

# درمان سه مورد با کرایوسرجری Basal cell carcinoma

دکتر نوراله معتمد<sup>۱</sup>، دکتر بیژن پورداداش<sup>۲</sup>

۱- متخصص پوست، ۲- پاتولوژیست، بابل

شایع ترین شکل سرطان پوست است که انواع ندولر، سطحی، میکروندولر، مورفه آفورم، پیگماتنه، متاتیپیکال و فیرواپتیلیوماپینکوس را دارد. در این گزارش سه بیمار مبتلا به BCC معرفی می‌شوند که تحت درمان با کرایوسرجری با ازت مایع قرار گرفتند.

پاسخ به درمان خوب بود و بیماران با فواصل منظم به گیری و معاینه شدند و تا حدود ۲۵ ماه پس از درمان، عودی مشاهده نشد. این روش برای درمان بعضی انواع BCC خوب، ارزان و سریع است.

واژه‌های کلیدی: BCC، کرایوسرجری، درمان

فصلنامه بیماری‌های پوست ۶۱۳۸۶ دوره ۸ (۵) : ۴۰۱-۴۱۸

دریافت مقاله ۱۳۹۳/۱۲/۱۳ اعلام قبولی: ۱۳۹۵/۱/۸

## مقدمه

### معرفی بیماران

۱- خانم ۸۰ ساله خانه‌دار ساکن بابل به علت یک ضایعه ندولر به ابعاد  $1/5 \times 1/2$  سانتی متر در روی گونه راست مراجعه کرد. این ضایعه دارای محیط مشخص و کمی برآمده با مرکز نکروزه بود. شروع بیماری از ۲ سال قبل به شکل یک برآمدگی کوچک بود که به تدریج رشد کرده بود.

۲- خانم ۳۸ ساله خانه‌دار ساکن یکی از روستاهای اطراف بابل به علت یک ضایعه ندولر به ابعاد  $1 \times 1$  سانتی متر در روی بینی مراجعه کرد. این ضایعه دارای محیط مشخص و مرکز زخمی بود. بیماری از یک سال قبل به صورت یک برآمدگی کوچک شروع شده بود.

۳- آقای ۵۷ ساله کشاورز ساکن یکی از روستاهای اطراف اردبیل به علت یک ضایعه تومورال به ابعاد  $1/5 \times 1/5$  سانتی متر با حدود مشخص در زیر قسمت

### Basal cell carcinoma (BCC)

پوست است که دارای رشد آهسته و انهدام موضعی است. برای آن درمان‌های مختلفی پیشنهاد می‌شود که شامل: جراحی، کرایوسرجری، فتودینامیک، imiquimod، بلثومایسین، ۵FU، تریتونین، ایزوترونیون، رادیوتراپی، الکترودیسکشن و کورتاژ و تزریق داخل ضایعه انتروفوون است (۱ و ۲). در این مطالعه بر آن شدیدم که اثر کرایوسرجری را در درمان BCC بررسی کنیم.

کرایوسرجری که معنای تحت الفظی آن جراحی با سرماست، شاخه‌ای از درمان است که در آن برای انهدام یا برداشت کنترل شده بافت زنده از انجماد موضعی استفاده می‌شود.

امروزه در کرایوسرجری برای درمان ضایعه‌های خوش‌خیم، پیش بدخیم و بدخیم پیش ترا از ازت مایع استفاده می‌شود.

مؤلف مسؤول: دکتر نوراله معتمد- بابل ، چهارراه فرهنگ، ساختمان نارنج

پست الکترونیک: mozhgan\_mtd@yahoo.com

مورد نظر که با قلم مارکر مشخص شده بود پنج بزند (سفید شود).

بعد از آن فشار روی ماشه طوری تنظیم شد که این پنج زدن ۳۰ ثانیه دیگر ادامه نیابد. بعد از آن اسپری قطع شد و برای آب شدن پنج حداقل ۵ دقیقه فرصت داده شد و مجدداً روش فوق تکرار گردید (two freeze-thaw cycles). بعد از اتمام عمل برای جلوگیری از تورم روی ضایعه پماد کلوبتاژول پروپیونات ۵/۰ درصد مالیده و بعد پانسمان شد.

