

Σημείωμα του Εκδότη

Η Κρυοχειρουργική έχει αποτελέσει σημαντικό θεραπευτικό όπλο στα χέρια των δερματολόγων. Ειδικότερα τα τελευταία χρόνια η σημαντική εκπαιδευτική δραστηριότητα από τις πανεπιστημιακές κλινικές, από τις κλινικές του ΕΣΥ και από ιδιώτες δερματολόγους έχει συμβάλει στην καταξίωση της μεθόδου.

Στο παρόν τεύχος της «Ελληνικής Επιθεώρησης Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας» διακεκριμένοι Έλληνες και ξένοι δερματολόγοι αναπτύσσουν σε βάθος τις τελευταίες εξελίξεις στην κρυοχειρουργική.

Το αφιέρωμα αρχίζει με μια αναφορά στην ιστορία της κρυοχειρουργικής, συνεχίζει με την παράθεση των βασικών αρχών της κρυοβιολογίας και συμπληρώνεται από τις επιπτώσεις της μεθόδου στο ανοσιακό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού γενικότερα.

Ο απαιτούμενος εξοπλισμός για την εκτέλεση της κρυοχειρουργικής επέμβασης αναπτύσσεται εκτενώς

Οι καλοήθεις όγκοι, οι προκαρκινικές καταστάσεις και οι κακοήθεις όγκοι του δέρματος αποτελούν τις πιο ενδιαφέρουσες εφαρμογές της κρυοχειρουργικής.

Ο συνδυασμός της κρυοχειρουργικής με άλλες μεθόδους ενισχύει την αποτελεσματικότητα αμφοτέρων των μεθόδων.

Η σωστή εφαρμογή της κρυοχειρουργικής από τον έμπειρο δερματολόγο δίνει ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας που συναγωνίζονται άλλες μεθόδους όπως η χειρουργική και η ακτινοθεραπευτική.

Ως προσκεκλημένος εκδότης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κκ συναδέλφους οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στην πρόσκλησή μου και συνέγραψαν τα διάφορα άρθρα του αφιερώματος.

Αντώνιος Παναγιωτόπουλος
Προσκεκλημένος Εκδότης

FREZYDERM

DIAMOND

VELVET CREAMS & WRINKLE FIGHTER

• Prestige • Quality • Effectiveness

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΗΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥ ΩΡΙΜΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Επαναφορά και
Βελτιστοποίηση της
Δερματικής Λειτουργίας

Προστασία του Δέρματος
από το Περιβαλλοντικό
Αποτύπωμα

Epigenetic
Rejuvenation
Technology

“Needle-Free”
Skin
Refining



STAY YOUNG AS YOU AGE

www.frezyderm.gr

Η Ιστορία της Κρυοχειρουργικής

Μίντζιας Π.	<i>MD PhD τ. Διευθυντής Δερματολογικού Ιατρείου Γ.Ν. Καλαμάτας</i>
Ρουμελιώτη Φ.Μ.	<i>PhD Βιολόγος</i>
Γκουντούλας Θ.	<i>MD Msc Δερματολόγος</i>
Κονταργύρης Κ.	<i>MD τ. Διευθυντής Δερματολογικού Ιατρείου Γ.Ν. Καλαμάτας</i>
Γιαννόπουλος Σ.	<i>MD Καρδιολόγος</i>

Περίληψη

Η κρυοχειρουργική είναι θεραπευτική μέθοδος που χρησιμοποιεί κρυογόνους παράγοντες. Είναι δε αποτελεσματική, ασφαλής, ανώδυνη και αναίμακτη μέθοδος, απλή στη χρήση. Η χρήση των «κρυογόνων» στην ιατρική είναι γνωστή από το 2500 π.Χ. στην αρχαία Αίγυπτο. Ο James Arnott, επέδειξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον και ενασχόληση με τη χρήση της πολύ χαμηλής θερμοκρασίας. Η πρώτη χρήση «ισχυρών» ψυκτικών μέσων, όπως ο υγροποιημένος αέρας, σε ιατρικές πράξεις οφείλεται στον C. White το 1899. Ο Setrag A. Zacarian είναι ο εφευρέτης των χάλκινων κυλινδρικών δίσκων και θεμελιωτής της κρυοχειρουργικής στη δερματολογία. Ο Douglas Torre επινόησε και εφάρμοσε την τεχνική του ψεκασμού. Οι A. Gage και E. Kuflik θεωρούνται κορυφαίοι ληιτουργοί της σύγχρονης κρυοχειρουργικής.

History of Cryosurgery

Mintzias P., Roumelioti F.M., Goutsoulas U., Kontargiris K., Giannopoulos S.

Summary

Cryosurgery is a therapeutic method, that uses cryogenic factors. It is an effective, safe, painless, bloodless and simple method. The use of "cryogens" in medicine is known since 2500 B.C., in ancient Egypt. James Arnott showed special interest and practice in the use of very low temperature. The first use of "powerful" freezing media, like liquidized air, in medical practice, is due to C. White in 1899. Sertag A. Zacarian is the inventor of copper cylindric disks and the founder of cryosurgery in dermatology. Douglas Torre invented and applied the spray technique. A. Gage and E. Kuflik are considered as the top ministrants of modern cryosurgery.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • κρυοχειρουργική, υγρό άζωτο, James Arnott, Setrag Zacarian, Andrew Gage, Emanouel Kuflik

KEY WORDS • cryosurgery, liquid nitrogen, James Arnott, Sertrag Zacarian, Andrew Gage, Emanouel Kuflik

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κρυοχειρουργική είναι θεραπευτική μέθοδος που χρησιμοποιεί κρυογόνους παράγοντες για την αντιμετώπιση ποικίλων δερματικών παθήσεων, μέσω

ελεγχόμενης και επαναλαμβανόμενης εφαρμογής του κρύου¹.

Ο όρος κρυοχειρουργική δεν είναι ταυτόσημος με τον όρο κρυοθεραπεία· διαφέρουν γιατί στην κρυοθεραπεία δεν έχουμε μεγάλη καταστροφή ιστών και ιδι-

αίτερα υγιών. Ενώ κατά την κρυοχειρουργική επιδιώκουμε καταστροφή της μάζας της βλάβης και αναπόφευκτα μέρος των πέριξ υγιών ιστών².

Η κρυοχειρουργική στο ξεκίνημά της αποτέλεσε ένα πολύ σημαντικό «άνοιγμα» της δερματολογίας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος με καλά αποτελέσματα. Ωστόσο η σύγχρονη κρυοχειρουργική δεν περιορίζεται μόνο στην αντιμετώπιση του καρκίνου, αλλά επεκτείνεται η εφαρμογή της σχεδόν σε όλες τις παθήσεις του δέρματος με άριστα θεραπευτικά και αισθητικά αποτελέσματα³.

Σήμερα συνιστά ευρύτατα αποδεκτή μέθοδο θεραπείας, με την οποία αντιμετωπίζουμε τόσο καλοήθεις και προκαρκινικές βλάβες, όσο και επιλεγμένους τύπους καρκίνου του δέρματος⁴. Πρόκειται κυριολεκτικά για αποτελεσματική, ασφαλή, ανώδυνη και αναίμακτη μέθοδο, απλή στη χρήση, που μάλιστα στις καλοήθεις βλάβες δεν χρειάζεται τοπική αναισθησία⁵. Μπορεί να συνδυασθεί με άλλες μεθόδους (π.χ. απόξεση-διαθερμοπηξία, χειρουργική, ακτινοθεραπεία κ.λπ.), με αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού ίασης και του καλού αισθητικού αποτελέσματος⁶.

Οι τεχνικές της θεραπευτικής εφαρμογής του κρύου που χρησιμοποιούνται σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες είναι πολλές και εξελίχθηκαν από την μάλλον εύκολη εφαρμογή του κρυογόνου για δερματικές βλάβες (βαμβακοφόρος στείλεός) έως τις περισσότερο πολύπλοκες, που χρησιμοποιούνται στην ενδοσκοπική χειρουργική, όπως π.χ. για καρκίνο προστάτου, πνεύμονος, ήπατος κ.λπ.⁷.

Η κρυοχειρουργική, ως θεραπευτική ή παρηγορητική μέθοδος, έγινε ευρέως γνωστή και επεβλήθη εκ των πραγμάτων η εκτεταμένη χρήση της καθώς με την πάροδο του χρόνου η επιστημονική έρευνα προήγαγε μοναδικά και αποφασιστικά τη γνώση και την εμπειρία στη μέθοδο αυτή.

Έτσι στις μέρες μας τα αποτελέσματά της είναι επαξίως ανταγωνιστικά αυτών που επιτυγχάνονται με τις άλλες θεραπευτικές μεθόδους, με συνέπεια να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της Δερματολογίας. Για αυτό το λόγο είναι για τους δερματολόγους που ασχολούνται με τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος μία σοβαρή και αξιόπιστη εναλλακτική λύση⁶.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η χρήση των «κρυογόνων» στην ιατρική είναι γνωστή από το 2500 π.Χ. στην αρχαία Αίγυπτο. Είχε παρατηρηθεί ότι η εφαρμογή του κρύου περιόριζε

την αιμορραγία και μείωνε την ένταση του πόνου. Από αρχαίους παπύρους που βρέθηκαν σε ανασκαφές στην Αίγυπτο και αφορούσαν θεραπεία τραυμάτων, έχει βεβαιωθεί ότι οι χειρουργοί κατά την περίοδο των Φαραώ χρησιμοποιούσαν κρύα θεραπευτικά μέσα πριν αρχίσουν την κανονική θεραπεία των ερεθισμένων ή μολυσμένων ανοικτών τραυμάτων⁸.

Τα θεραπευτικά μέσα ήταν τοπικής χρήσης (εξωτερικά), τα οποία χρησιμοποιούσαν κατά στάδια, ανάλογα με το βαθμό σοβαρότητας του τραύματος ως εξής^{8,9}:

Κρύα επιθέματα για να υποχωρήσει ο ερεθισμός (φύλλα ιτιάς και κοπριά).

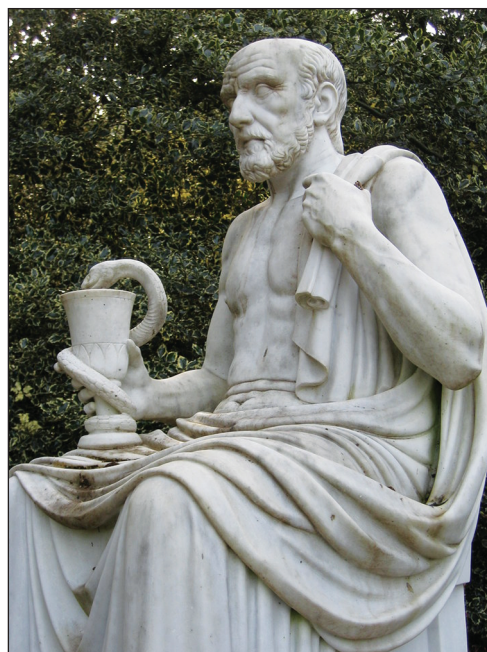
Στηπτικά για να στεγνώσει το τραύμα (σκόνη, άλατα χαλκού, λίπος από αιγόκερο, NaCl).

Επιθέματα φύλλων συκομοριάς και με ένα άγνωστο σε μας φυτό.

Τον 5^ο αιώνα π.Χ. ο Ιπποκράτης ανέφερε ότι η υποθερμία βοηθά για να μειωθεί το οίδημα, η αιμορραγία και το άλγος (είχε παρατηρήσει ότι το κρύο είχε «αναισθητικές» ιδιότητες)¹⁰ (Εικόνα 1).

Το 1661, ο Thomas Bartholinus ήταν ο πρώτος που έκανε χρήση του πάγου και του χιονιού για ιατρικούς σκοπούς¹¹.

Το 1812 κατά τη διάρκεια της Ρωσικής εκστρατείας του Ναπολέοντα, ο Baron Dominique-Jean Lar-



Εικόνα 1 – Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) θεωρείται πατέρας της Ιατρικής, ο οποίος συνέβαλε καθοριστικά στην ανάπτυξή της στους επόμενους αιώνες. Στα γραφόμενά του βρίσκουμε τους πρώτους προβληματισμούς γύρω από την θεραπευτική εφαρμογή του «κρύου».

rey, Γάλλος στρατιωτικός χειρουργός, παρατήρησε ότι οι τραυματίες κατά τη διάρκεια του ακρωτηριασμού πονούσαν και αιμορραγούσαν λιγότερο όταν το τραυματισμένο μέλος ήταν καλυμμένο με πάγο ή χιόνι¹².

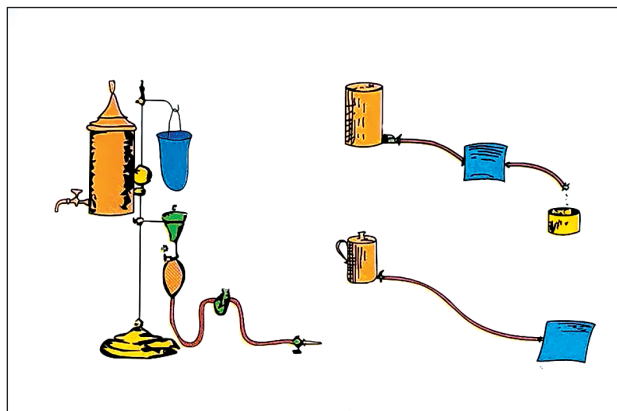
Ο James Arnott, επέδειξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον και ενασχόληση με τη χρήση της πολύ χαμηλής θερμοκρασίας¹³ (Εικόνα 2).

