

Επιδράσεις της θερμοκρασίας της επιφάνειας του δέρματος στη μελάγχρωση του δέρματος κατά τη διάρκεια θεραπείας κηλοειδών με κρυοχειρουργική εξ'επαφής ή ενδοβλαβική

Effect of skin surface temperature on skin pigmentation during contact and intralesional cryosurgery of keloids

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Υ. HAR-SHAI¹, Ε. DUJOVNY¹,
Ε. ROHDE², CH. C
ΖΟΥΒΟΥΛΙΣ²**

¹Department of Plastic Surgery,
Linn Medical Center. The Bruce
Rappaport Faculty of Medicine,
Technion – Israel Institute of
Technology, Haifa, Israel

²Department of Dermatology,
Charité Universitaetsmedizin
Berlin, Campus Benjamin Fran-
klin, Berlin, Departments of
Dermatology and Immunology,
Dessau Medical Center, Dessau,
Germany

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:

**Κ. ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ¹,
Π. ΠΟΛΥΖΩΗΣ¹**

¹Φοιτητής Ιατρικής Σχολής

ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Αυτή η μελέτη διάρκειας 15 μηνών σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την επίδραση της θερμοκρασίας της επιφάνειας του δέρματος στη χρώση του δέρματος μετά από μία μονή θεραπεία κηλοειδών με κρυοχειρουργική εξ'επαφής ή ενδοβλαβική.

ΜΕΘΟΔΟΙ: 30 Καυκάσιοι ασθενείς με 45 κηλοειδή, που ήταν παρόντα για περισσότερο από 6 μήνες, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. 21 κηλοειδή θεραπεύτηκαν με τη μέθοδο εξ'επαφής, ενώ οι υπόλοιπες 24 ουλές αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση της κρυοχειρουργικής τεχνικής ενδοβλαβικά. Η θερμοκρασία της επιφάνειας του δέρματος στα κηλοειδή μετρήθηκε και καταγράφηκε με ένα όργανο μέτρησης Ni/Cd. Τέσσερις μεταβλητές του θερμικού ιστορικού αξιολογήθηκαν με τις τεχνικές επαφής και ενδοβλαβικά, δηλαδή ο ρυθμός ψύξης, ο χρόνος συντήρησης, η τελική θερμοκρασία και ο ρυθμός απόψυξης. Εκτίμηση της τοπικής υποχρωμίας έγινε 6 μήνες μετά τη θεραπεία, χρησιμοποιώντας μια κλίμακα χρωματισμού.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σημαντικά μικρότεροι ρυθμοί ψύξης ($6,09 \pm 4,56^\circ\text{C}/\text{min}$) και απόψυξης ($54,52 \pm 32,17^\circ\text{C}/\text{min}$) καταγράφηκαν με την ενδοβλαβική κρυοχειρουργική μέθοδο εν συγκρίσει με τους ρυθμούς ψύξης ($13,47 \pm 9,04^\circ\text{C}/\text{min}$) και απόψυξης ($89,00 \pm 86,42^\circ\text{C}/\text{min}$) της μεθόδου εξ'επαφής ($P < 0,000001$). Η τελική θερμοκρασία της μεθόδου εξ'επαφής ($-46,77 \pm 14,74^\circ\text{C}$) ήταν σημαντικά χαμηλότερη εν συγκρίσει με την ενδοβλαβική μέθοδο ($-15,55 \pm 6,77^\circ\text{C}$) ($P < 0,000001$). Υπήρχε η τάση, ο χρόνος συντήρησης της ενδοβλαβικής κρυοχειρουργικής

($82.67 \pm 138,03s$) να είναι μεγαλύτερος απ' ό τι με τη μέθοδο εξ' επαφής ($16,86 \pm 23,49 s$) ($P < 0,059$). Μια σημαντική διάφορα στη χρώση του δέρματος παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο κρυοχειρουργικών μεθόδων. Στο 91,7% των χηλοειδών που θεραπεύτηκαν με την τεχνική εξ' επαφής, μια σημαντική υποχρωμία παρατηρήθηκε, ενώ δεν σημειώθηκε καμία σημαντική απώλεια χρώσης της επιφάνειας του δέρματος των χηλοειδών με την ενδοβλαβική μέθοδο ($P < 0,0001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Υποθέτουμε ότι το θερμοκρασιακό ιστορικό της επιφάνειας του δέρματος κατά τη διάρκεια κρυοχειρουργικής ενδοβλαβικά, παρέχει καλύτερο περιβάλλον επιβίωσης για τα μελανοκύτταρα σε σύγκριση με τη μέθοδο εξ' επαφής, παράγοντας επομένως έναν μικρότερο ρυθμό μόνιμης υποχρωμίας και παραμόρφωσης.

Λέξεις κλειδιά: κρυοχειρουργική, ενδοβλαβική κρυοχειρουργική, χηλοειδή, μελάγχρωση δέρματος, θερμοκρασιακό ιστορικό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα χηλοειδή, που αντιπροσωπεύουν μία μη φυσιολογική απάντηση επούλωσης του τραυματισμένου δέρματος, δείχνουν να είναι ανθεκτικά σε διάφορες χειρουργικές και μη χειρουργικές θεραπείες, όπως τα προϊόντα σιλικόνης, οι ενέσεις στεροειδών, η εκτομή με laser και η χειρουργική εκτομή¹. Η κρυοχειρουργική με τη χρήση υγρού αζώτου έδειξε να είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία των χηλοειδών, κυρίως με παροδικές παρενέργειες, όπως η δημιουργία φυσαλίδων και το τοπικό οίδημα και με τη μακροχρόνια υποχρωμία να είναι η πιο σημαντική μακροχρόνια παρενέργεια²⁻⁶. Αυτή η μόνιμη αλλοίωση της χρώσης του δέρματος μπορεί να προκαλεί ένα μη ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα, που μπορεί να επηρεάζει την αυτοεκτίμηση των ασθενών και να δημιουργεί κοινωνικά προβλήματα, παρά την επιτυχία της θεραπείας του χηλοειδούς στην επιπέδωση της ουλής και στην ανακούφιση από τα κλινικά συμπτώματα.

Προσθετικές μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωση της απώλειας χρώσης μετά από κρυοχειρουργική εξ' επαφής με τη χρήση υγρού αζώτου φθάνει το 100%⁴⁻⁷, κάνοντας την κρυοχειρουργική δύσκολο να χρησιμοποιηθεί σε σκουρόχρωμο δέρμα.

Ενδοβλαβική κρυοχειρουργική με τη χρήση κρυοβελόνων περιγράφηκε αρχικά από τον Weshahy⁸ για τη θεραπεία επιδερμικών και δερματικών βλαβών του δέρματος. Πρόσφατα εισήχθη μια μέθοδος ενδοβλαβικής κρυοχειρουργικής για τη θεραπεία των χηλοειδών^{4,7,9-12}. Αυτή η τεχνική παρουσιάζει αυξημένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των χηλοειδών σε σύγκριση με τη μέθοδο εξ' επαφής, λόγω της βελτιωμένης περιοχής ψύξης και του βάθους του ιστού της ουλής. Ωστόσο,

το αποτέλεσμα της στη χρώση του δέρματος δεν έχει εκτιμηθεί ακόμα. Επομένως, αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να συγκριθεί το θερμοκ ιστορικό της θερμοκρασίας της επιφάνειας του δέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας των χηλοειδών, χρησιμοποιώντας την εξ' επαφής και την ενδοβλαβική μέθοδο και την επίδρασή της στη χρώση του δέρματος.

