
- ROODENBURG JLN, PANDERS AK, VERMEY A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 670-674.
- SCHOELCH ML, SEKANDARI N, REGEZI JA, SILVERMAN S JR. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999; 109: 949-953.
- STAVEREN HJ VAN, VEEN RL VAN, SPEELMAN OC, WITJES MJH, STAR WM, ROODENBURG JLN. Classification of clinical autofluorescence spectra of oral leukoplakia using an artificial neural network: a pilot study. *Oral Oncol* 2000; 36: 286-293.
- WAAL I VAN DER, SCHEPMAN KP, MEIJ EH VAN DER, SMEELE LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol*, 1997; 33: 291-301.
- WITJES MJ, SPEELMAN OC, NIKKELS PG, ET AL. In vivo fluorescence kinetics and localisation of aluminum phthalocyanine disulphonate in an autologous tumour model. *Br J Cancer* 1996; 73: 573-580.

Summary

Key words:

- Laser
- Oral and maxillofacial surgery
- Photodynamic therapy

Lasers in dentistry 8. Use of lasers in oral and maxillofacial surgery

Since the 1970's lasers are used in oral and maxillofacial surgery. The effect of a laser on tissue is determined by the wavelength of the laserlight and the tissue specific absorption. Lasers are used for evaporation, excision and coagulation of tissue. The CO₂-laser, the Nd:YAG-laser and the Argonlaser are used for these purposes.

Light and laserlight are used for the diagnosis of mucosal lesions. By using different excitation wavelength autofluorescence of lesions can be detected and analysed. An artificial neural network can be used to analyse these data.

Photodynamic Therapy (PDT) is a cancer therapy based on the more or less specific absorption of a drug in tumour, that can be activated with light of a specific wavelength. Activation of this drug causes tumour destruction due to the formation of oxygen radicals. PDT is limited by the penetration of the activating light and is therefore only suitable for the treatment of superficial tumours.