Το 1845 επέτυχε αναλγησία με ψύξη στην αντιμετώπιση νευραλγιών, ρευματισμών και ανακούφιση από τον πόνο σε καρκινοπαθείς τελικού σταδίου, κατόρθωσε δε, να επιτύχει θερμοκρασίες -24°C με διάλυμα NaCl με πάγο¹⁴.

Το 1847 κάνει την πρώτη αναφορά για τη χρήση του κρύου ως «τοπικού μέσου για την πρόκληση αναισθησίας κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων»¹⁵. Στο πρώτο του άρθρο έδωσε λεπτομέρειες πάνω σ' αυτό το θέμα, γράφοντας με έμφαση ότι: «... προσπάθησα να αποφύγω τις αντιδράσεις με σταδιακή ελάττωση της θερμοκρασίας¹⁴. Για να ναρκώσω ένα μικρό τμήμα του δέρματος χρειάζομαι μία πολύ απλή συσκευή (Σχήμα 1). Η κύστη (ουροδόχος από χοίρο) περιέχει χλιαρό νερό και τοποθετείται έτσι ώστε να σκεπάζει το τμήμα του δέρματος που είναι για αναισθησία. Ο πάγος ρίχνεται κατόπιν σταδιακά, και τελευταίο το αλάτι έτσι ώστε να φέρει τη θερμοκρασία κάτω από τον βαθμό που παγώνει το νερό...»¹³.



Εικόνα 2 – Arnott (1797-1883). Πρωτοπόρος στην κρυοχειρουργική. (Άδεια δημοσίευσης από: Wellcome Library, London).



Σχήμα 1 – Εξοπλισμός που χρησιμοποιούσε ο J. Arnott για την εφαρμογή του κρύου σε παθήσεις του δέρματος. Από Bird H. M.: James Arnott, A pioneer in refrigeration. *Analgesia. Anesthesia* 1949, 4:10-17.

Το 1849 ο J. Arnott ταξιδεύει στο Παρίσι και παρουσιάζει τη μέθοδό του απ' όπου έγινε γνωστή και στην Αμερική¹³.

Το 1850 ο χειρουργός T. Nunn χρησιμοποίησε στο Νοσοκομείο Middlesex τη μέθοδο του Arnott για την αφαίρεση ενός τεραστίου οξυτενούς κονδυλώματος από τα μικρά κείλη αιδοίου και ο πόνος ήταν ελάχιστος¹³.

Το 1861 ο στρατιωτικός χειρουργός, Friedrich von Esmarch, δημοσίευσε βιβλίο στο Λονδίνο με τίτλο «Η χρήση του κρύου στη χειρουργική» στο οποίο δηλώνει με βεβαιότητα ότι: «...απ' όλες τις μεθόδους που έχουμε για θεραπεία των φλεγμονωδών εξεργασιών, το κρύο είναι το πιο σημαντικό και χωρίς αυτό το φάρμακο θα προτιμούσα να μην ήμουν χειρουργός»¹¹.

Η ανακοίνωση για τη γένεση νέων κρυογόνων χρονολογείται την παραμονή των Χριστουγέννων του 1877. Στη Γαλλική Ακαδημία Επιστημών παρουσιάστηκαν δύο κείμενα το πρώτο από το Γάλλο Louis Cailletet και το δεύτερο από τον Ελβετό μηχανικό Raul Pictet. Ο Cailletet υγροποίησε μικρές ποσότητες οξυγόνου και μονοξειδίου του άνθρακα, ο Pictet υγροποίησε οξυγόνο¹⁶.

Το 1885 ο Carl Gerhardt από την Jena ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε το κρύο στη θεραπεία της φυματίωσης του δέρματος. Το 1905 ο M. Juliusberg (Βερολινέζος δερματολόγος) περιέγραψε μέθοδο θεραπείας δερματικών παθήσεων ψύχοντας την προς θεραπεία επιφάνεια με υγρό CO_2 , το οποίο ανάβλυζε από ένα μικρό μπαλόνι¹⁷.

Στο τέλος του 17^{ου} αιώνα, επιστήμονες παρατήρησαν ότι τα ατμοσφαιρικά αέρια θερμαίνονται, όταν

συμπιέζονται και ψύχονται, όταν αποσυμπιέζονται. Χρησιμοποιώντας αυτές τις αρχές, οι Wroblewski και Olszenski πρώτα υγροποίησαν αέρα το 1885 και λίγο αργότερα ακολούθησε η εμπορική υγροποίηση αέρα από τον Vin Linde¹⁴. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο κατά τα επόμενα χρόνια όλα τα λεγόμενα «σταθερά αέρια» (οξυγόνο, άζωτο, υδρογόνο) υγροποιήθηκαν. Ο Άγγλος James Dewar εφεύρε τις φιάλες που φέρουν το όνομά του, οι οποίες έχουν διπλό τοίχωμα κενού αέρος μεταξύ των δύο τοιχωμάτων¹⁸.

Το 1893 ο Dr. Ch. Tripler στην Νέα Υόρκη κατάφερε να υγροποιήσει τον αέρα και τόνισε την δοκιμαστική του χρήση στη θεραπευτική. Αρχικά η χρήση του υγροποιημένου αέρα αφορούσε τη θεραπεία δερματικών παθήσεων^{18,19}.

Η πρώτη χρήση «ισχυρών» ψυκτικών μέσων (όπως ο υγροποιημένος αέρας) σε ιατρικές πράξεις οφείλεται στον C. White το 1899. Ερευνήσε την ιατρική εφαρμογή του υγροποιημένου αέρα και έτσι αντιμετώπισε επιτυχώς μυρμηκίες, θηλώματα και προκαρκινικούς όγκους του δέρματος. Ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε βαμβακοφόρο στείλει βυθίζοντάς τον στον υγροποιημένο αέρα και μετά στη βλάβη. Επίσης επιχείρησε την αντιμετώπιση κακοήθων όγκων του δέρματος^{20,21}.

Οι Bowen και Towle χρησιμοποίησαν υγροποιημένο αέρα για τη θεραπεία αιμαγγειωμάτων και λεμφαγγειωμάτων¹⁴.

Ο Trimble εντυπωσιάστηκε από την επούλωση του τραύματος της κρουσθλάβης και τον ελάχιστο σχηματισμό ουλής²².

Το 1907 ο H. Whitehouse, δερματολόγος στη Νέα Υόρκη, εγκατέλειψε την εφαρμογή υγροποιημένου αέρα με βαμβακοφόρο στείλει και εφεύρε την μέθοδο του ψεκασμού (spray). Η τεχνική του για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος έχει ιστορική σημασία. Ο ίδιος εξηγεί ότι: «...το spray δημιουργείται με ένα γυάλινο ασκό με λασιχένιο πάμα όπου υπάρχουν δύο οπές: η είσοδος και η έξοδος...». Αλλά η εφαρμογή μειονεκτεί στον ακριβή υπολογισμό του βάθους της ψύξης, καθώς το πεδίο καταλαμβάνεται από ένα παχύ και αδιαφανές στρώμα πάγου. Ακολούθως εφεύρε τη συσκευή cryospray και μετά τη συσκευή C-21. Παρά τις δυσκολίες του πρωτόγονου spray θεραπείσε επιτυχώς δεκαπέντε περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος²³. Είναι ιστορικά ενδιαφέρουσες οι ανυδράσεις στις παρατηρήσεις του Whitehouse σχετικά με την κρυοθεραπεία. Η μέθοδός του είχε να αντιμετωπίσει από την πρώτη στιγμή έντονες αμφοισβητικές και ανυδράσεις από τον ιατρικό κόσμο πριν από 110 χρόνια, όπως άλλωστε συμβαίνει σε κάθε καινοτομία²².

Ο W. Pusey, το 1907 έκαμνε γνωστή τη χρήση του στερεού διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) μόνο μετά από παρατηρήσεις για τις εφαρμογές του υγρού αέρα και του υγρού O₂ στην δερματολογία. Προτίμησε τη χρήση του CO₂, διότι ο υγροποιημένος αέρας ήταν δυσεύρετος και δύσκολο να διατηρηθεί²⁴.

Οι Bowen και Towle στη Βιβλιογραφία του 1907, τόνισαν την αξία της άσκησης πίεσης στη βλάβη ώστε να αυξηθεί η σε βάθος δράση του κρούου και συμπέραναν ότι ο υγροποιημένος αέρας, αν και αποτελούσε πολύτιμο μέσο, ήταν πρακτικά δυσεύρετος⁵.

Ο Zeister που ήταν χρήστης του CO₂, στο συνέδριο της American Dermatologic Association 1908, σχολίασε τα καλά αποτελέσματα στη θεραπεία των μυρμηκίων και μελαγχρωματικών κηλίδων, ήταν δε τόσο πολύ εντυπωσιασμένος από τα αποτελέσματα δεκατριών περιπτώσεων επιθηλιωμάτων, χρησιμοποιώντας χρόνους ψύξης ενός λεπτού ή περισσότερο, ώστε θεώρησε το CO₂ ως ένα πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό μέσο¹⁵.

Το 1910, ο Gold περιέγραψε την απαιτούμενη προετοιμασία και τα αποτελέσματα της χρήσης και των δύο μέσων και υποστήριξε τη χρήση τους για πρώιμα επιθηλιώματα, ερυθηματώδη λύκο, μελαγχρωματικές κηλίδες και μυρμηκίες^{18,23}.

Ο Gold δήλωσε ότι ο υγροποιημένος αέρας είναι καλύτερος από το διοξείδιο του άνθρακα αλλά, επειδή είναι δύσκολο να εξασφαλισθεί, γι' αυτό το CO₂ χρησιμοποιείται ευρύτατα. Λόγω αυτής της δυσκολίας ο υγροποιημένος αέρας χρησιμοποιήθηκε αργότερα από το 1910²⁵.

Ο όρος κρυοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε ευρέως γύρω στο 1930. Η προέλευσή του έχει αποδοθεί στον καθηγητή Bordos, ο οποίος χρησιμοποίησε και τον όρο «κρυοκαυτηρίαση» το 1912 σε συνδυασμό με τη συσκευή ψύξης που εφεύρε και στον Giraudeau που χρησιμοποίησε το όρο «κρυοθεραπεία» το 1928¹⁸. Το 1930, οι Lortat-Jacobs και Solente δημοσίευσαν τη μονογραφία τους «La cryotherapie» που περιέγραφε ποικίλους τρόπους, κατά τους οποίους χαμηλές και πολύ χαμηλές θερμοκρασίες χρησιμοποιήθηκαν στην ιατρική, ειδικά στη δερματολογία και στη γυναικολογία¹. Ο όρος κρυοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε επίσης το 1939 στον τίτλο αναφοράς για τη θεραπεία της ακμής από ανάμιξη στερεού CO₂ - ακετόνης που εφαρμόστηκε στο δέρμα του προσώπου με σκοπό να επιτευχθεί επιφανειακή ψύξη του δέρματος. Ο όρος έχει παραμείνει σε χρήση, αν και οι όροι κρυοχειρουργική ή κρυοπηξία είναι πιο ακριβείς στην περιγραφή των σύγχρονων τεχνικών της ψύξης των ιστών¹⁸.

Το υγρό O₂ χρησιμοποιήθηκε κλινικά τη δεκαε-

τία του 1920, γιατί ήταν εμπορικός διαθέσιμο και σχετικά φθηνό. Το 1928 οι Irvine και Turnacliff περιέγραψαν την αντιμετώπιση μυρμηκίων και ομαλού λειχήνα με αυτό²⁶.

Η ιατρική μέχρι τότε είχε ασχοληθεί μόνο με τη χρήση του ψύχους σε νοσήματα του δέρματος. Η χρήση των τεχνικών ψύξης για βαθύτερους ιστούς ή όργανα ακόμη δεν ήταν γνωστή. Η αρχή έγινε στη Φιλαδέλφεια κατά το χρονικό διάστημα 1936-1940⁷. Ο νευροχειρουργός Temple Fay χρησιμοποιώντας τεχνικές, οι οποίες θύμιζαν τις τεχνικές του J. Arnott (σχεδόν 90 χρόνια πριν), πραγματοποίησε πρωτοποριακή εργασία με τμηματική και ολική ψύξη νεοπλασιών και άλλων βλαβών. Οι πρώτοι ασθενείς του είχαν μεγάλους συμπτωματικούς και ανεγχείρητους όγκους του μαστού και του τραχήλου της μήτρας. Οι ασθενείς αντιμετώπιστηκαν με τον εμποτισμό των ανωτέρω όγκων με κρύα διαλύματα και εφαρμογή ψυχόμενου μέσου. Προκλήθηκε έτσι μία περιορισμένη τοπική ψύξη¹⁵.