تا پنج روز، هر روز پانسمان تعویض و روی ضایعه پماد کلوبتاژول مالیده و برای مدت ۱۰ روز کپسول کلوجراسیلین ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت، تجویز شد.

بیماران ۲ ماه اول، هر دو هفته یک بار ویزیت شدند. در ابتدا ضایعه متورم و دارای ترشح بود که بعد از ۲ هفته به یک کراست خشک، سفت و سیاه تبدیل شد که بعد از یک ماه این کراست افتاد و به جای آن اسکار صورتی به جا ماند. بعداز ۲ ماه یک اسکار کلوئید خطی در مرکز ضایعه تشکیل شد که برای درمان، پماد بتامتاژون روزی ۲ بار تجویز شد. بعد از ۹ ماه ضایعه بهبود یافت و یک اسکار سفید رنگ به جا ماند (تصاویر شماره ۱ تا ۶).

خارجی چشم چپ مراجعه کرد که شروع بیماری را از یک سال قبل ذکر می کرد.

از هر سه بیمار عمل بیوپسی به عمل آمد که گزارش پاتولوژی در مورد اول solid BCC با توسعه به اطراف و قاعده رزکسیون، در مورد دوم BCC، و در مورد سوم solid BCC و adenoid type و قاعده رزکسیون بود.

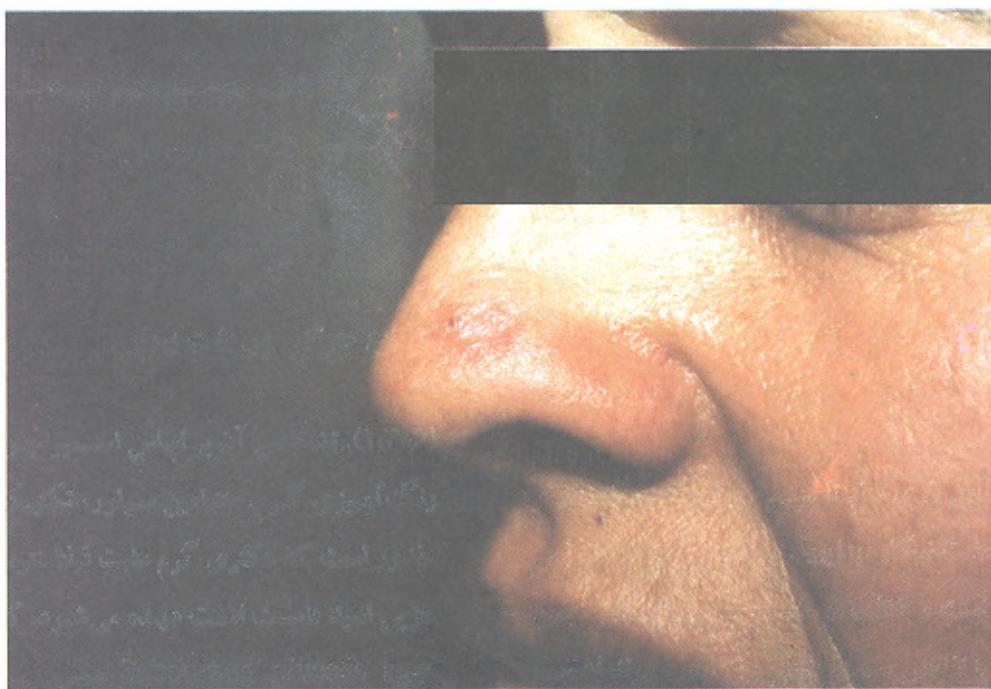
### روش اجرا

دور ضایعه، با فاصله ۵ میلی متر از لبه مشخص تومور با قلم مارکر خط کشیده شد تا منطقه‌ی فریز مشخص شود. بعد منطقه عمل با گریلوکائین ۱٪ بی حس شد.