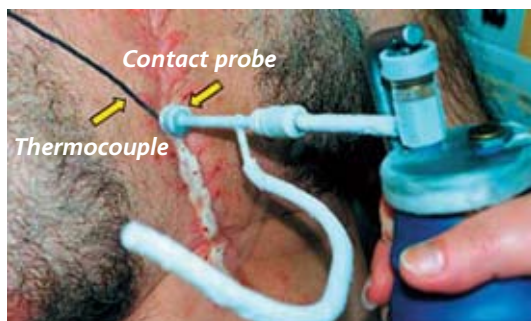
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 30 Καυκάσιοι ασθενείς με 45 χηλοειδή, που υπήρχαν για περισσότερο από 6 μήνες και που δεν είχαν απαντήσει σε τουλάχιστον μία από τις άλλες θεραπείες. 21 χηλοειδή θεραπεύτηκαν με τη μέθοδο εξ' επαφής, ενώ τα υπόλοιπα 24 χηλοειδή αντιμετωπίστηκαν με την ενδοβλαβική κρυοχειρουργική. Όλες οι ουλές πριν την κρυοχειρουργική θεραπεία δεν είχαν αλλοιωθεί στη χρώση. Οι προηγούμενες θεραπείες των ουλών περιλάμβαναν χειρουργική εκτομή, χειρουργική με laser, ενδοβλαβική έγχυση κορτικοστεροειδών και τοπική εφαρμογή αλοιφών ή επικάλυψη σιλικόνης. Η νοσοκομειακή επιτροπή βιοηθικής ενέκρινε αυτή τη μελέτη και μετά από ενημέρωση δόθηκε η συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς.

Η ενδοβλαβική κρυοβελόνα

Μια πρωτοποριακή ενδοβλαβική κρυοβελόνη (CryoShape™, Etgar Group International Ltd, Kfar-Saba, Israel; Patented in the USA, Europe, Japan and others) χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη^{11,12}. Αυτή η βελόνη



Εικόνα 1. Μετρήσεις θερμοκρασιακού ιστορικού κατά τη διάρκεια κρυοχειρουργικής εξ'επαφής. Ο θερμομετρητής τοποθετείται μεταξύ της επιφάνειας του δέρματος της θεραπευόμενης ουλής και της υποκείμενης μήλης του πιστολιού.

αποτελείται από έναν επιμηκυμένο διπλό αυλό, μία μη θερμομονωτική βελόνα με μια οπή ασφαλείας και ένα αιχμηρό, σφραγισμένο περιφερικό άκρο, που βελτιώνει τη διείσδυση στο συχνά σκληρό, πλαστικώδες και πυκνό χηλοειδές. Το εγγύς τμήμα της μήλης ήταν ενσωματωμένο σε έναν προσαρμογέα, που ήταν συνδεδεμένος με την πηγή του κρυογόνου. Εξαναγκάζοντας το υγρό άζωτο να κυκλοφορήσει διαμέσου της βελόνας, αναπτύχθηκε μια παγόμαλα γύρω από την κρυοβελόνα, με αποτέλεσμα ο γειτονικός ιστός χηλοειδούς να ψύχεται τελείως.

Η μήλη επαφής

Μια επίπεδη μήλη, 1cm σε διάμετρο (Brymill Cryogenic Systems, Ellington, CT, USA), χρησιμοποιήθηκε για να διενεργηθεί κρυοχειρουργική εξ'επαφής με χρήση υγρού αζώτου ως μέσο ψύξης. Η μεταλλική μήλη τοποθετήθηκε απευθείας στην επιφάνεια του χηλοειδούς, ώστε να είναι σε επαφή με τη βλάβη χωρίς να τραυματίζεται το γύρω υγιές δέρμα.

Πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής

Αυτή η μελέτη, σε περίοδο πάνω από 15 μήνες εκτίμησε τη μετά τη θεραπεία απώλεια της χρώσης, μετά από μια μονή κρυοχειρουργική συνεδρία εξ'επαφής ή ενδοβλαβική. Η αξιολόγηση της υπόχρωσης διενεργήθηκε 6 μήνες μετά τη θεραπεία, συγκρίνοντας τη χρώση του δέρματος στην επιφάνεια του χηλοειδούς με το υγιές γειτονικό δέρμα, με μια κλίμακα από το 0 έως το 2: 0 = θεραπευμένο χρώμα δέρματος χωρίς σημαντικές αλλαγές στη χρώση, 1 = θεραπευμένο χρώμα δέρματος με νησίδες υποχρωμίας και φυσιολογικής χρώσης, 2 = θεραπευμένο χρώμα δέρματος με υποχρωμία, χωρίς νησίδες φυσιολογικού χρώματος. Κατά τη διάρκεια της κρυοχειρουργικής θεραπείας το θερμικό ιστορικό της επιφάνειας του δέρματος καταγράφηκε χρησιμοποιώντας ένα μετρητή θερμοηλεκτρικής

τάσης Ni/Cd. Τέσσερις παράμετροι αξιολογήθηκαν, δηλαδή ο ρυθμός ψύξης, ο χρόνος συντήρησης, η τελική θερμοκρασία και ο ρυθμός απόψυξης.

Κρυοχειρουργικές θεραπείες

Ενδοβλαβική κρυοχειρουργική μέθοδος

Με τον ασθενή σε ύπτια θέση η επιφάνεια του δέρματος του χηλοειδούς αποστειρώθηκε με απολυμαντικό μέσο και αποστειρωμένη γάζα. Η περιοχή της διείσδυσης μέσα στην ουλή και ο υποκείμενος υποδόριος ιστός αναισθητοποιήθηκαν τοπικά, χρησιμοποιώντας μια ενδοβλαβική προσέγγιση με υδροχλωρική μπουπιβακαΐνη 0,5% (μαρκαΐνη). Στη συνέχεια, η αποστειρωμένη μήλη εισήχθη κατά τον επιμήκη άξονα της ουλής, με περιστροφική κίνηση σαν σε καρφί, παράλληλα με την επιφάνεια του δέρματος. Η κρυοβελόνα εισήχθη στο κέντρο της ουλής, περίπου σε 5-6mm βάθος από την επιφάνεια του δέρματος του χηλοειδούς. Έγινε σύλληψη της ουλής μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα του άλλου χεριού, μέχρι το αιχμηρό άκρο της βελόνας να διεισδύσει ως το αντίθετο όριο της ουλής, μεγιστοποιώντας έτσι τον όγκο του ιστού της ουλής που θα καταψυχθεί. Προσοχή χρειαζόταν για να αποτραπεί οποιαδήποτε διείσδυση της μήλης στο μη εμπλεκόμενο υγιές γειτονικό δέρμα.

Αποστειρωμένες γάζες τοποθετήθηκαν κάτω από το εγγύς και το άπω τμήμα της μήλης και δόθηκε προσοχή στο να σιγουρευθεί ότι η οπή ασφαλείας είχε τοποθετηθεί μακριά από τον ασθενή, για να αποτραπεί ατύχημα ψύξης γειτονικού δέρματος ή ιστού. Το εγγύς τμήμα της μήλης συνδέθηκε με ένα σωλήνα επιμήκυνσης με κλειδίωμα luer στο κρυοπιστόλι (Brymill Cryogenic Systems), που είχε γεμίσει 10-15min προηγουμένως με υγρό άζωτο, ώστε να επιτρέπει επαρκή πίεση να αναπτυχθεί μέσα στη συσκευή (περίπου 0,7atm/10psi). Το κρυοπιστόλι τοποθετήθηκε σε μία σταθερή επιφάνεια, χωρίς άμεση επαφή με το σώμα του ασθενούς. Πατώντας τη σκαν-

δάλη του πιστολιού, η βαλβίδα πίεσης ανοίγει και το κρυογόνο εισάγεται στην κρυοβελόνα, ψύχοντας έτσι το χηλοειδές. Ένας ατμός αερίου υγρού αζώτου αναδύεται από την οπή σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας ψύξης. Δύο «μπάλλες πάγου» εμφανίστηκαν γρήγορα στα δύο σημεία διείσδυσης της μήλης και σταδιακά εξαπλώθηκαν η μία προς την άλλη, ώσπου να επιτευχθεί μια ολοκληρωμένη ψύξη της ουλής. Μετά από πλήρη ψύξη της ουλής, ανεξάρτητα τη διάρκεια της κρυοχειρουργικής διαδικασίας, η σκανδάλη του πιστολιού απελευθερώθηκε για να σταματήσει η διαδικασία ψύξης και η κρυομήλη αφέθηκε να αποψυχθεί για 1-2min πριν αποτραβηχθεί με μια ανάποδη περιστροφική κίνηση.