Ο Fay επίσης «φύτευσε» μεταλλικές κάψουλες (συνδεδεμένες με εξωτερικό σύστημα παροχής ψύχους) σε βαθύτερους ιστούς, όπως π.χ. στον εγκέφαλο για τη θεραπεία όγκων και αποστημάτων. Το αποτέλεσμα ήταν μείωση του όγκου και ύφεση των συμπτωμάτων, όπως είχε περιγράψει και ο J. Arnott πριν από πολλά χρόνια¹⁸.

Επίσης χρησιμοποίησε τοπική ψύξη σε μη νεοπλασματικές καταστάσεις, όπως οστεομυελίτιδα, εγκαύματα, κατακλίσεις και σημείωσε συμπτωματικά οφέλη, όπως επίσης και τοπικά βακτηριοστατικά αποτελέσματα. Οι εργασίες του Fay διακόπηκαν οριστικά από τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο¹⁸.

Το 1942, ο Hall ανέπτυξε συσκευές χρήσης αερίου φρεόν (δichλωροδι-φλουορομεθανίου) και μπόρεσε να επιτύχει θερμοκρασίες έως -40°C για τη θεραπεία της χρόνιας τραχηλίτιδας. Αυτές οι συσκευές επέτρεπαν γρήγορη ψύξη, που είναι πλεονέκτημα σε πολλές κλινικές εφαρμογές²⁷.

Μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, το υγρό άζωτο έγινε γρήγορα εμπορικός διαθέσιμο και μπήκε στην κλινική πράξη από τον Allington το 1950, ο οποίος περιέγραψε την τεχνική της χρήσης βαμβακοφόρου στείλεου εμβυθιζομένου σε υγρό άζωτο (LN_2) για τη θεραπεία ποικίλων μη νεοπλασματικών δερματικών νόσων, όπως των μυρμηκίων (Εικόνα 3), υπερκερατώσεων, λευκοπλακίας και χηλοειδών. Ο Allington έκανε συγκρίσεις με το στερεό CO_2 , για το οποίο πίστευε ότι ήταν καλύτερο για την θεραπεία αιμαγγειωμάτων, δισκοειδούς ερυθρηματώδους λύκου και δακτυλοειδούς κοκκιώματος²⁸⁻³⁰.

Έτσι η χρήση του υγρού αζώτου, εφαρμοζόμενου



Εικόνα 3 – Τεχνική του βαμβακοφόρου στείλεου.

με βαμβακοφόρο στείλεό, έγινε κοινή πρακτική για την θεραπεία μυρμηκίων, υπερκερατώσεων και ποικίλων μη νεοπλασματικών βλαβών. Αναφέρθηκε όμως και περιστασιακή χρήση του σε νεοπλασματικές βλάβες. Η χρήση του σε όγκους δεν ήταν συχνή, γιατί ο βαμβακοφόρος στείλεός πετύχαινε μόνο επιφανειακή ψύξη³¹.

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η ανάπτυξη της κρυοχειρουργικής έλαβε μεγάλη ώθηση με την εισαγωγή της αυτόματης κρυοχειρουργικής συσκευής από τον Ir. Cooper το 1961, μίας συσκευής με την οποία χρησιμοποιούσε υγρό άζωτο σε κλειστό σύστημα¹⁴.

Η συσκευή ήταν έτσι σχεδιασμένη, ώστε να προκαλεί αλλοιώσεις από ψύξη στον εγκέφαλο για τη θεραπεία του παρκινσονισμού και άλλων νευρομυϊκών διαταραχών. Ο Cooper και οι συνεργάτες του προκάλεσαν το ενδιαφέρον στην κρυοχειρουργική με τις αναφορές τους σε ασθένειες των βασικών γαγγλίων, σε όγκους εγκεφάλου, σπλαχνικούς καρκίνους και διαταραχές των ματιών. Η συμβολή του Cooper στην ανάπτυξη της νευροχειρουργικής και της μοντέρνας κρυοχειρουργικής είναι αξιοσημείωτη^{1,7,25}.

Η ευρεία χρήση της κρυοχειρουργικής σε αρκετές ειδικότητες της ιατρικής στα χρόνια 1964-1970 μπορεί να αποδοθεί στη μνημειώδη εργασία του Cooper¹⁴.

Το καλοκαίρι του 1964 ο S. Zaccarian πληροφορείται την εργασία του Cooper στην νευροχειρουργική και εξηγεί τον τρόπο με τον οποίο ξεκίνησε να εφαρμόζει την κρυοχειρουργική. Αναφέρει επί λέξει: «...Η ιδέα ότι αυτός, ένας νευροχειρουργός, μπορούσε να διεισδύσει στην κρανιακή κάψα και κατ' επιλογήν να ψύξει λεπτούς νευρικούς σχηματι-

σμούς, όπως των βασικών γαγγλίων, με οδήγησε στην ιδέα ότι εγώ, ένας δερματολόγος, θα μπορούσα να ψύξω και να καταστρέψω δερματικούς κακοήθεις όγκους, τόσο ορατούς, ψηλαφητούς και επιφανειακούς. Έχοντας αυτή την ιδέα, συνειδητοποίησα από τις γνώσεις μου στη φυσική ότι ένας βαμβακοφόρος στείλεός βυθιζόμενος σε υγρό άζωτο είναι πωχός δέκτης και αγωγός θερμοκρασιών κάτω του μηδενός. Η ικανότητα ενός βαμβακοφόρου στείλεού θα μπορούσε κάλλιστα να καταστρέψει κακοήθεις όγκους σε επιφάνεια 1-2 χιλ. και βάθος 3-5 χιλ.³².

Ο χαλκός είναι ο καλύτερος αγωγός θερμότητας. Ερεύνησα την εφαρμογή των χάλκινων κυλινδρικών δίσκων βυθίζοντάς τους σε υγρό άζωτο και εφαρμόζοντάς τους στο δέρμα των πειραματόζωων, όπου διαπίστωσα τον βαθμό της κρυονέκρωσης με ιστολογικές μελέτες...»³² (Εικόνα 4).

Αξιοσημείωτη στη θεραπεία των δερματικών παθήσεων θεωρείται η συνεισφορά του Douglas Torre, ο οποίος κατασκεύασε τη συσκευή για την υπό μορφήν εναιωρήματος (spray) εφαρμογή του υγρού αζώτου το 1965 και του Zacarian που κατασκεύασε μια συσκευή με ελεγχόμενη ροή το 1967¹. Αντικειμενικός σκοπός τους ήταν να επιτευχθεί μεγαλύτερη διείσδυση της ψύξης στους ιστούς και γι' αυτό ο S. Zacarian επινόησε τους χάλκινους κυλινδρικούς δίσκους³³. Οι χάλκινοι κύλινδροι είχαν καλή θερμο-

χωρητικότητα και αυξημένη θερμική ανταλλαγή (σε αντίθεση με τα βαμβακοφόρα όργανα που χρησιμοποιούνταν για τοπική εφαρμογή) και εξασφάλιζαν την άσκηση πίεσης πάνω στην βλάβη, έτσι ώστε να είναι δυνατή η καταστροφή του ιστού μέχρι βάθους 7 χιλ. Αυτό αποτέλεσε βελτίωση της τεχνικής, αλλά ακόμη η ψύξη μεγάλων όγκων ήταν ανέφικτη²⁵.

Η χρήση υγρού αζώτου στη Μεγάλη Βρετανία απελευθερώθηκε, όταν ο Zacarian δώρισε την πρώτη συσκευή χειρός ψεκασμού υγρού αζώτου στο τμήμα Δερματολογίας του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης τη δεκαετία του 1970. Αυτό το Ίδρυμα εξελίχθηκε στο κέντρο των ερευνών για την κρυοχειρουργική στη Βρετανία³⁴.

Από το 1965 έως το 1968 ο Torre έκανε πειράματα με διάφορες συσκευές χρησιμοποιώντας το αέριο αργό (φαινόμενο Joule–Thompson) (Εικόνα 5). Το κρυογόνο αυτό είναι αποθηκεύσιμο και αρκετά κρύο για να θεραπεύσει βαθείς όγκους, δημιουργώντας θερμοκρασίες χαμηλότερες από -180°C στην επιφάνεια του δέρματος. Παρ' όλα αυτά δεν προωθήθηκε στην αγορά για ευρεία χρήση λόγω της υπεροχής του υγρού αζώτου^{35, 36}.

Το υγρό άζωτο αποτελεί το πρότυπο κρυογόνου για δερματική χρήση στην κρυοχειρουργική. Είναι άφλεκτο, μη τοξικό, σχετικά φτηνό, εύκολο στη χρήση του σε μορφή ψεκασμού ή κρυοκαθετήρα και λό-



Εικόνα 4 – Setrag A. Zacarian (1921-1998) εφευρέτης των χάλκινων κυλινδρικών δίσκων και θεμελιωτής της κρυοχειρουργικής στη δερματολογία⁵.



Εικόνα 5 – Douglas Torre (1919-1996). Επινόησε και εφάρμοσε την τεχνική του ψεκασμού και η συνεισφορά του στην κρυοχειρουργική είναι πολύ σημαντική. (Ο D. Torre κάθεται μπροστά στο μικροσκόπιο, πλάι του όρθιος ο G. Lewis).

γω της χαμηλής θερμοκρασίας υγροποίησής του είναι ικανό να θεραπεύσει επιτυχώς όλες τις δερματικές βλάβες^{1, 28, 29, 31, 37}.

Ο Gilberto Castro-Rom ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε την κρυοχειρουργική στη θεραπεία μεγάλων αιμαγγειωμάτων στο Καράκας της Βενεζουέλας³⁸ (Εικόνα 6).

Πολλές άλλες ειδικότητες έχουν υιοθετήσει και βελτιώσει την τεχνική της κρυοχειρουργικής.

Η υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη κρυοχειρουργική είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος που μπορεί να εφαρμοσθεί σε ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις κυρίως από κολο-ορθικό καρκίνο. Σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς η μέθοδος αυτή μπορεί να προσφέρει σημαντική θεραπευτική βοήθεια³⁹.

Ο Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, Ο. Ζώρας (Εικόνα 7), είναι ο πρώτος στην Ελλάδα που μαζί με την ομάδα του εφήρμοσαν την τεχνική της κρυοκαταστροφής (cryoablation) για συμπαγείς μεταστατικούς ή πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος³⁹.

Η κρυοχειρουργική εξακολουθεί να κατέχει σημαντική θέση στη σύγχρονη οφθαλμολογία. Ιδιαίτερα για την αφαίρεση των βλεφαρίδων στην τριχίαση και στην αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς³⁴.

Τα τελευταία 50 χρόνια, η κρυοβιολογία αναδύθηκε ως ξεχωριστή επιστήμη, λόγω της θεμελιώδους συνεισφοράς των Luyet, Gehinio, Smith και Polge. Η συνεισφορά τους αυτή στη γνώση σχετικά με τις κυτταρικές μεταβολές σε θερμοκρασίες υπό το μηδέν είναι μεγάλη. Στις λεπτομέρειες της κρυοβιολογίας που σχετίζονται με τις κλινικές εφαρμογές εξέχουσα θέση κατέχει η εργασία του Meryman⁴⁰. Οι A. Gage



Εικόνα 6 – Ο Gilberto Castro-Rom εν μέσω των ιατρών του Νοσοκομείου Καλαμάτας εν έτει 1997 επί τω έργω της κρυοχειρουργικής.



Εικόνα 7 – Τύχη αγαθή να ευρίσκομαι και να παίρνω φως από δύο μεγάλα αστέρια της κρυοχειρουργικής. Εξ αριστερών Ο. Ζώρας, Χ. Ζουμπούλης, Π. Μίντζιας.

και Ε. Kuflik θεωρούνται κορυφαίοι λειτουργοί της σύγχρονης κρυοχειρουργικής (Εικόνες 8,9).

Πάντως αυτονότο είναι πως κάθε πρόοδος της τεχνολογίας, ως προς τις δυνατότητες ψύξης συγκεκριμένων σημείων του ανθρωπίνου οργανισμού, θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των θεραπευτικών ενδείξεων της κρυοχειρουργικής σε αντίστοιχους ιατρικούς τομείς και την ευρύτερη εφαρμογή της.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ

Η ψηφιακή φωτογράφιση με επεξεργασία εικόνας, η δερματοσκόπηση, ο υπέρηχος υψηλής συχνό-



Εικόνα 8 – Andrew A. Gage. Πρώτος εφάρμοσε την κρυοχειρουργική στον καρκίνο του δέρματος και συνετέλεσε στην ανάπτυξη της σύγχρονης κρυοχειρουργικής. Εδώ είναι από το Παγκόσμιο Συνέδριο Κρυοχειρουργικής στο Παρίσι το 1995. Διακρίνονται από δεξιά οι: A. Gage, Γ. Καρράς, Π. Μίντζιας, Α. Κυριαζή.



Εικόνα 9 – Emanuel G. Kuflik. Με το μεγάλο επιστημονικό του έργο θεωρείται πρωτοπόρος και θεμελιωτής της κρυοχειρουργικής.