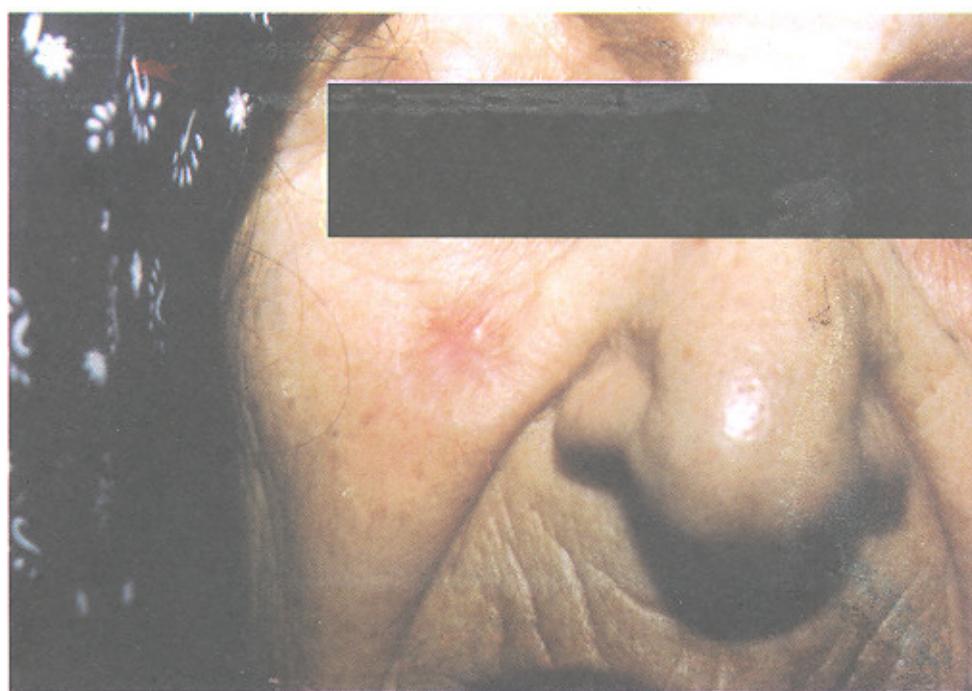
روی ضایعه یک neoprene cone (لاستیک ستیتیک مقاوم) مناسب با اندازه ضایعه قرار گرفت. این عمل موجب حفاظت بافت اطراف و سقوط سریع درجه حرارت و همچنین سبب انهدام بیشتر بافت می شود. برای فریز از روش spot freeze استفاده شد که در این روش nozzle (افشانک) Cryal Jet A به در nozzle عمودبر مرکز ضایعه در فاصله ۱ سانتی متری آن قرار گرفت و با فشار بر ماشه ازت مایع اسپری شد تا منطقه



تصویر شماره ۱ - بیمار اول از کرایوسرجری



تصویر شماره ۲ - بیمار اول ۹ ماه پس از کرایوسجری



تصویر شماره ۳ - بیمار دوم قبل از درمان



تصویر شماره ۴ - بیمار دوم ۹ ماه پس از کراپسر جری



تصویر شماره ۵ - بیمار سوم دو روز پس از گرایوسرجری



تصویر شماره ۶ - بیمار سوم سه ماه پس از کراپوسجری

کارسینوما مرتبط به رشد تومور (که در صورت درمان نشدن موجب انهدام موضعی و تغییر شکل محل ابتلاء می‌شود) ارتباط دارد (۳).

BCC را به دو گروه با خطر پایین و خطر بالا تقسیم می‌کنند (جدول شماره ۱).

بهتر است انتخاب تومور برای درمان با کراپوسجری در گروه با خطر پایین باشد (۴ و ۳).

## بحث

با انتخاب مناسب تومور، بیمار و وسائل کافی و تکنیک مناسب، کراپوسجری یک روش درمانی عالی برای برخی بدخیمی‌های پوست است.

عنوان Cell Basal به مشابهت هیستولوژیک سلول‌های تومور به سلول‌های لایه بازاں اپiderم و ساختمند ضمایم (فولیکول مو، مجاري غدد اکراین) و عنوان

جدول شماره ۱- معیارهای BCC با خطر پایین و خطر بالا

خصوصیات تومور	خطر پایین	خطر بالا
نوع	ندولر و سطحی	مورفه ایک، متایپیکال
محل	پیشانی، گیجگاه، بینی، گوش، سطح پشتی دست‌ها	شیار نازولالیمال و پری اوریکولر
اندازه	بیش تر از ۲ سانتی متر	کم تر از ۲ سانتی متر
آسیب شناسی	غیربازراسکوآموس	بازراسکوآموس
نوع	اولیه	عدم کنده (به استثنای بعداز رادیوتراپی)
ایمنی بدن	طبعی	ایمنی پایین

تکنیکی است تا طبیعت ضایعه<sup>(۴)</sup>). ازت مایع با نقطه جوش ۱۹۶- درجه سانتی گراد بهترین سردکننده برای انهدام سلولی است<sup>(۴-۶)</sup>.