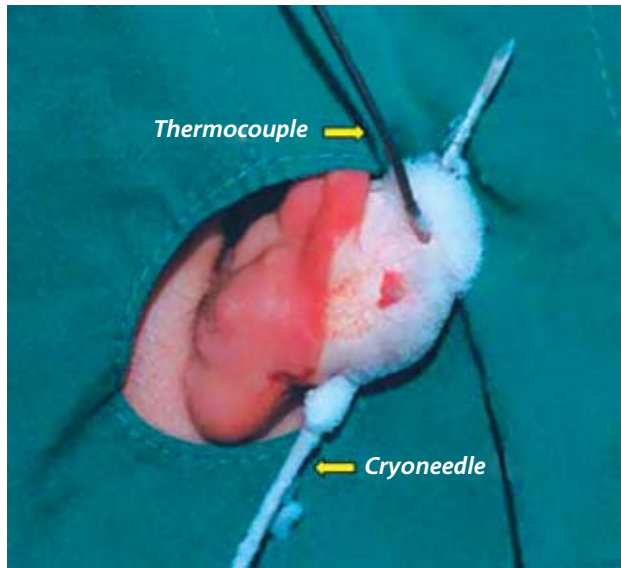
Αφού διαπιστωθεί κλινικά η πλήρης απόψυξη του χηλοειδούς, ελαφριές αιμορραγίες από τα σημεία διείσδυσης της μήλης απαιτούν την εφαρμογή αποστειρωμένων γαζών. Στους ασθενείς συστήθηκε να πλένουν το θεραπευμένο χηλοειδές κάθε μέρα και να εφαρμόζουν αντιβιοτική αλοιφή μέχρι να επέλθει πλήρης αποθεραπεία του χηλοειδούς.

Κρυοθεραπεία εξ' επαφής

Με τον ασθενή καθιστό ή ξαπλωμένο, η επιφάνεια του δέρματος του χηλοειδούς αποστειρώθηκε με απολυμαντικό διάλυμα. Δεν χρειάστηκε καμιά χρήση τοπικής αναισθησίας. Μια μεταλλική μήλη με διάμετρο 1cm εφαρμόστηκε στην επιφάνεια του χηλοειδούς για να καλύψει τη μεγαλύτερη δυνατή επιφάνεια του χηλοειδούς, χωρίς να βλάψει τον γειτονικό υγιή ιστό. Το εγγύς τμήμα της μήλης συνδέθηκε στο κρυοπιστόλι (BrymillCryogenic Systems, Ellington, CT, USA). Η ενεργοποίηση του κρυογόνου ήταν ίδια με αυτή της ενδοβλαβικής μεθόδου που περιγράφηκε παραπάνω. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκε σχηματισμός πάγου στην επιφάνεια του χηλοειδούς, που εξαπλώθηκε ακτινοειδώς. Η θεραπεία σταμάτησε όταν ο σχηματιζόμενος πάγος έφθασε στα όρια του χηλοειδούς. Αφού αποψύχθηκε πλήρως η παγωμένη επιφάνεια της ουλής, εφαρμόστηκε μια αποστειρωμένη γάζα. Στους ασθενείς συστήθηκε να πλένουν το θεραπευμένο χηλοειδές κάθε μέρα και να εφαρμόζουν αντιβιοτική αλοιφή μέχρι να επιτευχθεί πλήρης επούλωση της ουλής.

Θερμοκρασιακό ιστορικό

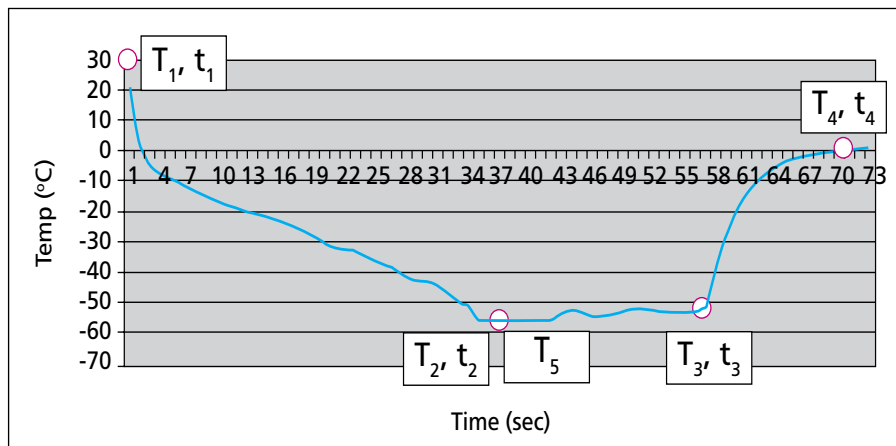
Σε πρόσφατη δημοσίευσή μας¹², το θερμοκρασιακό ιστορικό της εξ' επαφής ή ενδοβλαβικής θεραπείας



Εικόνα 2. Μετρήσεις θερμοκρασιακού ιστορικού κατά τη διάρκεια ενδοβλαβικής κρυοχειρουργικής. Ο θερμομετρητής τοποθετείται στην επιφάνεια της ουλής, πάνω ακριβώς από την κρυοβελόνα, που έχει εισαχθεί προηγουμένως στον πυρήνα της ουλής σε βάθος 5–6 mm.

αξιολογήθηκε σε ένα μοντέλο χοίρου ex vivo. Κατά τη διάρκεια της ενδοβλαβικής κρυοχειρουργικής διαδικασίας η κρυοβελόνα τοποθετήθηκε σε βάθος 6mm και ένας θερμομετρητής σε επαφή μετρούσε το θερμοκρασιακό ιστορικό. Άλλοι δύο θερμομετρητές τοποθετήθηκαν σε βάθος 3mm και στην επιφάνεια του μυ. Μια σημαντική διαφορά στο θερμοκρασιακό ιστορικό καταγράφηκε μεταξύ των 6mm, 3mm βάθους και της επιφάνειας του χηλοειδούς, όπως επίσης και σημαντικές διαφορές της θερμοκρασίας της επιφάνειας και του θερμικού ιστορικού μεταξύ των δύο κρυοχειρουργικών μεθόδων. Επομένως, στη βάση της δουλειάς ex vivo αυτή η κλινική μελέτη διενεργήθηκε για να εκτιμηθεί το θερμοκρασιακό ιστορικό στις δύο μεθόδους και η επίδρασή του στη βιωσιμότητα των μελανοκυττάρων και η πιθανή αιτιολογία της μεταχειρουργικής υποχρωμίας του δέρματος. Το θερμοκρασιακό ιστορικό της επιφάνειας του χηλοειδούς μετρήθηκε και καταγράφηκε για περαιτέρω ανάλυση χρησιμοποιώντας ένα θερμομετρητή Ni/Cd GMH 3250 (Greisinger Electronic GmbH, Regenstauf, Germany), ικανού να μετράει θερμοκρασίες σε καθορισμένα μεσοδιαστήματα και με μία ακρίβεια των 0,001°C.

