



lek. Małgorzata Maj  
prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

## Zastosowanie ciekłego azotu w stanach przednowotworowych i łagodnych nowotworach skóry

**Krioterapia (grec. kry'os – lód, zimno) jest metodą terapeutyczną związaną z zastosowaniem niskiej temperatury, która nie powoduje destrukcji tkanek. Termin „krioterapia” wprowadził w 1902 r. niemiecki dermatolog Juliusberg. Natomiast kriochirurgia jest bezkrwawą metodą leczniczą polegającą na miejscowym, kontrolowanym niszczeniu tkanek poprzez ich zamrożenie.**

Niska temperatura powoduje zablokowanie drobnych naczyń tętniczych i żylnych, umożliwiając oddzielenie tkanki wymrażanej od tkanki zdrowej praktycznie bez krwawienia. Rozwój nowoczesnej kriochirurgii rozpoczął się w roku 1961, gdy amerykańscy chirurdzy Cooper i Lee zastosowali ciekły azot w talamotomi<sup>[1]</sup>. Kriochirurgia jest jedną z najczęściej stosowanych form leczenia chorób skóry i zaleca się jej stosowanie w co najmniej kilkudziesięciu wskazaniach (Tab. 1).

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu źródeł niskiej temperatury w medycynie w postaci zimnych okładów zmniejszających stan zapalny pochodzą ze starożytnego Egiptu, 2500 lat p.n.e. Również Hipokrates stwierdził, że niska temperatura powoduje zmniejszenie obrzęku i bólu. Z kolei podwaliny pod współczesną kriochirurgię dał Arnott w 1855 r. Czynnikiem kriogenicznymi były skroplone gazy, takie jak: tlen, wodór, po-

wietrze, azot, CO<sub>2</sub> i hel. Jednym z pierwszych dermatologów, którzy zastosowali niską temperaturę w leczeniu gruźlicy skóry był Gerhardt w 1885 r.<sup>[2]</sup>

Obecnie w kriochirurgii znajdują zastosowanie różne źródła niskiej temperatury (Tab. 2). Ze względu na właściwości fizykochemiczne, brak toksyczności i niepalność cieczy kriogenicznych, mogą być one bezpiecznie wykorzystywane w urządzeniach medycznych. W końcu krioaplikatora skroplony gaz odparowuje pobierając ciepło z otoczenia, co powoduje oziębienie jego powierzchni.

### Aparatura kriochirurgiczna

W lecnictwie znajdują zastosowanie zarówno aparaty stacjonarne, jak i przenośne. Wyróżniamy krioaplikatory otwarte (natryskowe) i zamknięte (kontaktowe).

## Metody kriochirurgiczne

Metodami wykorzystywanymi w kriochirurgii chorób skóry są: zamrożenie przy pomocy wacików zanurzanych w ciekłym azocie (ang. *deep steak*), metoda natryskowa i zamrażanie krioaplikatorami zamkniętymi. W metodzie natryskowej ciekły azot jest наносzony na skórę z odległości około 1 cm. Powierzchnię skóry pokrywa się nim równomiernie, wykonując ruchy spiralne, obrotowe lub przypominające kształt siatki. Metoda natryskowa (ang. *spot freeze*) polega na zamrażaniu skóry natryskowo bez przesuwania wylotu krioaplikatora i dotyczy zmian skórnych o średnicy nie przekraczającej 2 cm, tak aby osiągnąć temperaturę  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  na głębokości 5 mm po 30-sekundowej aplikacji skroplonego gazu. Szybsze i głębsze zamrożenie uzyskujemy metodą zamrażania krioaplikatorami zamkniętymi (ang. *closed spray*), w której nakładamy komorę na końcówkę natryskową, aby wytworzyć za-

mkniętą komorę. Metodą pośrednią między *spot freeze* a *closed spray* jest metoda *open spray*, w której, aby ograniczyć pole mrożenia końcówką natryskową, nakładamy na nią osłony w kształcie walców lub stożków. Kriochirurgia końcówkami zamkniętymi, zwykle kształtu okrągłego, wymaga dłuższego czasu aplikacji niż w metodzie natryskowej. Ważne jest także, aby końcówka przylegała prostopadle do mrożonej powierzchni i pokrywała całą zmianę skórą. W przypadku, gdy poddawana kriochirurgii zmiana ma dużą powierzchnię, można wykonać zabieg metodą nakładających się pól.