زمان انجماد به عوامل زیر بستگی دارد: اگر از پروب استفاده شود فشار بر سطح ضایعه میزان انجماد را افزایش می دهد و در سطح صاف بهتر از سطح ناصاف صورت می گیرد. به تراست پروب خشک باشد و سطح پوست باzel یا کمی واژلین چرب شود. وقتی عمل منجمد کردن شروع شد، باید پروب را به طرف بالا کشید و بعد انجماد را ادامه داد که این عمل مانع از آسیب دیدن بافت اطراف می شود.

پروب ها معمولاً گرد هستند و قطر آن ها از ۱ میلی متر تا چند سانتی متر متفاوت است.

در روش اسپری ازت مایع، عوامل زیادی نقش دارند که عبارتند از: فشار داخل اسباب کرایوسرジکال، اندازه سوراخی که ازت مایع از آن خارج می شود، فاصله nozzle از سطح پوست، استفاده از neoprene cone که باعث سقوط سریع درجه حرارت و انهدام بیشتر بافت می شود در نتیجه زمان انجماد را کاهش می دهد.

#### تکنیک اسپری:

منطقه ای که باید منجمد شود با فاصله ۵ میلی متر از لبی مشخص تومور با قلم مارکر علامت گذاری می شود. روش های مختلف اسپری شامل spot spray، paint spray، rotary or spiral spray، freeze spot، freeze که در انگلستان بیشتر مورد استفاده دارد، nozzle در فاصله ۱ سانتی متری از مرکز ضایعه عمود بر آن قرار می گیرد و به اسپری کردن شروع می شود. یخ سفیدی به سمت خارج انتشار می باید و یک گوی یخی

#### انتخاب بیماران

کرایوسرجری در بیماران همه مسنین قابل اجراست به ویژه آن هایی که برای جراحی و بیهوشی عمومی مناسب نیستند: بیماران با هپاتیت عفونی یا بیماری هایی دیگر که از نظر سرولوژیکی قابل انتقال هستند، مناطقی که استعداد تشکیل کلونید یا اسکار هیپرترووفیک دارند، اشخاص مسنی که تحت درمان با داروهای ضد انعقادند یا دارای پیس میکر هستند<sup>(۳)</sup>.

#### وسایل:

کرایوسرجری می تواند به وسیله عوامل سرمایش متعدد و انواع مختلف وسایل اجرا شود. سردکننده ها شامل: یخ دارای صفر درجه حرارت، یخ و نمک -۲۰- درجه سانتی گراد، برف ایندرید کربنیک -۷۹- درجه سانتی گراد، برفاب ایندرید کربنیک -۲۰- درجه سانتی گراد، اکسید ازت -۷۵- درجه سانتی گراد<sup>(۴)</sup>.

در سال ۱۹۴۸ Allington استفاده از ازت مایع را با سوآب پنهانی (-۲۰- درجه سانتی گراد) باب کرد که هنوز کاربرد دارد. اما امروزه بیشتر از ازت مایع به وسیله یونیت های کوچک دستی اسپری استفاده می شود که تا ۱۹۶- درجه سانتی گراد سرما ایجاد می کند. روی این یونیت می شود منفذها و پروب های قابل تعویض به اندازه های مختلف قرار داد<sup>(۵)</sup>.

#### اصول درمان:

هدف از درمان کانسر پوستی با کرایوسرجری، انهدام ضایعه در اولین درمان است. تومور بایستی در عمق کافی و حاشیه محیطی کافی منجمد شود تا هیچ کانوئی از سلول های بد خیم بدون درمان باقی نماند. بیشتر شکست ها در درمان کرایوسرجری در کانسر پوستی مربوط به فقر

می‌شود که مستقیماً به عمق و گسترش جانبی عمل انجماد بستگی دارد.