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν μεταφέρθηκαν σε προσωπικό υπολογιστή και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας πρόγραμμα Excel. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση μετρήσεων θερμοκρασιακού ιστορικού κατά την κρυοχειρουργική διαδικασία (εξ' επαφής/ενδοβληβική), που περιλαμβάνει τέσσερις φάσεις: ρυθμό ψύξης $[T_1 - T_2]/[t_2 - t_1]$, τελική θερμοκρασία $[T_5]$, χρόνο συντήρησης $[t_3 - t_2]$ και ρυθμό απόψυξης $[T_4 - T_3]/[t_4 - t_3]$.

εξ' επαφής, ο θερμομετρής τοποθετήθηκε μεταξύ της επιφάνειας του δέρματος του θεραπευόμενου κηλοειδούς και της μήλης (εικόνα 1). Κατά τη διάρκεια της ενδοβληβικής κρυοχειρουργικής θεραπείας ο θερμομετρής τοποθετήθηκε στην επιφάνεια του κηλοειδούς, ακριβώς πάνω από την κρυοβελόνα, που εισήχθη στο κέντρο της ουλής σε βάθος 5-6mm. Δεν υπήρχε επαφή μεταξύ της κρυοβελόνας και του θερμομετρητή (εικόνα 2).

Μετρήσεις θερμοκρασιακού ιστορικού

Τέσσερις φάσεις που αποτελούν το θερμοκρασιακό ιστορικό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ψύξης (εικόνα 3): 1) ρυθμός ψύξης – ο ρυθμός μεταξύ της αρχικής θερμοκρασίας δωματίου και της κατώτατης θερμοκρασίας ψύξης που υπήρξε στο μεσοδιάστημα $[T_1 - T_2]/[t_2 - t_1]$, 2) τελική θερμοκρασία – η κατώτατη θερμοκρασία κατά τη διάρκεια ψύξης $[T_5]$, 3) χρόνος συντήρησης – η διάρκεια που διατηρήθηκε η κατώτατη θερμοκρασία $[t_3 - t_2]$, 4) ρυθμός απόψυξης – ο λόγος μεταξύ του χρόνου που πέρασε από την παύση της διαδικασίας ψύξης και της διαφοράς της θερμοκρασίας σώματος (μέχρι 0°C) $[T_4 - T_3]/[t_4 - t_3]$.

Στατιστική ανάλυση

Η σύγκριση των τεσσάρων μεταβλητών του θερμοκρασιακού ιστορικού μεταξύ της εξ' επαφής και ενδοβληβικής μεθόδου (ρυθμός ψύξης, χρόνος συντήρησης, τελική θερμοκρασία και ρυθμός απόψυξης) εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας το two tailed t-test. Σύγκριση μεταξύ της προ και μετά τη θεραπεία υποχρωμίας της κηλοειδικής επιφάνειας αναλύθηκε χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney test.

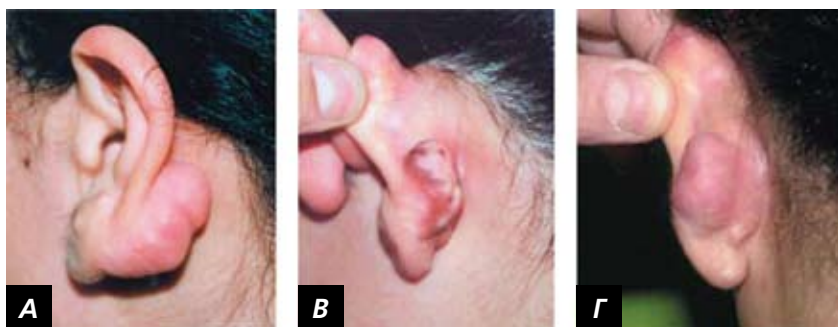
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Θερμοκρασιακό ιστορικό

Η σύγκριση των θερμοκρασιακών ιστορικών επιφάνειας των δύο κρυοχειρουργικών τεχνικών αποκάλυψε μία σημαντική διαφορά (πίνακας 1). Σημαντικά μικρότεροι ρυθμοί ψύξης ($6,09 \pm 4,56^\circ\text{C}/\text{min}$) και απόψυξης ($54,52 \pm 32,17^\circ\text{C}/\text{min}$) καταγράφον με την ενδοβληβική κρυοχειρουργική μέθοδο, εν συγκρίσει με τους ρυθμούς ψύξης ($13,47 \pm 9,04^\circ\text{C}/\text{min}$) και απόψυξης ($89,00 \pm 86,42^\circ\text{C}/\text{min}$) της μεθόδου εξ' επαφής ($P < 0,000001$). Η τελική θερμοκρασία της μεθόδου εξ' επαφής ($-46,77 \pm 14,74^\circ\text{C}$) ήταν σημαντικά ψυχρότερη εν συγκρίσει με την ενδοβληβική μέθοδο ($-15,55 \pm 6,77^\circ\text{C}$) ($P < 0,000001$). Υπήρχε η τάση ο χρόνος συντήρησης της ενδοβληβικής κρυοχειρουργικής ($82,67 \pm 138,03\text{s}$) να είναι μεγαλύτερος απ' ότι με τη μέθοδο εξ' επαφής ($16,86 \pm 23,49\text{s}$) ($P < 0,059$).

Αλλαγές χρώσης των θεραπευμένων δερματικών βλαβών

Και οι δύο ομάδες των θεραπευμένων κηλοειδών εξετάστηκαν (από τους συγγραφείς Y.H.S. και E.D.) 6 μήνες μετά τις κρυοχειρουργικές θεραπείες. 12 ασθενείς με 12 κηλοειδή θεραπεύτηκαν με τη μέθοδο εξ' επαφής (80%) και 14 ασθενείς με 22 κηλοειδή που θεραπεύτηκαν με την ενδοβληβική τεχνική (93,3%) εκτιμήθηκαν για αλλαγές της χρώσης μετά από ένα κύκλο ψύξης. Αξιολογήθηκαν κλίμακες μέτρησης της υποχρωμίας (πίνακας 2). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν μια σημαντική διαφορά της χρώσης του δέρματος μεταξύ των δύο κρυοχειρουργικών μεθόδων. Στο 91,7 % των κηλοειδών που θεραπεύτηκαν με μέθοδο



Εικόνα 4. Μια κλινική περίπτωση που δείχνει την ακολούθια των αλλαγών χρώσης μετά από ενδοβλαβική κρυοχειρουργική μέθοδο που εκτελέστηκε σε ένα χηλοειδές που εντοπίζεται στην οπίσθια επιφάνεια του λοβού του αυτιού. Α) Άποψη πριν τη θεραπεία Β) 2 μήνες μετά την κρυοθεραπεία (που παρουσιάζεται στην εικόνα 2). Σημειώνεται η υποχρωμία και η εμφάνιση νησίδων

φυσιολογικής χρώσης. Γ) Ολοκληρωμένη αποκατάσταση του χρώματος 6 μήνες μετά τη θεραπεία