## Przeciwwskazania do kriochirurgii<sup>[2]</sup>

Przeciwwskazania do kriochirurgii obejmują: krieglobulinemię, krio-fibrynogenię, chorobę zimnych aglutynin, pokrzywkę z zimna, chorobę i objaw Raynauda, agammaglobulinemię, szpiczaka mnogiego. Ze względu na lokalizację zalecane jest unikanie wykonywania

Tab. 1. Wskazania do kriochirurgii<sup>[2]</sup>.

<p>Choroby wirusowe skóry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brodawki wirusowe,</li> <li>• kłykciny kończyste,</li> <li>• mięszak zakaźny.</li> </ul>	<p>blizna przerosta (<i>fac. cicatrix hypertrophica</i>)</p>	<p>stany przednowotworowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rogowacenie słoneczne (<i>fac. actinic keratosis</i>),</li> <li>• leukoplakia (<i>fac. leucoplakia</i>),</li> <li>• róg skórny (<i>fac. cornu cutaneum</i>),</li> <li>• rogowiak kolczystokomórkowy (<i>fac. keratoacanthoma</i>),</li> <li>• acanthoma clarocellulare.</li> </ul>
<p>naczyniak płaski (<i>fac. haemangioma planum</i>)</p>	<p>bliznowiec (<i>fac. keloid</i>)</p>	<p>nowotwory skóry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak podstawnokomórkowy (<i>fac. carcinoma basocellulare, BCC</i>),</li> <li>• rak kolczystokomórkowy (<i>fac. carcinoma spinocellulare, SCC</i>),</li> <li>• choroba Bowena (<i>fac. morbus Bowen</i>),</li> <li>• erythroplasia Queyrat (<i>fac. epithelioma adenoides cysticum</i>),</li> <li>• mięsak Kaposiego (<i>fac. morbus Kaposi</i>).</li> </ul>
<p>naczyniak jamisty (<i>fac. haemangioma cavernosum</i>)</p>	<p>ziarniniak obrączkowaty (<i>fac. granuloma annulare</i>)</p>	<p>łagodne rozrosty skóry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• limfocytoma (<i>fac. lymphocytoma</i>),</li> <li>• włókniak (<i>fac. fibroma</i>),</li> <li>• cysta śluzowa (<i>fac. cystis mucoïdalis</i>),</li> <li>• przerost gruczołów łojowych (<i>fac. hyperplasia sebacea</i>),</li> <li>• ziarniak twarzy (<i>fac. granuloma faciale</i>).</li> </ul>
<p>naczyniak gwiaździsty (<i>fac. angioma stellatum</i>)</p>	<p>znamię naskórkowym (<i>fac. naevus epidermalis</i>)</p>	<p>kępki żółte powiek (<i>fac. xanthelasma</i>)</p>
<p>ziarniniak naczyniowy (<i>fac. granuloma teleangiectodes</i>)</p>	<p>świerzbiczka guzkowa (<i>fac. prurigo nodularis Hyde</i>)</p>	<p>obumieranie tłuszczowate skóry (<i>fac. necrobiosis lipoidica</i>)</p>
<p>brodawka łojotokowa (<i>fac. verruca seborrhoica</i>)</p>	<p>świerzbiczka ograniczona (<i>fac. prurigo circumscripta, neurodermitis</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leishmanioza skórna (<i>fac. leishmaniosis cutus</i>)</li> <li>• larwa wędrująca (<i>fac. larva migrans</i>)</li> <li>• włókniak twardy (<i>fac. dermatofibroma</i>)</li> </ul>

zabiegów kriochirurgicznych: na podudziach (przedłużone gojenie), skrzydełkach nosa i na granicy czerwieni wargowej (ryzyko bliznowacenia), w przewodzie słuchowym (ryzyko porażenia n. VII). W przypadku nowotworów skóry przeciwwskazaniami do zastosowania leczenia kriochirurgicznego są:

- w raku podstawnokomórkowym - niewyraźne granice zmiany nowotworowej, guzy o średnicy powyżej 2 cm, nawroty po poprzednich metodach leczenia, lokalizacja w fałdzie nosowowargowym i skrawku małżowiny usznej,

okolicy zausznej (ryzyko wznowy), naciekające chrząstkę lub kość, postać twardzinopodobna;

- w raku kolczystokomórkowym - niewyraźne granice zmiany nowotworowej, guzy o średnicy powyżej 1 cm (wg kryteriów podanych przez Johnsona i wsp.).

### Wpływ niskiej temperatury na komórki i tkanki

W wyniku działania niskiej temperatury, pod wpływem zabiegu kriochirurgicznego

Tab. 2. Źródła niskiej temperatury<sup>[4]</sup>.