τητας, η συνεστιάκη μικροσκόπηση, η τομογραφία οπτικής συνοχής και ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός είναι μερικές από τις μη επεμβατικές απεικονιστικές τεχνολογίες. Ειδικότερα για την αντιμετώπιση του επιπολής βασικοκυτταρικού καρκινώματος, ο υπέρηχος υψηλής συχνότητας, συγκρινόμενος με την μικρογραφική χειρουργική του Mohs, η οποία θεωρείται ο χρυσός κανόνας, είναι μία απλή, φθηνή και



Εικόνα 10 – Στη φωτογραφία εξ αριστερών Ζ. Πολυζώης, Α. Goncalves, G. Graham, P. Pasquali. Οι ανωτέρω εκλεκτοί συνάδελφοι έχουν πολλά προσφέρει στην θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κρυοχειρουργικής σε παθήσεις του δέρματος. Π. Μίντζιας. Παγκόσμιο Συνέδριο Κρυοχειρουργικής, Μάιος 2005, Κρήτη, με Πρόεδρο τον κ. Οδυσσέα Ζώρα.

μη επεμβατική τεχνική, που θα μπορούσε να εξοικονομήσει χρόνο και χρήμα στον ασθενή και το σύστημα⁴¹ (Εικόνα 10).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rubinsky B: Cryosurgery. In: Kotsenova B. Ed. Medicinskai Kriologia. Novgorod, Nizegorodblankisdat Publications 2001, pp 6-30.
2. Boullie M., Lauret Ph.: Cryosurgery. In: Katsambas A., Loti T. eds. European Handbook of Dermatological treatments. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999 pp 657-661.
3. Graham G.: Cryosurgery in the 21st Century. In: Abstract Book International & European Congress of Cryosurgery. Lisbon, Portugal, 5-7 October 2001 p. 48.
4. Kuflik E.: Cryosurgery updated J. Am. Acad. Dermatol., 1994, 31: 925-944.
5. Zacarian S.: Cryosurgery of benign and precancerous tumors of the skin. In: Cryosurgery of Tumors of the Skin and Oral Cavity. Springfield, ill Charles C. Thomas, 1973, pp 73-132.
6. Torre D., Lubritz R., Kuflik E.: Introduction to cutaneous cryosurgery. In: Practical cutaneous cryosurgery. Norwalk, Conn, Appleton & Lange. 1988, pp 1-9.
7. Gage A. – Torre D.: Cryosurgery. In: Webster J., Ed. Encyclopedia of medical devices and instrumentation New York John Wiley & Sons Inc. 1988, 2:893-908.
8. Smith Edwin: The surgical Treatise papyrus/translated and annotated by Breasted J. vol. 1, (1930) pp 217-224.
9. Smith Edwin: The surgical Treatise papyrus/translated and annotated by Breasted J, vol. 2, (1930) pp 374-391.
10. Ιπποκράτης: Αφορισμοί. Άπαντα Έργα. Μετάφραση Γ. Πουρναρόπουλος. Τόμος Β . Εκδότης: Α. Μαρτίνος, Αθήνα 1968, 217-287.
11. Bracco D.: The Historic Development of Cryosurgery. In: Breitbart E., Dachow-Siwic E., eds Advances in Cryosurgery. Clinics in dermatology. New York Elsevier, 1990, 8:1-4.
12. Maiwand M.O.: Historical Background of Cryosurgery Abstract Book. In: International & European Congress of Cryosurgery. Lisbon, Portugal, 5-7 October 2001. p. 12.
13. Bird H. M.: James Arnott, M.D. (Aberdeen) (1797-1883), A pioneer in refrigeration. Analgesia. Anesthesia 1949, 4:10-17.
14. Dawber R., Colver G., Jackson A.: Introduction and History of Cryosurgery. In: Cutaneous cryosurgery - Principles and clinical practice second edition. London, Martin Dunitz Ltd 1994, pp 1-5.
15. Gage A.: History in Cryosurgery. Mechanism and applications. International Institute of Refrigeration. Paris 1995, pp 9-20.
16. Zacarian S.: Cryogenics, the Cryolesion and the Pathogenesis of Cryonecrosis in: Cryosurgical Advances in Dermatology and Tumors of the Head and Neck, Springfield, ill. Charles C. Thomas, 1977, pp 3-37.
17. Zouboulis C., Orfanos C.: Cryosurgical Treatment in: Ha-

- raharp M. (ed.) Surgical Techniques for Cutaneous Scar Revision, Marcel Dekker, New York Basel, 2000, pp 185-234.
18. Kuflik E., Gage A.: History. In: Cryosurgical Treatment for skin cancer. New York Igaku-Shoin, 1990, pp 1-13.
 19. Mintzias P., Georgiopoulos A., Triantos S., Katsambas A.: A Historical retrospect of cryosurgery. In: Book of abstracts International meeting «Skin therapy update '94». Aghia Pelaghia Creta Greece 14-17 Oct. 1994. p. 153.
 20. White A. C.: Possibilities of liquid air to the physician. JAMA, 1901, 36:426-429.
 21. White A. C.: Liquid air, its application in medicine and surgery, Med, Rec. 1899, 56:109-112.
 22. Zacarian S.: Cryogenics: The cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. in: Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders St. Louis C.V. Mosby company 1985, pp 1-30.
 23. Whitehouse H.: Liquid air in dermatology: its indications and limitations. JAMA 1907, 49:371-377.
 24. Pusey W.: The use of carbon dioxide snow in the treatment of nevi and other lesions of the skin, JAMA 1907, 49:1354-1356.
 25. Kuflik E., Gage A., Lubritz R., Graham G.: History of dermatologic Cryosurgery. Derm. Surg. 2000, 26:715-722.
 26. Irvine H., Turnacliiff D.: Liquid oxygen in dermatology, Arch. Dermatol & Syphilol., 1929 19:270-280.
 27. Hall F. E.: The use of quick Freezing Methods in Gynecology Practice. AM. J. Obstet Gynecol. 1942 43:105-111.
 28. Allington H. V.: Liquid Nitrogen in the Treatment of skin diseases, California Med. 1950 72:153-155.
 29. Mintzias P., Katsambas A.: History of Cryogenics in Dermatology (Poster). In: Book of abstracts, International Meeting on Clinical Dermatology Hot Line, Athens Greece, 28-31, March 1996. p. 182.
 30. Grimmitt R.: Liquid Nitrogen Therapy, Histologic observations, Arch Dermatol 1961 83:563-567.
 31. Hall A.: Advantages and limitations of liquid nitrogen in the therapy of skin lesions. Arch Dermatol 1960 82:63-70.
 32. Zacarian S.: Cryosurgery for cancer of the skin. In: Cryosurgery for skin cancer and cutaneous Disorders. St. Louis C.V. Mosby Company 1985 pp 96-162.
 33. Zacarian S.: Cryosurgery of Malignant Epitheliomas of the Skin. In: Rand R., Rinfret A. von Leben H. Eds Cryosurgery. Springfield, ill, Charles C. Thomas, 1968, pp 366-375.
 34. S. M. Cooper and R.P.R. Dawber: The history of Cryosurgery journal of the Royal Society of Medicine. 2001. 94:196-201.
 35. Torre D.: Alternate Cryogens for cryosurgery, J. Derm. Surg. 1975 1:56-58.
 36. Torre D.: Cryosurgical Instrumentation and Depth Dose Monitoring. In: Breitbart E., Dachow-Siwiec E., eds. Advances in cryosurgery Clinics in dermatology, New York Elsevier, 1990, 8:48-60.
 37. Παναγιωτόπουλος Α., Κρυοχειρουργική θεραπεία δερματικών παθήσεων, Εκδόσεις Καυκάς, Αθήνα 2004.
 38. Π. Μίντζιας: Η κρυοθεραπεία σε καλοήθεις βλάβες του δέρματος. Στο: Η Κρυοχειρουργική στη Δερματολογία. Εκδόσεις Π. Δημόπουλος 2004, σελ. 73-90.
 39. Odysseas-Ioannis Zoras, Regional Oncotherapies, Εκδόσεις Πασχαλίδης 2006.
 40. Zacarian S.: Cryogenics and the development of the cryolesion. In Cryosurgery of Tumors of the Skin and Oral Cavity, Springfield, ill, Charles C. Thomas 1973, 5-15.
 41. Paola Pasquali: Future Considerations for Cryosurgery. In: Cryosurgery Springel-Verlag Practical Manual 2015 Berlin Heidelberg pp. 289-290.

TrichoTest™

Γενετικό τεστ για την Αλωπεκία



Εξατομικευμένη θεραπεία αλωπεκίας, βασισμένη στο DNA του ασθενούς και σε κλινικά δεδομένα

Το SNP (Single Nucleotide Polymorphism) «snip» αποτελεί μια μεταβολή ενός νουκλεοτιδίου σε μια συγκεκριμένη θέση στο DNA και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης αλωπεκίας. Το TrichoTest™ είναι ένα γενετικό τεστ τελευταίας τεχνολογίας μικροσυστοιχιών DNA που περισσότερες από 50 δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν την επιστημονική βάση του.

Αναλύει 48 γενετικές μεταβολές σε 13 γονίδια που έχει αποδειχθεί επιστημονικά ότι σχετίζονται με την αλωπεκία.

Πλεονεκτήματα του TrichoTest™

- Επιτρέπει την ακριβή επιλογή των αποτελεσματικότερων δραστικών ουσιών για τη θεραπεία της αλωπεκίας, αποφεύγοντας εκείνες που συμμετέχουν στη μεταβολική οδό που βρίσκεται σε αναστολή στον εκάστοτε ασθενή
- Προσαρμόζει τη δοσολογία των δραστικών ουσιών αναλόγως του μεταβολισμού του εκάστοτε ασθενή
- Χαρακτηρίζεται από αναπαραγωγικότητα και αποτελεσματικότητα της τάξεως του 99,9% κατά τον γενετικό προσδιορισμό

- Χάρη σε ένα δοκιμασμένο αλγόριθμο, για τον οποίο εκκρεμεί ευρεσιτεχνία, επιτυγχάνεται μια εξατομικευμένη θεραπεία μεταξύ ενός συνόλου >175 εκατομμυρίων εναλλακτικών θεραπευτικών αγωγών
- Βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας
- Αποτρέπει την αλληλεπίδραση μεταξύ των δραστικών ουσιών

Για περισσότερες πληροφορίες και για να προμηθευτείτε το προϊόν παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Fagron Hellas.

Fagron Hellas

12 χλμ. Ε.Ο. Τρικάλων - Λάρισας
Τ.Κ. 42100, Τ.Θ. 32
Τρίκαλα, Ελλάδα

T +30 24310 83633-5
F +30 24310 83615
www.fagron.gr

Fagron
personalizing
medicine

Εξοπλισμός, τεχνικές και παράμετροι της κρυοχειρουργικής

Φράγκος Ε.

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος Επιμελητής Β' Κρατική κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Α. Συγγρός»

Μπανταβάνος Α.

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, 401 Γενικό στρατιωτικό νοσοκομείο

Περίληψη

Η Κρυοχειρουργική αποτελεί μία ασφαλή, απλή, γρήγορη, εύκολη, χωρίς να είναι απαραίτητη νοσηλεία του ασθενούς, οικονομική θεραπευτική μέθοδος, που μπορεί να επανεληφθεί όσες φορές χρειάζεται, με καλή έως άριστα θεραπευτικά και αισθητικά αποτελέσματα. Η χρήση του κατάλληλου εξοπλισμού, η γνώση των διάφορων τεχνικών και η τήρηση των παραμέτρων της κρυοχειρουργικής επέμβασης είναι ουσιώδης.

Cryosurgery: Equipment, Techniques and Principles *Fragos E., Badavanos A.*

Summary

Cryosurgery is a safe, simple, fast, easy, without the need for patient care, an economical treatment method, which can be repeated as many times as needed, with good to excellent therapeutic and aesthetic results. The use of appropriate equipment, the knowledge of various techniques and adherence to the parameters of cryosurgery is essential.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • κρυοχειρουργική, εξοπλισμός, τεχνικές, παράμετροι

KEY WORDS • cryosurgery, equipment, techniques, parameters

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει υπάρξει μεγάλη εξέλιξη στον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται στην κρυοθεραπεία-κρυοχειρουργική.

Ο εξοπλισμός που απαιτείται για την εφαρμογή της κρυοχειρουργικής του δέρματος εξαρτάται από τον τύπο της βλάβης (καλοήθης-κακοήθης, μέγεθος, εντόπιση, βάθος κτλ), την εμπειρία του δερματολόγου που θα την εφαρμόσει και το κρυογόνο που θα χρησιμοποιηθεί. Τα τελευταία 50 χρόνια στην κρυο-

χειρουργική του δέρματος έχει επικρατήσει η χρήση του υγρού αζώτου, το οποίο αποτελεί το πιο κοινό ψυκτικό μέσο (κρυογόνο). Πρόκειται για ένα αέριο άοσμο, μη τοξικό και εύκολο στην αποθήκευση και μεταφορά του. Είναι το μόνο κρυογόνο που υποστηρίζει την θεραπευτική αντιμετώπιση των κακοήθων δερματικών βλαβών.