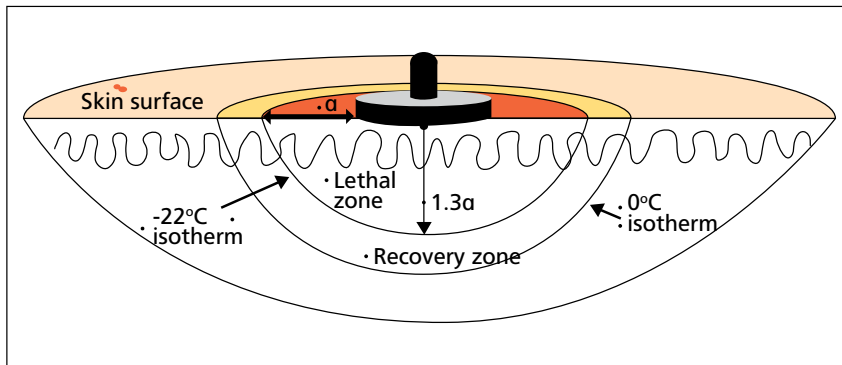
εξ' επαφής, μια σημαντική υποχρωμία (σκορ 1 και 2) παρατηρήθηκε, ενώ η επιφάνεια των χηλοειδών που θεραπεύτηκαν με την ενδοβλαβική μέθοδο δεν παρουσίασε αξιοσημείωτη υποχρωμία (δηλαδή 0% με σκορ 1 και 2) ($P < 0,0001$) (εικόνα 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ευαισθησία των μελανοκυττάρων στο κρύο έχει αναφερθεί πειραματικά και κλινικά^{13,14}. Η υποχρωμία του δέρματος μετά από κρυοχειρουργική μπορεί να οφείλεται στην καταστροφή των μελανοκυττάρων, στη μείωση σύνθεσης μελανοσωμάτων ή σε έναν αποκλεισμό της μεταφοράς μελανοσωμάτων μέσα στα κερατινοκύτταρα¹⁵. Οι Burge et al¹⁴ μελέτησαν την υποχρωμία και την υπερχρωμία μετά από κρυοχειρουργική σε τριχρωματικά γουρούνια γουϊνέας μετά από καθορισμένη ψύξη με κρυοχειρουργική επαφής. Αυτό το μοντέλο δέρματος ζώων έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη μελέτη επούλωσης τραύματος, λόγω παρόμοιας κατανομής μελανοσωμάτων με το ανθρώπινο δέρμα. Μελανοκύτταρα, που είναι DOPA θετικά, μπορεί να μην ανιχνευθούν ένα μήνα μετά την κρυοχειρουργική θεραπεία. Σταδιακή μετανάστευση μελανοκυττάρων στην κατεψυγμένη βλάβη ανιχνεύθηκε και κατά τη διάρκεια των επόμενων 3 μηνών, οι περισσότερες βλάβες αποικήθηκαν ξανά τελείως από μελανοκύτταρα που κατανέμονταν ομοιόμορφα μέσα στο διάχυτα υπερχρωσικό δέρμα. Η κατανομή μελανοκυττάρων στην υπερχρωσική βλάβη ήταν παθολογική σε σύγκριση με το γειτονικό φυσιολογικό δέρμα, στο οποίο τα μελανοκύτταρα συγκεντρώθηκαν γύρω από τριχοθυλάκια ή κατά μήκος της κορυφής της επιδερμίδας. Οι Burge et al¹³ έδειξαν επίσης μια

χαρακτηριστική κεντρική υποχρωμία και περιφερικό περίγραμμα υπερχρωμίας στην περιοχή που θεραπεύτηκε με χειρουργική ψεκασμού στην καμπτική επιφάνεια του αντιβραχίου σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Αυτά τα ευρήματα επέμειναν για μήνες ή ακόμα και χρόνια μετά τη διαδικασία ψύξης. Επαναχρωματισμός των βαθιά κατεψυγμένων περιοχών είναι σπάνιος, αν και μπορεί να είναι πιθανό να αναδειχθούν μελανοκύτταρα στην πληγή. Οι Gage et al¹⁶ πραγματοποίησαν ένα ελεγχόμενο τραύμα από ψύξη χρησιμοποιώντας τη μέθοδο εξ' επαφής στο δέρμα ενηλίκων σκύλων. Οι τελικές θερμοκρασίες ήταν μεταξύ 0 και 40°C. Βιοψίες σε διάφορα θεραπευόμενα σημεία αποκτήθηκαν και αξιολογήθηκαν στο φωτονικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα αποτελέσματα της μελέτης αποκάλυψαν ότι βιώσιμα μελανοκύτταρα με μελανίνη μπορούσαν να ταυτοποιηθούν σε εύρος ψύξης από 0 έως -4°C. Στο εύρος από -4 έως -7°C, παρατηρήθηκε λύση των σωματιδίων χρώσης ή ενζυματική πέψη μελανίνης μέσα στα μελανοκύτταρα και κερατινοκύτταρα στο βαθύτερο στρώμα του κατεψυγμένου επιθηλίου. Μεταξύ του εύρους -7 έως -30°C κανένα μελανοκύτταρο ή μελανίνη δεν ανευρισκόταν. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι επιλεκτική καταστροφή μελανοκυττάρων μπορούσε να επιτευχθεί σε θερμοκρασιακό εύρος από -4 έως -20°C, ενώ ο επαναχρωματισμός ήταν καθαρά εξαρτημένη μεταβλητή της θερμοκρασίας και δε συνέβαινε σε θερμοκρασίες μικρότερες από -30°C.

Στη μελέτη μας, μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών, το 91,7% των βλαβών που αντιμετωπίστηκαν με κρυοχειρουργική εξ' επαφής παρουσίαζε ένα σκορ υποχρωμίας 1 με 2, κάτι το οποίο σημαίνει μεγάλο βαθμό δυσλειτουργίας ή απώλειας μελα-



Εικόνα 5. Παγόμπαλα προκαλούμενη με την τεχνική εξ'επαφής. Η ενδιάμεση επιφάνεια μεταξύ της παγόμπαλας και του μη ψυγμένου ιστού αντιπροσωπεύει το 0°C ισοθερμικό σημείο. Ο όγκος του ιστού που εντοπίζεται μεταξύ των -22°C και της μήλης επαφής είναι η ζώνη θανάτωσης στην οποία τα κύτταρα υφίστανται κρυονέκρωση. Κύτταρα που βρίσκονται στην θερμότερη περιοχή μεταξύ του -22°C και του

0°C ισοθερμικού σημείου (ζώνη αποκατάστασης) γενικά επιβιώνει από την ψύξη.

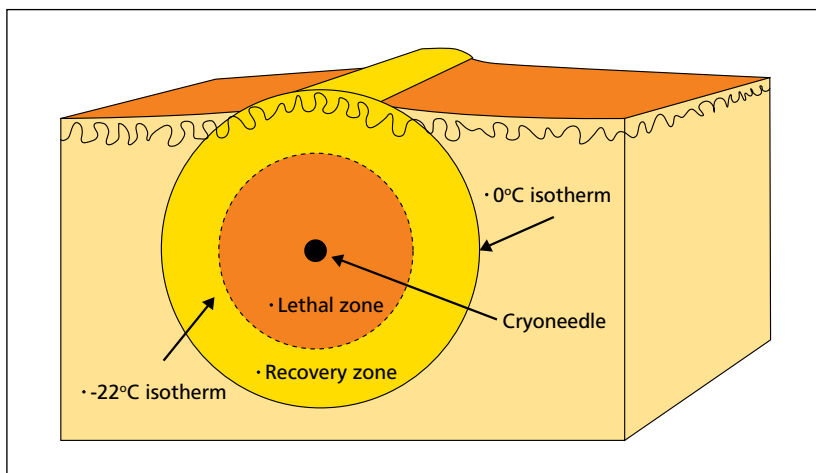
νοκυττάρων. Η παρακολούθηση των βλαβών που θεραπεύτηκαν με κρυοχειρουργική ενδοβλαβικά δεν αποκάλυψε σοβαρή υποχρωμία, που δείχνει μια σχεδόν φυσιολογική κατανομή και λειτουργία μελανοκυττάρων εν συγκρίσει με το γειτονικό υγιές δέρμα. Στην πηλιοψηφία των περιπτώσεων μια σημαντική επανάκτηση του χρώματος παρατηρήθηκε 6 μήνες μετά τις θεραπείες. Ωστόσο, αυτή η περίοδος παρακολούθησης μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του δέρματος και του πληθυσμού που μελετάται.

Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να εξηγηθούν από τη σημαντική διαφορά του θερμοκρασιακού ιστορικού μεταξύ των δύο κρυοχειρουργικών τεχνικών. Η κρυοχειρουργική παρουσίασε ταχεία ψύξη και απόψυξη και μια σημαντική υπό το μηδέν τελική θερμοκρασία, σε σύγκριση με την ενδοβλαβική τεχνική. Κατά την κρυοχειρουργική εξ'επαφής εφαρμόζεται μία εξωτερική μεταλλική μήλη, φτιαγμένη από μπρούντζο, με μεγάλη θερμική αγωγιμότητα, που εξασφαλίζει μια πολύ μικρή απώλεια θερμότητας μεταξύ της μήλης και του κρυογόνου. Επομένως, η θερμοκρασία στην επιφάνεια του κηλοειδούς εξαρτάται από δύο μεταβλητές: α) απώλεια θερμότητας από το κρυογόνο (υγρό άζωτο) και β) την ιδιότητα θερμικής αγωγιμότητας του δέρματος, που επηρεάζεται εν μέρει από το υποδόριο αγγειακό πλέγμα αιματικής παροχής, που απομακρύνει ή, όπως στη μελέτη μας, παρέχει θερμική ενέργεια (εικόνα 5).

Η ενδοβλαβική κρυοβελόνα, που συντίθεται από ανοξείδωτο αστάλι, έχει την ίδια υψηλή θερμική αγωγιμότητα όπως η κρυομήλη εξ'επαφής και χρησιμοποιεί το ίδιο κρυογόνο, αλλά οι μέθοδοι διαφέρουν ανάλογα με τη θέση της κρυομήλης. Η κρυοβελόνα εισέρχεται

στον πυρήνα του κηλοειδούς, έτσι ώστε η απώλεια θερμότητας του ιστού να λαμβάνει χώρα σε κάποια απόσταση από την επιφάνεια του δέρματος (εικόνα 6). Λόγω της θερμικής αγωγιμότητας, η θερμοκρασία του ιστού, σαν συνάρτηση της απόστασης από την κρυοβελόνα, μειώνεται ακτινωδώς και επομένως η επιφάνεια του δέρματος είναι σχετικά θερμότερη και η τελική θερμοκρασία είναι σημαντικά υψηλότερη απ'ότι με την κρυοτεχνική εξ'επαφής. Επομένως, τα μελανοκύτταρα, που βρίσκονται σε απόσταση μόνο 0,12mm περίπου από την επιφάνεια του δέρματος, είναι σε ένα βάθος όπου η διαφορά στη θερμοκρασία σε σχέση με την επιφάνεια του δέρματος είναι αμελητέα.

Η απόπτωση κατά τη διάρκεια της ψύξης μπορεί να είναι ο μηχανισμός με τον οποίο τα μελανοκύτταρα πεθαίνουν. Οι Hanai et al¹⁷ έχουν ταυτοποιήσει ότι τα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του κόλλου ήταν επιρρεπή στο να μπαίνουν σε φάση απόπτωσης στις 8 ώρες μετά την απόψυξη που ακολουθούσε έκθεση σε μέτριες θερμοκρασίες ψύξης (-6 με -36°C). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν από τους Yang et al¹⁸. Επιπλέον, τα αποπτωτικά κύτταρα μετά την ψύξη βρίσκονται κυρίως στην περιφερική ζώνη της περιοχής που ψύχθηκε, όπου η θερμοκρασία δεν ήταν επαρκώς χαμηλή για να σκοτώσει όλα τα κύτταρα. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι μια σημαντική διαφορά της θερμοκρασίας της επιφάνειας του δέρματος (τελική θερμοκρασία) υπάρχει μεταξύ της ενδοβλαβικής και της εξ'επαφής κρυοχειρουργικής μεθόδου, δηλαδή $-15,55 \pm 6,77^\circ\text{C}$ και $-46,77 \pm 14,74^\circ\text{C}$ αντίστοιχα ($P < 0,00001$). Επομένως, ο συνδυασμός της ευαισθησίας σε θερμοκρασίες υπό το μηδέν και η εγγύτητα στην επιφάνεια του δέρματος μπορούν να εξηγήσουν τον



Εικόνα 6. Παγόμπαλα προκαλούμενη από την ενδοβλαβική κρυοβελόνα. Η ενδιάμεση επιφάνεια μεταξύ της παγόμπαλας και του μη ψυγμένου ιστού αντιπροσωπεύει το 0°C ισοθερμικό σημείο. Ο όγκος του ιστού που εντοπίζεται μεταξύ των -22°C και της μήλης επαφής είναι η ζώνη θανάτωσης στην οποία τα κύτταρα υφίστανται κρυονέκρωση. Κύτταρα που βρίσκονται στην θερμότερη περιοχή μεταξύ του -22°C και του 0°C ισοθερμικού σημείου (ζώνη αποκατάστασης) γενικά επιβιώνει από την ψύξη.

υψηλό βαθμό της υποχρωμίας μετά την εξ' επαφής μέθοδο, που έχει αναδειχθεί κλινικά, σε σύγκριση με αυτή μετά από κρυοχειρουργική ενδοβλαβικά. Επιπροσθέτως, η θερμοκρασία της επιφάνειας του δέρματος, που επιτεύχθηκε μετά την ενδοβλαβική διαδικασία ($-15,55 \pm 6,77^\circ\text{C}$) και προκαλεί μια εκλεκτική καταστροφή (απόπτωση) μελανοκυττάρων, όπως διατυπώθηκε από τους Baust και Gage, Hanai et al και Yang et al, μπορεί να επιτρέπει τη μετανάστευση και επαναποικισμό μελανοκυττάρων στην επιφάνεια του θεραπευμένου με ψύξη χηλοειδούς, προκαλώντας επομένως μία σημαντική μείωση της μόνιμης υποχρωμίας.