Źródło niskiej temperatury	Temperatura wrzenia w °C (przy ciśnieniu 760 mm Hg – 101,3hPa)
Chlorek dimetylu	- 24
Chlorodifluorometan	- 40,8
Propan	- 42
Dwutlenek węgla (zestalony)	- 78,9
Podtlenek azotu	- 88,7
Ciekły azot	- 195,8

dochodzi do krystalizacji wody, a zjawiska, które później występują są bezpośrednim lub pośrednim tego skutkiem. Stopień destrukcji tkanki zależy od czasu mrożenia, szybkości spadku temperatury w tkance, składu komórkowego tkanki, jej struktury, osmolarności, unaczynienia i przewodnictwa cieplnego. Zmiana gradientów stężeń pomiędzy wnętrzem komórki a środowiskiem zewnątrzkomórkowym powoduje odwodnienie komórki, co z kolei skutkuje wzrostem stężenia elektrolitów i obniżeniem temperatury zamrażania, tzw. zjawiskiem przechłodzenia komórki. Krystalizacja wody w komórce występuje przy temperaturze -22 °C, a w tkance nowotworowej dopiero przy -35°C. Ważna jest również faza rozmrażania, która działa na komórki i tkanki równie destrukcyjnie, jak sam proces zamrażania, a im jej czas jest dłuższy, tym większy jest stopień uszkodzenia tkanki. Innym czynnikiem mającym wpływ na rozległość martwicy jest okres maksymalnego obniżenia temperatury tkanki oraz powtórzenie cyklu szybkiego zamrożenia (wówczas kryształy lodu powstają wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo, co zwiększa destrukcję) i wolnego rozmrażania. Od lat 70. XX wieku badany jest wpływ układu immunologicznego na efekt zabiegu kriochirurgicznego w leczeniu no-

wotworów skóry, tzw. kriostymulacja. Istnieje co najmniej kilka teorii związanych z tym wpływem. Jedną z nich postulują udział cytokin prozapalnych mogących stwarzać korzystne środowisko dla rozwoju dojrzałych komórek efektorowych oraz wzrostu ekspresji MHC i ICAM na komórkach nowotworowych. Kolejną teorią mówi o zwiększonej ekspresji MHC II oraz zwiększeniu funkcji limfocytów pomocniczych CD4+ i APC (ang. *antigen presenting cells*)<sup>[4, 5]</sup>.

### Zasady kriochirurgii stanów przednowotworowych i nowotworów skóry

Warunkiem skutecznej terapii jest postawienie prawidłowego rozpoznania klinicznego oraz wykonanie biopsji diagnostycznej potwierdzającej wstępną diagnozę. Najważniejszymi zasadami w leczeniu kriochirurgicznym nowotworów skóry jest szybkie zamrożenie, powolne rozmrożenie i powtórzenie tego cyklu. Spośród wszystkich czynników kriogenicznych, tylko ciekły azot pozwala na osiągnięcie odpowiednio niskiej temperatury pozwalającej na zniszczenie tkanki nowotworowej. Ważne jest, aby martwica objęła taką objętość tkanki, jaka odpowiadałaby usuniętej chirurgicznie, czyli z marginesem zdrowej tkanki. Jeśli poniżej zmiany skórnej o charakterze *carcinoma basocellulare*, poddawanej zabiegowi, występuje dobrze rozwinięta tkanka tłuszczowa, to krionekroza może być płytsza, jeśli natomiast jest słabo rozwinięta (małżowiny uszne, czoło) – głębsza. W przypadku raka kolczystokomórkowego kriochirurgia powinna obejmować również tkankę podskórną ze względu na ryzyko jej naciekania przez komórki tego nowotworu. Metoda kriochirurgii wybierana jest w zależności od rozpoznania klinicznego i histopatologicznego (typ nowotworu np. rak podstawnoko-

mórkowy guzkowy itd.), lokalizacji nowotworu i jego odgraniczenia od otoczenia. W BCC i SCC kriochirurgia ciekłym azotem może być wykonana metodą natryskową lub kontaktową z krioaplikatorami o średnicy równej lub większej od średnicy nowotworu. Zabieg należy wykonać 2-3-krotnie podczas jednej sesji terapeutycznej z marginesem zdrowej skóry około 0,5-1 cm. Czas mrożenia przy zastosowaniu krioaplikatorów zamkniętych powinien wynosić od 40 do 60 s, w zależności od lokalizacji nowotworu i stopnia nacieku<sup>[6]</sup>.