در طول روش کرایوسرجری مویرگ‌ها و نول‌ها زودتر مسدود می‌شوند و گانگرون وریدی ایجاد می‌کنند. شرایین بزرگ در طی انجماد بسیار نادر بلوک می‌شوند. خرابی عروق در انجماد سریع و ذوب شدن آهسته و انجماد مجدد شدیدتر است (۷).

وقتی که سطح ضایعه با ازت مایع سرد می‌شود یک گوی یخی (ice ball) به وجود می‌آید که به شکل نیم کره در زیر سطح ضایعه است. این پدیده راهنمایی است برای یافتن فرمول زیر:

گسترش جانبی انجماد تقریباً برابر با عمق انجماد است این فرمول در مورد انجماد با پروب یا اسپری یکدست صدق می‌کند و بستگی به اندازه ضایعه ندارد. هر زمانی که درجه حرارت را در بافت زنده پایین آید یک cryolesion با حجم و شکل مشخصی به وجود می‌آید که تا عمق ۶ میلی‌متر یا کمتر ضایعه گرد است و از آن بیش تر به شکل مثلث درمی‌آید (۷و۸).

با انتخاب مناسب تومور برای اندازه گیری درجه حرارت قاعده ضایعه، به ترموموکوپل نیازی نیست. در open spray که در پوست خوک زنده با ترموموکوپل مانیتورینگ صورت گرفت، سطح ice field را با قطر ۲ سانتی‌متر برای ۳۰ ثانیه ثابت نگه داشتند و مشاهده کردند که درجه حرارت به -۴۰- درجه سانتی گراد و در عمق ۵ میلی‌متر به -۵- درجه سانتی گراد رسید (۷و۸) در ۹۰٪ موارد تومورهای انتخابی برای اجرای کار تا عمق ۳ میلی‌متر یا کم تر قرار دارند، آزمایش‌های تجربی نشان داد که درجه حرارت کشنده به آسانی به این عمق می‌رسد (۴).

تشکیل می‌دهد. وقتی که منطقه مورد نظر یخ زده (سفید) شد زمان را یادداشت و فشار روی ماشه یونیت طوری تنظیم می‌شود که این یخ زدن تا زمانی که مورد نیاز ادامه یابد. روش spot freeze برای دایره تا ۲ سانتی‌متر قطر مناسب و از آن بیش تر مناسب نیست. اگر ضایعه بزرگ‌تر و قصید استفاده از این روش باشد بهتر است منطقه به دوایر ۲ سانتی‌متر تقسیم و هر کدام به طور جداگانه درمان شود یا روش‌های spiral spray یا paint spray مورد استفاده قرار گیرد (۷و۸).

## کرایوسرجری

کرایوسرجری تکنیکی است که گرمای را از سطح پوست به وسیله عوامل سرمایا بر می‌دارد. مکانیسم آن شامل فریز مستقیم سلولی و هم چنین استاز عروقی است که پس از ذوب شدن توسعه پیدا می‌کند. این تغییرات بستگی به چندین فاکتور دارد که شامل میزان سقوط حرارت، درجه گرم شدن دوباره، غلظت محلول، طول زمانی که سلول در تماس با درجه حرارت -۵-۵۰ درجه سانتی گراد تا صفر درجه سانتی گراد است و سرددترین درجه‌ای که به بافت هدف می‌رسد، می‌باشد.

سرددشدن آهسته، موجب تشکیل یخ خارجی سلولی و سرددشدن سریع، سبب تشکیل یخ داخل سلولی و خرابی بیش تر سلول می‌شود چون که سلول‌ها در طول ذوب شدن پاره می‌شوند. تشکیل مجدد کریستال باعث خرابی سلول‌ها می‌شود (۸).

تماس با سرما عامل انقباض و سپس اتساع عروقی می‌شود. میکروترومبی در آندوتلیوم در -۱۵- درجه سانتی گراد و پایین‌تر تشکیل و منجر به نکروز ایسکمیک

کراتین یک عایق عالی است و امکان دارد مانع از پایین رفتن درجه حرارت به زیر صفر در قاعده ضایعه شود. سپس انجام دستور تومور انجام می‌شود. ضایعه‌های ۳ تا ۴ سانتی متری را می‌توان به بخش‌های ۱ تا ۲ سانتی متر تقسیم و در یک جلسه درمان کرد. ضایعه‌های بزرگ‌تر را می‌توان در طی چند ماه درمان کرد(۷،۸).