Οι Rupp et al²⁰ έδειξαν σε ένα μοντέλο νεφρού γουρουνιού ότι ο κύριος μηχανισμός της κυτταρικής βλάβης από το ψύχος είναι η άμεση θερμοκρασιακή ζημιά και όχι η μετεχειρητική αγγειακή στάση. Η καταστροφή των κυττάρων από την ψύξη δεν εξαρτάται μόνο από την τελική θερμοκρασία που επιτυγχάνεται, αλλά και από τους ρυθμούς ψύξης και απόψυξης και από το χρόνο συντήρησης. Η σχέση μεταξύ του ποσοστού κυτταρικής επιβίωσης και του ρυθμού ψύξης έχει το σχήμα ανάποδης έλλειψης (), που αντιπροσωπεύει τη χαμηλή επιβίωση σε αργούς και ταχείς ρυθμούς ψύξης και ένα μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης σε μέτριους ρυθμούς ψύξης, στην ίδια τελική θερμοκρασία. Ο λόγος για αυτούς τους μεταβλητούς ρυθμούς επιβίωσης είναι οι δύο κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη βλάβη από την ψύξη των κυττάρων. Ο πρώτος συμβαίνει κατά τη διάρκεια αργών ρυθμών ψύξης όταν σχηματίζεται επιπλέον κυτταρικός πάγος και εμπλέκεται η κυτταρική αφυδάτωση. Ο δεύτερος εκφράζεται κατά τη διάρκεια

ταχείων ρυθμών ψύξης, στους οποίους σχηματίζεται ενδοκυττάριος πάγος προκαλώντας άμεση κυτταρική καταστροφή και κυτταρικό θάνατο^{21,22}. Μια in vitro μελέτη χρησιμοποιώντας μια σειρά επιδερμοειδών καρκινικών κυττάρων (A-431) έδειξε ένα διαφορετικό ποσοστό επιβίωσης με τον ίδιο στόχο τελικής θερμοκρασίας. Μελετήθηκαν δύο ρυθμοί ψύξης στους 1°C/min και 10°C/min με ποικίλες τελικές θερμοκρασίες. Ήταν προφανές ότι ο ρυθμός ψύξης 1°C/min ήταν περισσότερο θανατηφόρος στα καλλιιεργούμενα κύτταρα στην ίδια τελική θερμοκρασία²¹. Οι Cage et al²³ διεξήγαγαν μία μελέτη που εκτίμησε το αποτέλεσμα των μεταβολών στην ψύξη και στην απόψυξη στην ερευνητική κρυοχειρουργική. Βρέθηκε ότι ένας μεγάλος χρόνος συντήρησης και ένας αργός ρυθμός απόψυξης θα μεγιστοποιούσε την ιστική καταστροφή, ειδικά στην κρυοχειρουργική του καρκίνου.

Στη μελέτη μας, μέτριοι ρυθμοί ψύξης και απόψυξης ($13,47 \pm 9,04^\circ\text{C}/\text{min}$ και $6,09 \pm 4,56^\circ\text{C}/\text{min}$ αντίστοιχα) καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της ενδοβλαβικής κρυοχειρουργικής εν συγκρίσει με τους ταχείς ρυθμούς ψύξης και απόψυξης της τεχνικής εξ' επαφής ($54,52 \pm 32,17^\circ\text{C}/\text{min}$ και $89,00 \pm 86,42^\circ\text{C}/\text{min}$) ($P < 0,00001$). Συμπεραίνουμε ότι αυτοί οι μέτριοι ρυθμοί ψύξης και απόψυξης, που μετρήθηκαν στην επιφάνεια του δέρματος, είναι περισσότερο φιλικό στην επιβίωση μελανοκυττάρων. Ερευνητικές μελέτες χρησιμοποιώντας άλλες κυτταρικές σειρές, όπως κύτταρα AT-1 από προστατικά καρκινικά κύτταρα αρουραίου και ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα LNCaP Pro5 προστατικού όγκου²¹ έδειξαν παρόμοια χαρακτηριστικά θανάτου κυττάρων με την ψύξη, αλλά δεν υπάρχουν

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΦΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΘΕΡΜΙΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΠΟΥ ΜΕΤΡΑΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΞ' ΕΠΑΦΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΒΛΑΒΙΚΑ

	Ρυθμός ψύξης* (°C/min)	Τελική θερμοκρασία* (°C)	Χρόνος συντήρησης* (s)	Χρόνος απόψυξης* (°C/min)
Εξ'επαφής	54.52 ± 32.17	-46.77 ± 14.74	16.86 ± 23	49.89 ± 86.42
Ενδοβλαβική	6.09 ± 4.56	-15.55 ± 6.77	82.67 ± 138.03	13.47 ± 9.04
Τιμή P**	0	0	0.05949	0

*Μέση τιμή ± STD, ** t-test (δύο ουρές).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΥΠΟΧΡΩΜΙΑ ΟΥΛΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΞ'ΕΠΑΦΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΒΛΑΒΙΚΑ. ΕΝΑ ΥΨΗΛΟ ΣΚΟΡ ΔΕΙΧΝΕΙ ΜΙΑ ΠΙΟ ΜΕΓΑΛΗ ΑΛΛΑΓΗ ΤΗΣ ΥΠΟΧΡΩΜΙΑΣ

Υποχρωμία	Εξ'επαφής	Ενδοβλαβικά
0	1 (8,3%)	22 (100%)
1	9(75%)	0 (0%)
2	2 (16.7%)	0 (0%)
Σύνολο	12 (100%)	22 (100%)

$P < 0.0001$ (Mann-Whitney test).

0: χρώμα θεραπευμένου δέρματος χωρίς σημαντικές αλλαγές,

1: χρώμα θεραπευμένου δέρματος με υποχρωμία και με νησίδες φυσιολογικού χρώματος,

2: χρώμα θεραπευμένου δέρματος με υποχρωμία χωρίς καθόλου νησίδες φυσιολογικού χρώματος.

δεδομένα διαθέσιμα για την κυτταρική συμπεριφορά των μη καρκινικών κυττάρων δέρματος στην ψύξη.

Η τάση για μεγαλύτερο χρόνο συντήρησης που διαπιστώθηκε κατά την ενδοβλαβική κρυοχειρουργική σε σύγκριση με την εξ' επαφής μέθοδο (82.67 ± 138,03s και 16,86 ± 23,49 s αντίστοιχα, $P < 0,059$), που σχετίζεται μόνο με τον όγκο της ουλής, δηλαδή μια μεγαλύτερη ουλή σε όγκο χρειάζεται περισσότερες διάρκειας ψύξη/χρόνο συντήρησης, μπορεί να εξηγήσει την ανώτερη αποτελεσματικότητα της ενδοβλαβικής τεχνικής στη θεραπεία των κηλοειδών^{11,12}. Χαμηλότερες θερμοκρασίες είναι παρούσες γύρω από τη

βελόνα και αυτό αυξάνει την περιοχή που ψύχεται στον πυρήνα του κηλοειδούς, που εφάπτεται στην κρυοβελόνα προκαλώντας κρουονέκρωση. Ένας μεγάλος χρόνος συντήρησης δίνει χρόνο για διαλυόμενα αποτελέσματα, σχηματισμό κρυστάλλων πάγου και αποτελέσματα επανακρυσταλλοποίησης. Επιπλέον, σε μεγάλη διάρκεια ψύξης οι βιοχημικές αλλαγές και η ανάπτυξη κρυστάλλων πάγου ενισχύονται, αυξάνοντας το ποσοστό κυτταρικού θανάτου¹⁹. Επομένως, η ενδοβλαβική τεχνική είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με τη μέθοδο εξ' επαφής, που απαιτεί περισσότερες κρυοχειρουργικές συνεδρίες (περίπου μία έως 20 συνεδρίες)⁷, για να επιτευχθεί επιπέδωση του κηλοειδούς. Από την άλλη μεριά, η μέθοδος εξ' επαφής προκαλεί μια σοβαρή επιφανειακή κρυοκαταστροφή, βλάπτοντας κυρίως την επιδερμίδα, συμπεριλαμβανομένων των μελανοκυττάρων, και την ανώτερη δερμίδα. Παρόλο που η ζώνη θανάτωσης κατά τη διάρκεια της ενδοβλαβικής και της εξ' επαφής κρυοχειρουργικής θεραπείας δεν ερευνηθήκε σε αυτή τη μελέτη, προηγούμενες μελέτες *ex vivo*¹² έχουν διαπιστώσει τη δημιουργία της «μπάλλας πάγου» γύρω από την κρυοβελόνα και στην τελική θερμοκρασία, που ήταν θανατηφόρα για τους ινοβλάστες, δηλαδή στους -30°C. Υποστήριξη σε αυτό το συμπέρασμα έδωσε και η δουλειά των Cage et al²³, που εκτίμησε το αποτέλεσμα των ποικίλων ρυθμών ψύξης και απόψυξης στην ερευνητική κρυοχειρουργική. Βρέθηκε ότι ο μεγάλος χρόνος συντήρησης και ο μικρός ρυθμός απόψυξης μεγιστοποίησε την καταστροφή ιστού, ειδικά στην κρυοχειρουργική καρκίνου.