Άλλα κρυογόνα που χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικές προτάσεις είναι το πρωτοξείδιο του αζώτου, το διοξείδιο του άνθρακα και διάφοροι φθοριωμένοι υδρογονάνθρακες.

Ο απαραίτητος εξοπλισμός στο ιατρείο ή στην μονάδα κρυοχειρουργικής πρέπει να αποτελείται από τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

1. Φιάλες αποθήκευσης του υγρού αζώτου

Το υγρό άζωτο αποθηκεύεται σε ειδικές φιάλες κενού με διπλή επένδυση και ξεχωριστή μόνωση που είναι συνήθως κατασκευασμένες από ανοξείδωτο ατσάλι και έχουν λαβές που διευκολύνουν την κλίση ή την μετατόπιση τους. Επίσης τα δοχεία αυτά είναι ειδικώς σχεδιασμένα ώστε να επιτρέπουν μία μικρή και ελεγχόμενη διαρροή για να αποτραπεί κάποια έκρηξη που μπορεί να προέλθει σε κάποιο ολοκληρωτικά κλειστό δοχείο, καθώς η θερμοκρασία ζέσεως του υγρού αζώτου (-196) δεν πρέπει να διατηρείται συνεχώς. Σε αυτές τις φιάλες το υγρό άζωτο μπορεί να διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα (έως και 3-4 μήνες) χωρίς να εξατμιστεί, ανάλογα βέβαια και με την χρήση. Οι φιάλες αυτές διατίθενται σε μεγάλη ποικιλία μεγεθών (5 έως 50 λίτρα) (Εικόνα 1).³⁰



Εικόνα 1 – Δοχεία αποθήκευσης υγρού αζώτου διαφορετικών μεγεθών.



Εικόνα 2 – Συσκευές μετάγγισης υγρού αζώτου.

2. Συσκευές μετάγγισης του υγρού αζώτου

Υπάρχουν ειδικά εξαρτήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ασφαλέστερη μεταφορά και χωρίς μεγάλες απώλειες του υγρού αζώτου, από τις φιάλες αποθήκευσης στις μικρές φορητές συσκευές (Εικόνα 2).^{1,3,17,30}

3. Φορητές συσκευές

Είναι μικρές φορητές φιάλες κενού, οι οποίες έχουν χειρολαβή, σκανδάλη ενεργοποίησης και κυρίως στέλεχος χωρητικότητας 250-500 ml οι οποίες εκπέμπουν υγρό άζωτο από μία προέκταση στην οποία βιδώνονται τα ακροφύσια, κρυόδια και τα παντός τύπου εξαρτήματα. Το υγρό άζωτο μπορεί να διατηρηθεί σε αυτές, ανάλογα πάντα και με την χρήση, για λίγες ώρες (Εικόνα 3).^{1,3,17,30}

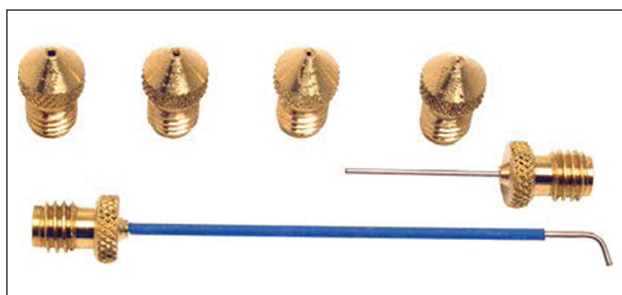
4. Ακροφύσια, κρυόδια

Τα ακροφύσια που χρησιμοποιούνται στην κρυοχειρουργική για τον ανοικτό ψεκάσμο είναι μικρά μεταλλικά εξαρτήματα, διαφορετικής διαμέτρου και σχήματος (ευθύγραμμο, κυρτά), που συνδέονται στην προέκταση των φορητών συσκευών, από τα οποία ψεκάζεται το υγρό άζωτο στην βλάβη (Εικόνα 4).

Τα κρυόδια είναι μεταλλικά εξαρτήματα που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή του κλειστού ψεκάσμου. Είναι διαφόρων μεγεθών και σχημάτων έτσι ώστε να ταιριάζουν στο μέγεθος της εκάστοτε βλάβης (Εικόνα 5).^{1,3,30}



Εικόνα 3 – Φορτιές φιάλες κρύου αζώτου.



Εικόνα 4 – Ακροφύσια: «Α» (1 mm), «Β» (0,75 mm), «Γ» (0,55 mm), και «Δ» (0,45 mm).

5. Οι κώνοι, κρυοδίσκος, κρυοθάλαμοι

- Κώνοι είναι κωνικά όργανα που βοηθούν στην κρυοχειρουργική συσσωρεύοντας το υγρό άζωτο στην καθορισμένη υπό θεραπεία δερματική βλάβη. Οι ανοιχτοί κώνοι είναι κατασκευασμένοι από διάφορα υλικά όπως διαφανές πλαστικό, συνθετικό καουτσούκ ή νεοπρένιο. Είναι ανοιχτοί και

από τις 2 πλευρές και τοποθετούνται απευθείας πάνω στην βλάβη. Η διάμετρος τους ποικίλει από 3-38 χιλιοστά καθιστώντας τους χρήσιμους και προσαρμόσιμους σε διάφορα μεγέθη βλαβών. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε δύσκολα προσβάσιμες περιοχές και όπου απαιτείται γρήγορη μείωση της θερμοκρασίας και πιο εντοπισμένη ψύξη (Εικόνα 6).

- Μία παραλλαγή των κώνων είναι ο κρυοδίσκος. Πρόκειται για έναν κυκλικό, διαυγή δίσκο με 4 ανοίγματα διαφορετικού διαμετρήματος, από τα οποία γίνεται ο ψεκασμός. Η εκτίμηση του εύρους της ψύξης γίνεται οπτικά, βλέποντας το πάγωμα του εξωτερικού ορίου του κώνου (Εικόνα 7).^{1,3,17,30}
- Κρυοθάλαμοι, αυτοί οι τύποι εξαρτημάτων χρησιμοποιούνται για την θεραπεία μεγάλων δερματικών βλαβών όπως παχιές πελματιαίες μυρμηκικές και επιθηλιακά καρκινώματα. Εφαρμόζονται στην υποδοχή της φορητής φιάλης και επιτρέπουν βαθύτερη και ακριβέστερη ψύξη και καταστροφή

Εικόνα 5 – Κρυόδια διαφόρων μεγεθών και σχημάτων.





Εικόνα 6 – Κώνοι διαφόρων διαμέτρων (5 mm, 11 mm, 16 mm, 22 mm, 31 mm και 38 mm).

του ιστού. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία μεγεθών από 6 έως 31 χιλιοστά (Εικόνα 8).^{1,3,17,30}

6. Κρυόμετρο

Το κρυόμετρο είναι ένα όργανο μέτρησης των χαμηλών θερμοκρασιών. Η θερμομετρική βελόνα του είναι κατασκευασμένη από χαλκό και νικέλιο. Η εισαγωγή της βελόνας γίνεται υπό γωνία 250, έτσι ώστε η άκρη της να βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια του όγκου 3-7 χιλιοστά. Όταν δείξει την επιθυμητή θερμοκρασία, η διαδικασία ψύξης πρέπει να σταματάει.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την σωστή εφαρμογή και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της κρυοχει-



Εικόνα 8 – Κρυοθάλαμοι διαφορετικών διαμέτρων.

ρουργικής είναι η γνώση των τεχνικών και παραμέτρων της κρυοχειρουργικής.

Για να επιτευχθεί η σωστή ψύξη ενός ιστού θα πρέπει να αφαιρεθεί η θερμότητα από αυτόν μέσω της τοπικής εφαρμογής του εκάστοτε κρυογόνου που χρησιμοποιείται. Όσο πιο γρήγορη και όσο πιο χαμηλή είναι η πύση της θερμοκρασίας τόσο πιο ικανοποιητική θεωρείται η κρυοχειρουργική επέμβαση.

Η ψύξη δεν είναι ομοιόμορφη σε όλη την έκταση της βλάβης. Κεντρικά του ψυχθέντος ιστού η θερμοκρασία είναι πιο χαμηλή και επιτυγχάνεται πιο γρήγορα από ότι στην περιφέρεια.

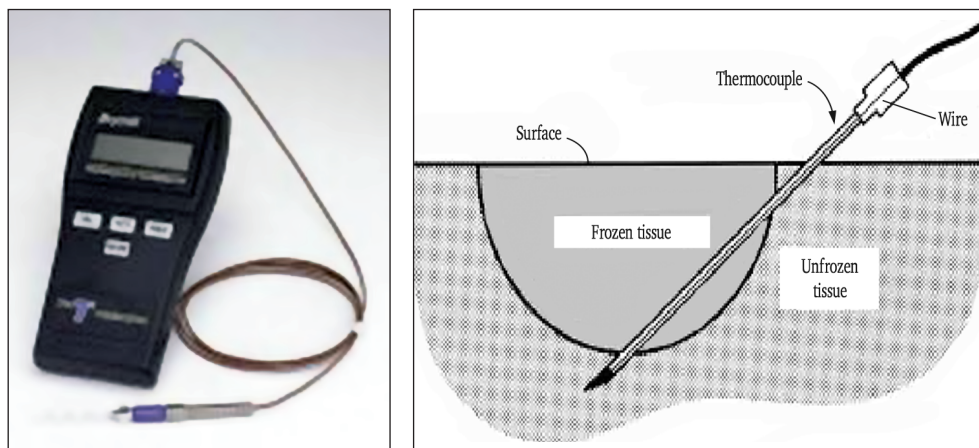
Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που εφαρμόζονται στην κρυοχειρουργική όπως:

1. η τεχνική με **βαμβακοφόρο σπειρέ**
2. η τεχνική **ανοιχτού ψεκασμού** ή **σταθερού σημείου**
3. η τεχνική **με ανοιχτό** (ημιανοιχτή) ή **κλειστό κώνο** (ημικλειστή)
4. η τεχνική **εξ επαφής**
5. η τεχνική με **λαβίδα**
6. η **ενδοβλαβική** τεχνική

Η κάθε τεχνική χρησιμοποιείται ανάλογα με το εί-



Εικόνα 7 – Διαφανής κρυοδίσκος με 4 διαφορετικά ανοίγματα 3,5,8 και 10 χιλιοστά.



Εικόνα 9 – Κρυόμετρο και σχηματική απεικόνιση της βελόνας του κρυομέτρου ακριβώς κάτω από την δερματική βλάβη.

δος, το βάθος, το μέγεθος, την εντόπιση της βλάβης αλλά και από την προτίμηση και εμπειρία του εκάστοτε κρυοχειρουργού.

Πιο αναλυτικά, η τεχνική του **βαμβακοφόρου σπειλεού** χρησιμοποιείται σε λίγες, μικρές και καλοήθεις βλάβες καθώς επιτυγχάνει μικρό βάθος ψύξης (πχ. Μολυσματική τέρμινθος, ομαλές μυρμηγκιές, εφηλίδες, θηλώματα). Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όσους έχουν λεπτό δέρμα, σε μεγάλες πλιακές φακές, ροδόχρου νόσο και ερυθρότητα προσώπου, γυροειδή αλωπεκία σαν κρυομασάζ (ήπια και ταχεία ψύξη, μικρό χρόνο). Η τεχνική είναι απλή και προτιμάται όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος και πιο εξειδικευμένος εξοπλισμός. Η τεχνική συνίσταται στην εμβάπτιση του βαμβακοφόρου σπειλεού στο δοχείο του υγρού αζώτου και στην συνέχεια τοποθετείται με ελαφριά πίεση στο κέντρο της βλάβης, όπου και παραμένει έως ότου σχηματιστεί άλως 1-2 χιλιοστά. Εφόσον χρειαστεί και ένας δεύτερος κύκλος ψύξης, ο σπειλεός δεν θα πρέπει να εμβαπίζεται δεύτερη φορά στο υγρό άζωτο γιατί υπάρχει κίνδυνος επιμόλυνσης. Γι' αυτό ή θα πρέπει να χρησιμοποιείται

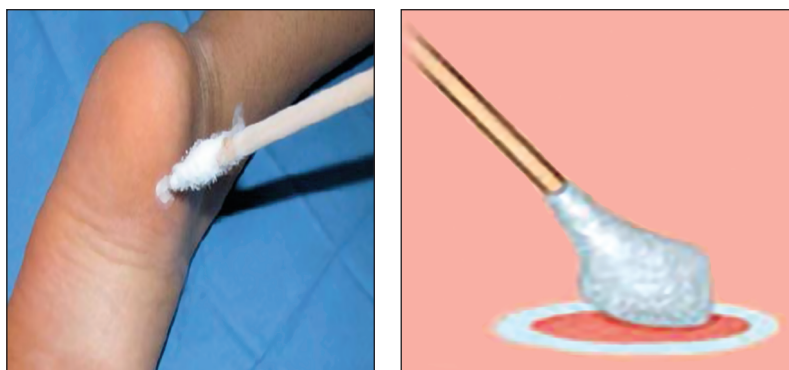
άλλος σπειλεός για τον δεύτερο κύκλο ή να χρησιμοποιείται εξ αρχής άλλο μικρότερο μεταλλικό δοχείο με υγρό άζωτο (Εικόνα 10).^{5,6}

Μπορεί να επαναληφθεί σαν συνεδρία σε 20-30 ημέρες για μήνες.