W chorobie Bowena leczeniem z wyboru jest zabieg kriochirurgiczny metodą natryskową, jedno mrożenie trwające ok. 30 s, a przy średnicy poniżej 1 cm metodą kontaktową 60 s.

W erytroplazji Queyrata zastosowanie znajduje kriochirurgia natryskowa (20-45 s) z marginesem ok. 2-3 mm zdrowej tkanki lub kriochirurgia kontaktowa (30 s)<sup>[7]</sup>. W chorobie Kaposiego do zmian plamistych i plamisto-grudkowych zlokalizowanych na twarzy, małżowinach usznych, rękach i przedramionach, stosowany jest ciekły azot aplikowany metodą natryskową (1 cykl 15-30 s lub 2 cykle po 30 s)<sup>[2]</sup>.

W przypadku zmian przednowotworowych zasady kriochirurgiczne są następujące:

- rogowacenie słoneczne – zalecana jest metoda natryskowa, 1 cykl (5-30 s);
- leukoplakia błon śluzowych I-III° wg skali Thomy – zabieg przeprowadzamy w znieczuleniu miejscowym np. lignokainą metodą natryskową lub aplikatorem zamkniętym (45-60 s)<sup>[8]</sup>;
- róg skórny – po mechanicznym usunięciu części hiperkeratycznej wykonujemy zabieg kriochirurgiczny aplikatorem kontaktowym (45-90 s);
- rogowiak kolczystokomorkowy – dwukrotne zamrażanie natryskowe (30-60 s) lub kontaktowe (45-90 s).

## Działania niepożądane

Objawy uboczne po zastosowaniu kriochirurgii zależą głównie od głębokości mrożenia, lokalizacji i wielkości zmiany skórnej poddanej zabiegowi. Uwzględniając powyższe przyczyny możemy wyróżnić:

- działania niepożądane bezpośrednie: ból, obrzęk, krwawienie, nadmierny odczyn pęcherzowy, gorączka, zakażenie, insuflacja gazu do tkanki, omdlenie;
- działania niepożądane wczesne: przebarwienia, prosaki, blizny przerostowe;
- działania niepożądane późne: uszkodzenie nerwów, ziarniniak naczyniowy i przerost rzekomonowotworowy;
- działania niepożądane trwałe: odbarwienia, ectropion, ubytek chrząstki, blizny zanikowe i ogniska łysienia<sup>[2]</sup>.

## Wnioski

Zabiegi kriochirurgiczne są bezpieczne, skuteczne, stosunkowo niedrogie, rzadko związane z wystąpieniem działań niepożądanych, można je wykonywać ambulatoryjnie, a także nie wymagają zwykle znieczulenia i personelu pomocniczego. Zapewniają szybkie gojenie, dobre efekty kosmetyczne oraz możliwość zastosowania w trudnodostępnych lokalizacjach. Pomimo możliwości wystąpienia powikłań, są to jedne z najczęściej wykonywanych procedur zabiegowych we współczesnej dermatologii.

Piśmiennictwo:

1. Mohamed S., Awad I. The story behind cryosurgery. *Journal of Surgical Dermatology*, 01 May 2017, Vol.2(3), pp.161-163.

2. Wiącek S. i wsp.: Wykorzystanie technik kriochirurgicznych w dermatologii w świetle własnych doświadczeń. *Nowa Klin.* 1999, 6: 1178-1184.
3. Zouboulis, C.C. Cryosurgery in dermatology / Kryochirurgie in der Dermatologie. *Der Hautarzt*, 2015, Vol.66(11), p.834(15).
4. Wiącek S. i wsp.: Wykorzystanie technik kriochirurgicznych w dermatologii w świetle własnych doświadczeń. *Nowa Klin.* 1999, 6: 1178-1184.
5. M. Kaźmierowski. „Kriochirurgia w chorobach skóry”. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1997.
6. Kujan O., Azzeghaiby S., Tarakji B. i wsp. Cryosurgery of the oral and peri-oral region: a literature review of the mechanism tissue response and clinical applications. *J Investig Clin Dent* (2013), 4, 71-77.
7. Lauren E., Wiznia M.D., Daniel G. i wsp. Treatment of Basal Cell Carcinoma in the Elderly: What Non-dermatologists Need to Know. *American Journal of Medicine*, The, 2016-07-01, Volume 129, Issue 7, Pages 655-660.
8. Arlette J. P. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *British Journal of Dermatology*, November 2003, Vol.149, pp.43-47.
9. Ashok B., Shivani J., Shipra G. Cryosurgery in the treatment of oro-facial lesions. *Indian Journal of Dental Research*, 2012, Vol.23(2), p.297-297.