Σύμφωνα με μη δημοσιευμένα δεδομένα, κηλοειδή από σκουρόχρωμο/μαύρο δέρμα εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό επαναφοράς του χρώματος μετά από ενδοβλαβική κρυοχειρουργική σε σύγκριση με

τη μέθοδο εξ' επαφής. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να ενθαρρύνουν τη χρήση της ενδοβλαβικής κρυοχειρουργικής για σκουρόχρωμα άτομα που φέρουν χηλοειδή.

Συμπερασματικά, προτείνουμε ότι το θερμοκρασιακό ιστορικό της επιφάνειας του δέρματος κατά τη διάρκεια ενδοβλαβικής κρυοχειρουργικής μπορεί να παρέχει καλύτερο περιβάλλον επιβίωσης για τα μελανοκύτταρα σε σύγκριση με την εξ' επαφής κρυοχειρουργική, παράγοντας επομένως λιγότερο μόνιμη υποχρωμία και παραμόρφωση.

SUMMARY

BACKGROUND: This 15-month study was designed to compare the effect of skin surface temperature on skin pigmentation following a single intralesional or contact cryosurgical treatment of keloids.

METHODS: Thirty Caucasian patients with 45 keloids present for more than 6 months were included in this study. Twenty-one keloids were treated by the contact method while the remaining 24 scars were managed using an intralesional cryosurgery technique. The skin surface temperature at the keloids was measured and recorded using a Ni/Cd thermocouple. Four variables of the thermal history were evaluated with the contact and the intralesional methods, namely cooling rate, hold time, end temperature and thawing rate. Assessment of the local hypopigmentation was performed 6 months after the treatment using a pigmentation scale.

RESULTS: Significantly slower cooling ($6.09 \pm 4.56^\circ\text{C}/\text{min}$) and thawing rates ($54.52 \pm 32.17^\circ\text{C}/\text{min}$) were recorded with the intralesional cryosurgery method when compared with the cooling rates ($13.47 \pm 9.04^\circ\text{C}/\text{min}$) and thawing rates ($89.00 \pm 86.42^\circ\text{C}/\text{min}$) of the contact method ($P < 0.000001$). The end temperature of the contact technique was significantly cooler ($46.77 \pm 14.74^\circ\text{C}$) when compared with that of the intralesional method ($15.55 \pm 6.77^\circ\text{C}$) ($P < 0.000001$). There was a trend for the hold time of intralesional cryosurgery to be longer (82.67 ± 138.03 s) than that of the contact method (16.86 ± 23.49 s) ($P < 0.059$). A significant difference in skin pigmentation was demonstrated between the two cryosurgical methods. In 91.7% of the keloids treated by the contact technique a significant hypopigmentation was noticed, while no marked hypopigmentation was detected in the skin surface of the keloids treated by the intralesional

method ($P < 0.0001$).

CONCLUSION: We hypothesize that the thermal history of the skin surface during the intralesional cryosurgery technique provides a better survival environment for the melanocytes than the contact method, thus producing a lower rate of permanent hypopigmentation and disfiguring.

Key words: cryosurgery, intralesional cryosurgery, keloids, skin pigmentation, thermal history.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ:

Christos C. Zouboulis
Departments of Dermatology and Immunology
Dessau Medical Center, Germany.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joseph JS, Susan CT, Fran CB. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:563–579.
2. Shepherd J, Dawber RPR. The historical and scientific basis of cryosurgery. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7:321–328.
3. Zouboulis CC, Orfanos CE. Kryochirurgische Behandlung von hypertrophen Narben und Keloiden. *Hautarzt* 1990; 41:683–688.
4. Zouboulis CC. Principles of cutaneous cryosurgery: an update. *Dermatology* 1999; 198:111–117.
5. Zouboulis CC, Rosenberger A, Adler Y, Orfanos CE. Treatment of solar lentigo with cryosurgery. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1999; 79:489–490.
6. Almond-Roesler B, Zouboulis CC. Successful treatment of solar lentiginos by brief gentle cryosurgery using a Kryomed® device. *Br J Dermatol* 2000; 143:216–218.
7. Zouboulis CC, Orfanos CE. Cryosurgical techniques for cutaneous scar revision. In: Harahap M, ed. *Surgical Techniques for Cutaneous Scar Revision*. Marcel Dekker, New York 2000; p. 185–234.
8. Weshahy AH. Intralesional cryosurgery. A new technique using cryoneedles. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19:123–126.
9. Zouboulis CC, Rosenberger AD, Forster T, et al. Modification of a device and its application for intralesional cryosurgery of old recalcitrant keloids. *Arch Dermatol* 2004; 140:1293–1294.
10. Gupta S, Kumar B. Intralesional cryosurgery using

- lumbarpuncture and/or hypodermic needles for large, bulky, recalcitrant keloids. *Int J Dermatol* 2001; 40:349–353. Skin pigmentation and keloid cryosurgery Har-Shai, et al.
11. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy forenhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1841–1852.
 12. Har-Shai Y, Sabo E, Rohde E, et al. Intralesional cryosurgerymarkedly enhances the involution of recalcitrant auricularkeloids – a new clinical approach supported by experimentalstudies. *Wound Repair Regeneration* 2006; 14:18–27.
 13. Burge SM, Bristol M, Millard PR, Dawber RPR. Pigment changes in human skin after cryotherapy. *Cryobiology* 1986; 23:422–432.
 14. Burge SM, Jones RL, Millard PR, Dawber RPR. Pigment change and melanocyte distribution in guinea pig skin after cutaneous freeze injury. *J Invest Dermatol* 1987; 88:136–140.
 15. Wolff K, Hönigsmann H. Are melanosome complexes lisosomes? *J Invest Dermatol* 1972; 59:170–176.
 16. Gage AA, Meenaghan MA, Natiella JR, Greene GW Jr. Sensitivity of pigmented mucosa and skin to freezing injury. *Cryobiology* 1979; 16:348–361.
 17. Hanai A, Yang WI, Ravikumar TS. Induction of apoptosis inhuman colon carcinoma cells HT29 by cytochrome Crelease. *Int J Cancer* 2001; 93:26–33.
 18. Yang WI, Addona T, Nair DG, Qi L, Ravikumar TS. Apoptosis induced by cryoinjury in human colorectal cancer cells is associated with mitochondrial dysfunction. *Int J Cancer* 2003; 103:360–369.
 19. Baust JG, Gage AA. The molecular basis of cryosurgery. *BJU Int* 2005; 95:1187–1191.
 20. Rupp CC, Hoffmann NE, Schmidlin FR, et al. Cryosurgical changes in the porcine kidney: histologic analysis withthermal history correlation. *Cryobiology* 2002; 45:167–182.
 21. Hoffman NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgicalinjury. *Urology* 2002; 60:40–49.
 22. Granov AM. Experimental cryosurgery. In: Korpan NN, ed. *Basics of Cryosurgery*. Springer-Verlag, Vienna 2001; p. 15–22.
 23. Gage AA, Guest K, Montes M, Caruana JA, Whalen DA Jr. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 1985; 22:175–182.