### عود و پی‌گیری

عود معمولاً در سال اول بعد از درمان دیده می‌شود ولی در هر زمانی می‌تواند مشاهده شود. بعد از بهبودی ضایعه پی‌گیری منظم لازم نیست و به بیماران آموزش داده می‌شود که هر نوع مشکل یا هر نوع ضایعه‌ی جدید در محل درمان را گزارش کنند. به استثنای بیمارانی که ضایعه‌های آن‌ها در محل غیردسترس است یا بیمارانی که درجه عود آن‌ها بالا است، این گروه بیماران در فواصل ۱۲، ۱۸، ۲۴ ماه و بعد سالانه پی‌گیری می‌شوند.

### تشکر و قدردانی

به این وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آقای دکتر محمد جواد ناظمی استادیار بخش پوست دانشگاه علوم پزشکی تهران، آقای دکتر امیر هوشنگ احسانی متخصص پوست، به دلیل رهنمودهای بی‌دریغ ابراز می‌داریم.

حساسیت سلول‌ها نسبت به سرما متفاوت است. ملانوسیت‌ها خیلی به سرما حساس هستند و در ۵-درجه سانتی گراد از بین می‌روند در حالی که کراتینوسیت‌ها در ۵-درجه سانتی گراد منهدم می‌شوند(۷).

برای درمان BCC نیاز به double freeze thaw cycle (۴-۶) و زمان انجام در هر سیکل ۳۰ ثانیه کافی است.

طول دو سیکل با اسپری ازت مایع به مدت ۳۰ ثانیه، سقوط درجه حرارت در بار دوم، بیشتر از مرتبه اول و در حدود ۶۰-درجه سانتی گراد است(۵). فاصله زمان بین ۲ فریز حداقل باید به مدت ۵ دقیقه باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Dowber و Mullon برای درمان BCC صورت روی ۸۴ بیمار بار از فریز کرایوسرجری انجام شد، بهبودی در یک بار فریز و در دو بار فریز ۹۵/۳٪ بود(۹).

Kuflik و Gage در یک مطالعه روی ۶۲۸ بیمار با سیکل بر روی تومورهای ۲ تا ۰/۵ سانتی متر، ۹۹٪ بهبودی در یک دوره پنج ساله نشان دادند(۱۰).

بسیاری از پزشکان ترجیح می‌دهند که حجم تومور را به وسیله کورت یا تیغ جراحی قبل از عمل انجام کم کنند این عمل هم باعث تهیه نمونه کافی برای آسیب‌شناسی و نیز سبب انجام دادن تقریباً در عمق و اطراف ضایعه می‌شود.

### References

- 1-Basal cell carcinoma. In: Shelley WB, Shelley E D (eds). Advanced dermatologic therapy II. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001: 141-45.
- 2-Premalignant and malignant nonmelanoma skin tumors. In: Clinical dermatology. Philadelphia: Mosby; 2004: 724-35.
- 3-Roseeuw D, Katasambas AD, Hachem JD. Basal cell carcinoma. In: Katsambas AD, Lotti TM (eds). European hand book of dermatological treatment. 2003: 68-81.
- 4-Dawber R, Jackson C. Cutaneous cryosurgery practice. 1997; 27-39: 113-34.

- 5-Torre D. Cryosurgery. In: Moschella SL and Hurley HJ (eds). Dermatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company1992: 2432-38.
- 6-Zouboulis C. Cryosurgery in dermatology. Eur J Dermatology 1998; 8: 466-74.
- 7- Marrini L. Cryosurgery. In: Katsambas AD, Lotti TM (eds). European handbook of dermatological treatment. 2003: 613-22.
- 8- Graham GF, Cerveny KA, SanFilippo J. Cryosurgery. In: Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-Hill; 2003: 2575-81.
- 9-Mallon E, Dawber R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma: Assessment of one and two freeze thaw cycle schedules. Dermatol Surg 1996;22: 850.
- 10-Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 283-84.