Στις τεχνικές ψεκασμού περιλαμβάνονται:

- α) η τεχνική του ανοιχτού ψεκασμού,
- β) του ψεκασμού με ανοιχτό κώνο,
- γ) του ψεκασμού με κλειστό κώνο

Στην τεχνική του ανοιχτού ψεκασμού, η οποία είναι ιδιαίτερα δημοφιλής, έχει καλά ποσοστά θεραπείας και χαμηλά ποσοστά υποτροπών, αλλά και αποδεκτά καλά αισθητικά αποτελέσματα, ο κρυοχειρουργός έχει το πλεονέκτημα να διατηρεί οπτική επαφή και να μπορεί να αποφασίσει για το βάθος της ψύξης. Ο ψεκασμός γίνεται από απόσταση 1 εκ. περίπου, κάθετα της υπό θεραπείας βλάβης, η οποία έχει πρώτα προσδιορισθεί με ένα μαρκαδόρο, φροντίζοντας να έχει συμπεριληφθεί στο όριο και 1-2 χιλιοστά υγιούς δέρματος, εάν η βλάβη είναι καλοήθης, ενώ στις κακοήθεις βλάβες το όριο μπορεί να φτάσει έως και 1



Εικόνα 10 – Βαμβακοφόρος σπειλεός.

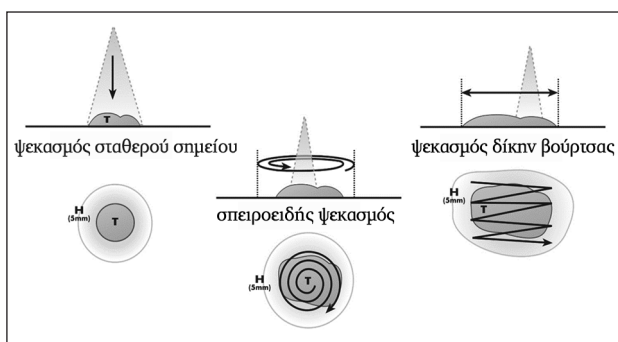


Εικόνα 11 – Ανοικτός ψεκασμός.

εκατοστό. Προτιμούνται οι βλάβες που έχουν διάμετρο έως 2 εκατοστά. Εάν το μέγεθος της βλάβης είναι μεγαλύτερο τότε η βλάβη καλό θα είναι να διαχωριστεί σε μικρότερα τμήματα και να γίνει η θεραπεία ξεχωριστά σε κάθε τμήμα. Η τμηματική κρυσταλλοχειρουργική πρέπει να ξεκινά από την περιφέρεια της βλάβης συμπεριλαμβάνοντας και το παρακείμενο υγιές δέρμα, ανάλογα πάντα με το είδος της βλάβης. Στην συνέχεια, μετά από 3-4 εβδομάδες, γίνεται η ψύξη του κέντρου της βλάβης. Υπάρχουν και άλλες παραλλαγές της μεθόδου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για καλοήθεις όσο για κακοήθεις βλάβες (Εικόνα 11).^{7,8}

Εκτός από τον **ψεκασμό σταθερού σημείου** μπορεί να εφαρμοσθεί ο **σπειροειδής ψεκασμός** (εφαρμόζεται ξεκινώντας από το κέντρο της βλάβης σε κυκλική κίνηση έως τα εξωτερικά όρια της. Ενδείκνυται σε βλάβες διαμέτρου 0,5-2 εκ. Και ο **ψεκασμός δίκην βούρτσας** (εφαρμόζεται με σάρωση εμπρός-πίσω σε ολόκληρη την βλάβη σαν πινέλο. Ενδείκνυται σε βλάβες με ακανόνιστο σχήμα, διαμέτρου 2-3 εκ. (Εικόνα 12).^{8,9}

Στον ψεκασμό με ανοικτό κώνο χρησιμοποιούνται διαφόρου διαμέτρου ή διαφορετικής ποιότητας υλικά (πλαστικό, λάστικο, μέταλλο), με σκοπό να ελατ-



Εικόνα 12

τωθεί η διασπορά του азώτου στους υγιείς ιστούς και να γίνει πιο εστιασμένη η διάχυσή του στη επιφάνεια της βλάβης. Οι μεταλλικοί και λασιχένιοι κώνοι μπορούν και πρέπει να αποστειρώνονται. Η τεχνική με ανοικτό κώνο εκτός του πλεονεκτήματος της πιο στοχευόμενης θεραπείας – διασποράς του азώτου έχει και το πλεονέκτημα της επιθυμητής, γρήγορης πώσης της θερμοκρασίας του ιστού. Επίσης είναι χρήσιμη σε δύσκολες ανατομικές περιοχές όπως στην περιοφθαλμική χώρα (Εικόνα 13).

Στον ψεκασμό με κλειστό κώνο, ο κλειστός κώνος εφαρμόζεται πάνω στην βλάβη και το υγρό азωτο ψεκάζεται ακριβώς πάνω της, ενώ το εξατμιζόμενο αέριο διαφεύγει από μία οπή που υπάρχει πλαγίως του κώνου (Εικόνα 14).

Στην εξ επαφής τεχνική χρησιμοποιούνται διαφόρου διαμετρήματος κλειστά κυκλώματα που ονομάζονται κρυόδια. Τα κρυόδια είναι μεταλλικά και το υγρό азωτο φτάνει στο στρογγυλό άκρο τους από όπου ψύχεται ο ιστός που εφαρμόζονται. Συνήθως χρησιμοποιούνται σε επίπεδες βλάβες, καθώς η ψύξη που επιτυγχάνεται δεν γίνεται σε μεγάλο βάθος όπως στον ανοικτό ψεκασμό. Δεν προτείνεται να χρησιμοποιείται για κακοήθεις βλάβες (Εικόνα 15).

Στην τεχνική με την χρήση λαβίδας, η λαβίδα εμπούζεται στην φιάλη του υγρού азώτου για λίγα δευτερόλεπτα έως ότου ψυχθεί το άκρο της. Εν συνεχεία τοποθετείται στην βλάβη έως ότου γίνει η ψύξη της. Η ψύξη διαπιστώνεται οπτικά. Είναι μέθοδος που χρησιμοποιείται για καλοήθεις βλάβες, συνήθως μισχωτές (θηλώματα, ακροχόνδρονες, εξωφυτικά κερασώχρωα αιμαγγειώματα). Εάν χρειαστεί δεύτερος κύκλος θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ή άλλη λαβίδα ή να χρησιμοποιηθεί μικρότερο δοχείο азώτου εξ αρχής, λόγω του κινδύνου μόλυνσης (Εικόνα 16).

Εικόνα 13 – Ψεκασμός με κώνο.



Η ενδοβλαβική τεχνική, η οποία εφαρμόζεται σε οζώδεις βλάβες (χηλοειδή, υπερτροφικές ουλές, δερματικές μεταστάσεις), γίνεται με τον ασθενή σε ύπτια θέση. Η επιφάνεια του δέρματος, στην περιοχή που βρίσκεται η ουλή καθαρίζεται και απολυμαίνεται. Στην συνέχεια γίνεται τοπική αναισθησία (ξυλοκίνητη, υδροχλωρική βουπιβακαΐνη) και εισάγεται η ειδική αποστειρωμένη κρυobelόνη διπλού αυλού από το αιχμηρό της άκρο, με προοδευτική-περιστροφική κίνηση κεντρικά της βλάβης, στον επιμήκη άξονα της υπερτροφικής ουλής/χηλοειδούς μέχρι να διαπεράσει το αντίθετο άκρο. Η κρυobelόνη διαθέτει, προσαρμογέα σε πηγή κρυογόνου και εξαερισμό του κρυογόνου. Συνήθως απαιτούνται 5 έως 150 λεπτά, αναλόγως του όγκου της χηλοειδούς. Η ψύξη διαπιστώνεται με οπτικό έλεγχο. Όταν ψυχθεί όλη η επιφάνεια του χηλοειδούς η διαδικασία σταματάει και πρέπει να περιμένουμε 2-3 λεπτά μέχρι να αποψυχθεί η κρυobelόνη για να την αφαιρέσουμε πάλι με περιστροφική κίνηση (Εικόνες 17,18).

Με αυτή την μέθοδο επιτυγχάνεται πιο ομοι-

όμορφη ψύξη σε ολόκληρη την βλάβη, με την ελάχιστη επιφανειακή βλάβη της επιδερμίδας. Είναι μία καλή μέθοδος, με καλά θεραπευτικά και κοσμητικά αποτελέσματα, λίγες αντενδείξεις και χαμηλό ποσοστό επιπλοκών.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Ο στόχος μίας κρυοχειρουργικής επέμβασης είναι η καταστροφή του ανεπιθύμητου ιστού. Για να επιτευχθεί αυτό έχουν επινοηθεί διάφοροι παράμετροι, η τήρηση των οποίων είναι επιτακτική ούτως ώστε να θεωρείται η κρυοχειρουργική επέμβαση ασφαλής.

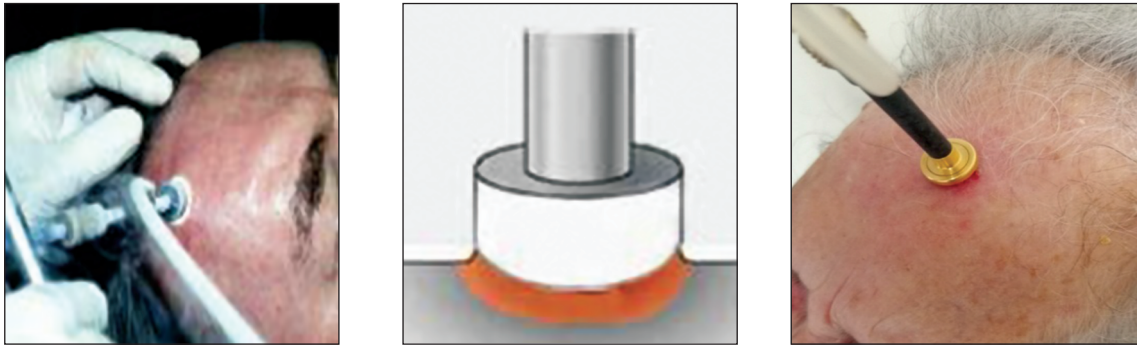
Οι παράμετροι αυτοί είναι οι εξής:

1. Κύκλος ψύξης-απόψυξης

Η διαδικασία αυτή είναι από τις σημαντικότερες της κρυοχειρουργικής επέμβασης, όπου στην διάρκεια της συμβαίνουν όλες οι καταστρεπτικές διαδι-



Εικόνα 14 – Εξαρτήματα κλειστού ψεκασμού.



Εικόνα 15 – Εξ επαφής τεχνική.

κασίες και οι αγγειακές και ανοσολογικές διαταραχές. Η διάρκεια του κύκλου κυμαίνεται από 5 δευτερόλεπτα έως και 8 λεπτά, ανάλογα πάντα με την υπό θεραπεία πάθηση και την μέθοδο της κρυοχειρουργικής.¹⁷

2. Ελάχιστη θερμοκρασία ιστού

Για να θεωρηθεί επιτυχημένη μία κρυοχειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να επιτευχθεί μία θερμοκρασία ικανή να καταστρέψει τον ιστό στον οποίο εφαρμόζεται. Στις καλοήθεις βλάβες μπορεί να αρκούν θερμοκρασίες 20-30⁰, όμως για την καταστροφή των δερματικών καρκίνων η θερμοκρασία πρέπει να είναι 50-60⁰, για να είναι αποτελεσματική η θεραπεία τους.^{14,15}

3. Ο χρόνος ψύξης

Είναι ο χρόνος όταν ξεκινά η επαφή του ιστού με το κρυογόνο έως την στιγμή της απομάκρυνσης του και την παύση της δράσης του. Μπορεί να κυμανθεί από 3-20 δευτερόλεπτα για τις καλοήθεις βλάβες,

20-30 δευτερόλεπτα για τις κακοήθεις και 5-90 λεπτά για τα χηλοειδή.¹⁶

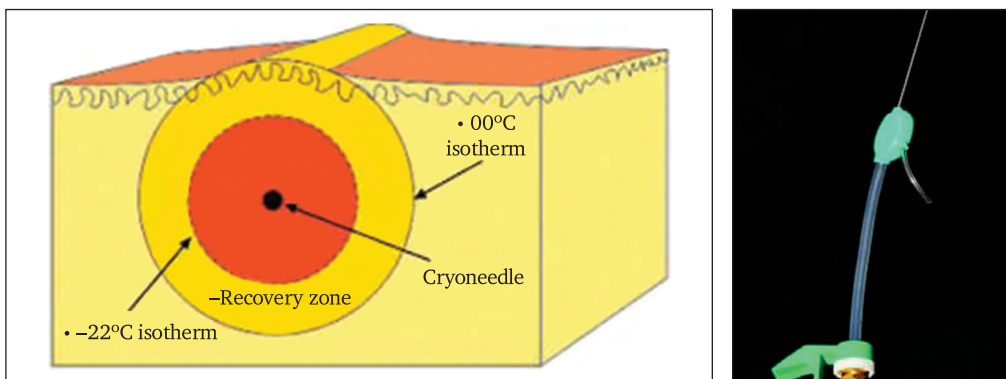
4. Ταχύτητα ψύξης – Ταχύτητα απόψυξης

Ένας από τους σημαντικότερους παραμέτρους είναι η ταχύτητα ψύξης. Όσο πιο γρήγορη είναι η ψύξη τόσο πιο γρήγορος είναι ο σχηματισμός του ενδοκυττάριου πάγου, που είναι σημαντικότετος κυρίως όταν αντιμετωπίζουμε καρκινικές βλάβες. Η ιδανική ταχύτητα ψύξης πρέπει να είναι 100-260⁰C /λεπτό για να επιτευχθεί ο επιθυμητός ενδοκυττάριος πάγος.

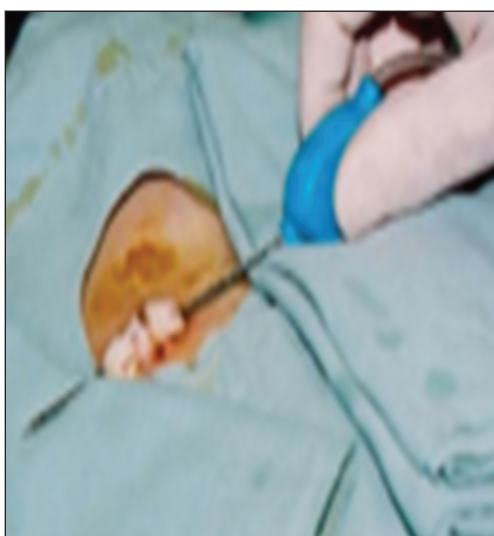
Όσο σημαντική είναι η ταχύτητα ψύξης άλλο τόσο είναι η ταχύτητα απόψυξης ενός ιστού. Στην διάρκεια της απόψυξης τα καταστρεπτικά αποτελέσματα του κρυογόνου είναι τόσο θανατηφόρα όσο και στην ψύξη. Επιθυμητή είναι η όσο δυνατή πιο αργή απόψυξη (10⁰C/λεπτό) και ξεκινάει από την περιφέρεια του ιστού που έχει ψυχθεί. Κατά την διαδικασία της απόψυξης δεν πρέπει να γίνεται απολύτως καμία παρέμβαση έως ότου αυτή ολοκληρωθεί πλήρως.^{18,19,20}



Εικόνα 16 – Τεχνική με την χρήση λαβίδας.



Εικόνα 17 – Σχηματική κατανομή ψύχους στην ενδοβλαβική τεχνική και κρουοβελόνη.

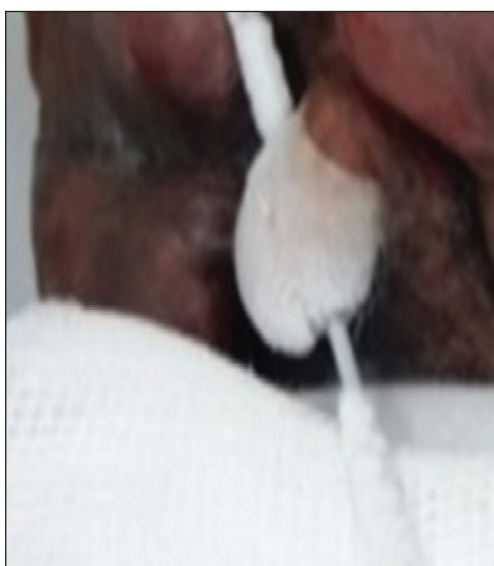


5. Πλαγίως επεκτεινόμενη ψύξη (Lateral Spread of Freezing, LSF)

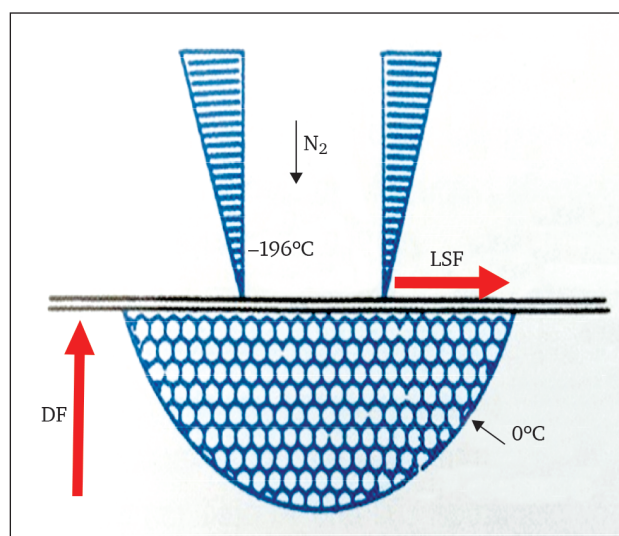
Είναι η επέκταση της ψύξης πέραν από τα όρια της ψύξης. Έχει υπολογιστεί ότι είναι ίση με το βάθος της ψύξης, επομένως μας βοηθάει στο να υπολογίσουμε πόσο βαθιά είναι η ψύξη που επιτεύχθηκε¹⁷ (Εικόνα 19).

6. Χρόνος απόψυξης της άλω

Είναι ο χρόνος που απαιτείται για την απόψυξη του υγιούς ιστού γύρω από την βλάβη. Η απόψυξη της άλω μας δίνει την κλινική πληροφορία για το βάθος που σχηματίστηκε η σφαίρα πάγου.²¹



Εικόνα 18 – Εφαρμογή ενδοβλαβικής τεχνικής σε κηλοειδί.



Εικόνα 19 – Η πλαγίως επεκτεινόμενη ψύξη ισοδυναμεί με το βάθος της ψύξης.

7. Ολικός χρόνος απόψυξης

Μετράται από την στιγμή της παύσης της ψύξης έως ότου εξαφανιστεί πλήρως ο πάγος από την επιφάνεια της βλάβης. Για να θεωρηθεί η κρυοχειρουργική επέμβαση επιτυχής, θα πρέπει να είναι τριπλάσιος του χρόνου ψύξης.^{21,22}

8. Δεύτερος κύκλος ψύξης-απόψυξης

Η σημαντικότητα του δεύτερου κύκλου είναι ουσιώδης, ειδικά για την θεραπεία των δερματικών καρκίνων. Στον πρώτο κύκλο μπορεί να επιβιώσει το 1% των καρκινικών κυττάρων, ποσοστό που μπορεί να επιφέρει υποτροπή του όγκου. Στον δεύτερο κύκλο όμως όλα τα καρκινικά κύτταρα θα καταστραφούν, γιατί τα αποτελέσματα της ψύξης είναι καταστρεπτικότερα σε σύγκριση με τον πρώτο.^{23,24,25,26}

9. Χρονικό διάστημα μεταξύ των 2 κύκλων ψύξης-απόψυξης

Πρέπει ανάμεσα στους 2 κύκλους να μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα. Ο δεύτερος κύκλος είναι πιο καταστρεπτικός από τον πρώτο γιατί έχουν αρχίσει οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας από τον πρώτο. Ιδανικά θα πρέπει να μεσολαβούν 20 λεπτά, αλλά και ένα διάστημα 5 λεπτών είναι αρκετό.²⁷

Η χρήση του κατάλληλου εξοπλισμού, η γνώση των διάφορων τεχνικών και η τήρηση των παραμέτρων της κρυοχειρουργικής επέμβασης είναι ουσιώδης, τόσο για την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση των διάφορων δερματικών βλαβών, όσο και για την ελάττωση των ανεπιθύμητων επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. W. Abramovits, MD, FAAD Department of Dermatology, Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy 8-23:63-144.
2. C. I. H. Lara, BS, PhD Department of Research and Development, Laboratorio Behrens, Calle Principal de Chapellin Edificio Behrens, Caracas, Miranda, Venezuela.
3. Paola Pasquali, Cryosurgery A Practical Manual, Basic Equipment for Cryosurgery 4:49-63 and cryosurgical Techniques 5:65-76, 2015.
4. Zimmerman EE, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. Am Fam Physician. 2012;86(12):1118-24.
5. Kufflik EG, Cage AA. Cryosurgical treatment for skin cancer. New York, Igaku-Shoin, 1990.
6. Κονταργύρης Κ, Μίντζιας Π, Κυλάφης Γ. Εξοπλισμός και τεχνικές της κρυοχειρουργικής στην δερματολογία. Ελλ Επιθ Δερμ Αφρ 2001, 12:43-48.
7. Toree D. Cryosurgical Instrumentation and Depth Dose Monitoring. Clinics in Dermatology 1990,8:48-60.
8. Dawber R, Colver G, Jackson A. Cutaneous cryosurgery: principles and practice. Martin Dunitz Ltd, London, 1994.
9. Turjansky E, Stolar E. Lesiones de piel y mucosas: tecnicas terapeuticas. EDAMA (ed). Buenos Aires, Argentina, 1998.
10. Graham G. Cryosurgery for benign, premalignant, and malignant lesions. In: Wheeland R, editor. Cutaneous surgery. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 840.
11. Gary Goldenberg, MD and Adam J. Lubert, BA, J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Jul; 6(7): 23-26 Use of Intralesional Cryosurgery as an Innovative Therapy for Keloid Scars and a Review of Current Treatments.
12. Almeida Goncalves JC. Fractional cryosurgery for skin cancer. Dermatol Surg. 2009;35:1788-96.
13. Gage AA. Cryosurgery of advanced tumors. Clin Dermatol. 1990;8(1):86-95.
14. Stone D, Zacarian S, DiPeri C. Comparative studies of mammalian normal and cancer cells suspected to cryogenics temperatures in vitro. J Cryosurg 1969, 2:43-52.
15. Zacarian SA. The observation of freeze-thaw cycles upon cancer-cell suspension. J Dermatol Surg Oncol 1977, 3:173-174.
16. Gage A. Cryosurgery for difficult problems in cutaneous cancer. Arch Surg 1976, 111:990-994.
17. Α Panagiotoπούλου. Κρυοχειρουργική θεραπεία δερματικών παθήσεων 2004. 4:44-47.
18. Zouboulis C. Principles of cutaneous cryosurgery: an update. Dermatol 1999 198:111-117.
19. Μπασσούκας Ι, Δριμούρα Γ, Ηνδεϊκερ Μ. Αρχές κρυοβιολογίας στην κρυοχειρουργική του δέρματος Ελλ Επιθ Δερμ Αφροδ 2000, 11:243-249.
20. Farrant J, Walter C. The cryobiological basis for cryosurgery. J Dermatol Surg Oncol 1977,3:403-407.
21. Toree D. Cryosurgical Instrumentation and Depth Dose Monitoring. Clinics in Dermatology 1990,8:48-60.
22. Kubotz S, Graham E, Crabo B, et al. The effect of freeze rate duration of phase transition and warming on survival of frozen canine kidneys. Cryobiology 1976, 13:445-462.
23. Cahan W. Cryosurgery of malignant and benign tumors. Fed Proc 1965, 24:S241-S252.
24. Leido SP, Farrant J, Mazur P, Hanna MG, Shmith LH. Effects of freezing on marrow stem cells suspensions; interactions of cooling and warming rates in the presence of PVP, sucrose or glycerol. Cryobiol 1970, 6:315-322.
25. Cage AA, Koepi S, Werhrle D, et al. Cryotherapy for cancer of the lip and oral cavity. Cancer 1965, 18:1646-1651.
26. Gill W, Fraser J, Carter D, Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery. Nature 1968, 219:410-413.
27. Kufflik EG, Cage AA. Cryosurgical treatment for skin cancer. New York, Igaku-Shoin, 1990.

28. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(6):1841–52.
29. Goldenberg G, AJ Lubner AJ. Use of Intralesional Cryosurgery as an Innovative Therapy for Keloid Scars and a Review of Current Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* Jul 2013;6(7):23–26.
30. Winkler JL, Jeronimo J, Singleton J, Janmohamed A, Santos C. Performance of cryotherapy devices using nitrous oxide and carbon dioxide. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 111(1):73–7.
31. Pasquali P. Cryosurgery. In: Robinson J et al., editors. *Surgery of the skin: procedural dermatology.* 2nd ed. London: Mosby-Elsevier; 2010.

kyntheum®

Brodalumab

Η εμπιστοσύνη ξεκινά
με τη δερματική κάθαρση

Το Kyntheum® (brodalumab) ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.¹

Τι σημαίνει το PASI 100 για τον Νίκο;*



Υψηλά επίπεδα δερματικής κάθαρσης

Με το Kyntheum® διπλάσιος αριθμός ασθενών επιτυγχάνει PASI 100 τη 12^η εβδομάδα συγκριτικά με το ustekinumab (44% vs 22% αντιστοίχως) με 56% των ασθενών να επιτυγχάνει PASI 100 την 52 εβδομάδα²



Ταχεία έναρξη δράσης

Με το Kyntheum® επιτυγχάνεται η συντομότερη έναρξη δράσης με 1 στους 4 ασθενείς να πετυχαίνουν εμφανή αποτελέσματα PASI 75 από τη 2^η εβδομάδα³



Παρατεταμένη ανταπόκριση

2 χρόνια μετά την έναρξη θεραπείας με Kyntheum® πάνω από 60% των ασθενών επιτυγχάνει PASI 100⁴



Καινοτόμος μηχανισμός δράσης

Το Kyntheum® διαφέροντας από άλλες θεραπείες δεσμεύει την υπομονάδα A του υποδοχέα της IL-17 και αναστέλλει τη δράση πολλαπλών προφλεγμονωδών κυτταροκινών της οικογένειας του ετεροδιμερούς IL-17, όπως την IL-17A, IL-17F, ετεροδιμερούς IL-17A/F, IL-17C και IL-E(25), με αποτέλεσμα την αναστολή της φλεγμονής και των κλινικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ψωρίαση¹

* PASI 100 στις 12 εβδομάδες: 44% στην AMAGINE-2 και 37% στην AMAGINE-3.²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kyntheum® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
2. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318-28.
3. Yao CJ, et al. J Drugs Dermatol. 2019;18(3):229-233.
4. Puig L, et al. J Am Acad Dermatol 2019; doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.095. [Epub ahead of print].

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.

Λ. Κύμης & Σενέκα 10, 145 64 Κηφισιά, Τηλ. +30 212 222 5000, Fax +30 210 68 34 342, www.leo-pharma.gr

© LEO Pharma copyright - Kyntheum MAT-32014 Ad Feb 2020. All LEO Pharma trademarks mentioned belong to the LEO Pharma Group.

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τεκεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Kyntheum 210 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη βελόνα. 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 210 mg brodalumab σε 1,5 ml διαλύματος. 1 ml διαλύματος περιέχει 140 mg brodalumab. Το brodalumab είναι ένα αναντισώμα έναντι μονοκλωνικό αντισώμα που παράγεται σε κύτταρα Δοκίμων Κνεκώδους Κρίκεϊ (CHO). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμα). Το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο και ελεύθερο σωματιδίων. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Kyntheum ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωριασικής κατά πλάκας, σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Το Kyntheum προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ψωριασικής Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι 210 mg, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση τη εβδομάδες 0, 1 και 2, ακολουθούμενη από δόση 210 mg κάθε 2 εβδομάδες. Θα πρέπει να εξετάζεται το αρχικό ποσοστό αντιστοίχησης της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει ανταπόκριση μετά από 12 έως 16 εβδομάδες θεραπείας. Κάποιοι ασθενείς που αρχικά παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση μπορεί στη συνέχεια να εμφανίσουν βελτίωση με συνέχιση της θεραπείας, πέραν των 16 εβδομάδων. Εξέλιξη πλάκας: Ηνωμένα (ηλικίας 65 ετών και άνω): Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιακούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Νεφρική και ηπατική διαλευκότητα: Το Kyntheum δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία. Παθολογικά πλάκας: Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Kyntheum σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το Kyntheum πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Kyntheum δεν πρέπει να χορηγείται σε ενήλικες με παθολογία του δέρματος που εμφανίζουν αιμοσίδηρο, μάλιαση, εφρύδια, ακμή, κλιμακίωση, πάχυνση, αποβολή ή έχουν προσβληθεί από ψωρίαση. Η προγεμισμένη σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγούν μόνοι τους την ένεση Kyntheum, εάν ο ιατρός κρίνει ότι δύνανται. Θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να εγκύβουν ολόκληρη τη ποσότητα Kyntheum σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Ολοκληρώνοντας οδηγίες για τη χορήγηση δόσεων στο φύλλο οδηγιών χρήσης. 4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ενεργή νόσος του Crohn. Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ. ενεργή ψωρίαση). Βλ. παράγραφο 4.4.1, 4.4.2 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Διαταραχές του αίματος: Η βελτίωση της κληρονομιάς των βιολογικών φαρμακτικών προϊόντων, η ανομία και ο αριθμός παθίων του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με συχνότητα. Νέος του Crohn: Ύπαρξη υποκείμενων δεδομένων για ασθενείς με ιστορικό νόσου του Crohn. Θα πρέπει να γίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Kyntheum σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του Crohn. Οι ασθενείς με ιστορικό νόσου του Crohn θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα ενεργού νόσου του Crohn. Εάν οι ασθενείς αναπτύξουν ενεργή νόσο του Crohn, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Αυτοάνοκες ιδιοσυμφορίες και συμπεριφορά: Έχει αναφερθεί αυτοάνοκες ιδιοσυμφορίες και συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης οδοντοπληξίας/ολοκληρώσεως, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Kyntheum. Η πλειοψηφία των ασθενών με αυτοάνοκες συμπεριφορές είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιώδης σύνδεση μεταξύ βροχής με το Kyntheum και αυξημένου κινδύνου αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Η σχέση κινδύνου-οφέλους των ασθενών με Kyntheum θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά στην περίπτωση των ασθενών με ιστορικό κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς, ή για τους ασθενείς που αναπτύσσουν τέτοια συμπτώματα. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς, τους φροντιστές, και τις οικογένειες των ασθενών να βρίσκονται σε εγρήγορση για τυχόν εμφάνιση ή επιδείνωση κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού, άγχους ή άλλων μεταβολών της διάθεσης, και θα πρέπει επίσης να ενημερωθούν με τον επαγγελματία υγείας, σε περίπτωση που προκύψουν τέτοια συμπτώματα. Εάν κάποιοι ασθενείς εμφανίσουν νέα συμπτώματα ή επιδείνωση κατάθλιψης ή/και παρατηρήσει αυτοκτονικό ιδεασμό ή συμπεριφορά, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με Kyntheum. Λοιμώξεις: Το Kyntheum μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση, παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν Kyntheum (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του Kyntheum σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (π.χ. δερματίτιδα). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και το Kyntheum δεν θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την αποδότηση της λοίμωξης. Δεν αναφέρονται περιστατικά ενεργής ψωριασικής από κλινικές δοκιμές. Οστόνο, το Kyntheum δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-ψωριασικής θεραπείας πριν από την έναρξη του Kyntheum στους ασθενείς με λανθάνουσα ψωριασική. Μείωση του σπυλίου οστέομαζας: Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση, παρατηρήθηκε μείωση του σπυλίου οστέομαζας (ΑΑΜ) σε ποσοστό 5,6% των ασθενών που έλαβαν Kyntheum, κατά κανόνα παροδική και αναστρέψιμη. Περιστατικά παρατηρήθηκε μείωση σε βαθμό 3 ή 4. Κανένα από τα περιστατικά μείωσης ΑΑΜ σε βαθμό 3 ή 4 στους ασθενείς με ψωρίαση δεν αναφέρθηκε στην ομάδα λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.8). Εμβολιασμοί: Συνιστάται η πραγματοποίηση όλων των απαιτούμενων ανοσοποιήσεων στους ασθενείς, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες ανοσοποιήσεων πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Kyntheum. Δεν πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, ταυτόχρονα με το Kyntheum (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν διαθέτουμε δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, ή σχετικά με τον κίνδυνο λοίμωξης ή μεθόδους λοίμωξης κατά τη χορήγηση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν το Kyntheum. Εμβολιασμός βρέφους: Ο εμβολιασμός βρέφους με ζώντες μικροοργανισμούς μετά από έκθεση στο Kyntheum κατά το τρίτο τρίμηνο θα πρέπει να συζητηθεί με ιατρό (βλ. παράγραφο 4.6). Συχνότητα ανοσοκατασταλτικής θεραπείας: Δεν έχει αξιολογηθεί η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Kyntheum σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών φαρμάκων, ή με φωτοθεραπεία. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων: Δεν πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, ταυτόχρονα με το Kyntheum (βλ. παράγραφο 4.4). Ο σχηματισμός ενζύμων CYP450 μπορεί να επηρεαστεί από τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων κυτοκρινών (π.χ. IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) κατά τη διάρκεια χρόνιου φλεγμονώδους. Παρόλο που ο ρόλος των ιντερλευκίνων (IL-1) και IL-17RA στη ρύθμιση των ενζύμων CYP450 δεν έχει γνωστοποιηθεί, η επίδραση του brodalumab κατά τη δραστηριότητα του CYP3A4/3A5 αξιολογήθηκε σε μία μελέτη νόσου-αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, μία εφάπαξ υποδόρια δόση 210 mg brodalumab αύξησε την έκθεση στη μιθοζολόλη, ένα υποστράφημα του CYP3A4/3A5, κατά 24%. Βάσει του μεγέθους μεταβολής της έκθεσης στη μιθοζολόλη, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A4/3A5, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με Kyntheum. 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και έως και τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Κύηση: Δεν διαθέτουμε ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του brodalumab σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε 5.3). Η ανδρική IgG2 είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντιο φράγμα και το brodalumab είναι μια ανθρωπίνη IgG2, επομένως το brodalumab πιθανά μπορεί να μεταβεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφευχθεί η χρήση του Kyntheum κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εφόσον ο μεταβολισμός του brodalumab δεν είναι γνωστός στα βρέφη, η σχέση οφέλους-κινδύνου για την έκθεση του βρέφους σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, έπειτα από έκθεση στο Kyntheum το τρίτο τρίμηνο θα πρέπει να συζητηθεί με ιατρό. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν το brodalumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το brodalumab είναι ένα μονοκλωνικό αντισώμα και αναμένεται να υπάρχει στο πρωτόγαλα και ύστερα σε χαμηλά επίπεδα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/η βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί η θηλαστική ή θα συνεχιστεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα. Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του brodalumab στην ανδρική γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν οποιαδήποτε επίδραση στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα και στην ποσότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3). 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Το Kyntheum δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum ήταν αρθραλγία (4,6%), κεφαλαλγία (3,9%), κόπωση (2,6%), διάρροια (2,2%) και στομαχοπαρυσματικό άλγος (2,1%). Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές (Πίνακας 1) παρατίθενται ανά κατηγορία οργάνου/συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργάνου/συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Ενός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σκάλα: πολύ συχνές (≥1/100), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000). Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/Όργανο/συστήμα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παροξυσμοί	Συχνές	Γρίπη, Λοιμώξεις από δερματοφύκη (συμπεριλαμβανομένων της μικροχίτας του ποδιού, της ποικίλης φύσης ηπαιρίτιδας, της δερματοφυμίνης των νυκτινοειδών μυκήτων)
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από Candida (συμπεριλαμβανομένων της στατικής κηρίτιδας της καντινίτιδας των γεννητικών οργάνων και της οισοφαγικής καντινίτιδας)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδεροπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Ορθολογικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια, Ναυτία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία, Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων του ερυθρήματος, του άλγους, του κνησμού, του μωλωπισμού, της αιμορραγίας στη θέση της ένεσης)

Περίληψη επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Λοιμώξεις: Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 25,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum συγκριτικά με το 23,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν ρινοφαρυγγική, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, φαρυγγίτιδα, ουρολοιμώξεις, βρογχίτιδα και γρίπη, οι οποίες δεν έδειξαν διακριτή της θεραπείας. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 0,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Kyntheum και στο 0,2% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά μικροβιακών λοιμώξεων, κυρίως μη σοβαρών δερματικών και μικροβιακών λοιμώξεων από Candida, σε ασθενείς που έλαβαν Kyntheum συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σε ποσοστά 1,8% έναντι 0,9%, αντίστοιχα. Στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μία σοβαρή περίπτωση κοκκοειδή μινιγγιτίτιδας και μία σοβαρή περίπτωση λοίμωξης από κοκκοειδή (βλ. παράγραφο 4.4). Έως την Εβδομάδα 52, τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (ανά 100 ασθενείς-έτη) για τις λοιμώξεις ήταν 114,6 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum και 118,1 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab. Τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (ανά 100 ασθενείς-έτη) για τις σοβαρές λοιμώξεις ήταν 1,3 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum και 1,0 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab. Ουδεροπενία: Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων αναφέρθηκε ουδεροπενία σε ποσοστό 0,8% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Kyntheum, συγκριτικά με το 0,5% των ασθενών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ουδεροπενία οφειλόταν στο Kyntheum ήταν ήπιες, παροδικές και αναστρέψιμες. Ουδεροπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε ποσοστό 0,4% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Kyntheum, συγκριτικά με το 0,2% των ασθενών που έλαβαν ustekinumab και κανένα περιστατικό στους ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Δεν συσχετίστηκαν σοβαρές λοιμώξεις με τη ουδεροπενία. Ανοσοκαταστολή: Αντίστοιχα στο brodalumab αναπτύχθηκαν στο 2,7% (1122/4161) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum για έως 52 εβδομάδες στα πλαίσια κλινικών δοκιμών για την ψωρίαση (το 0,3% από αυτούς τους ασθενείς παρέχεται έναντι του brodalumab κατά την έναρξη). Από αυτούς τους ασθενείς, κανείς δεν είχε εξουδερωτική αντίσφιξη. Δεν υπήρξαν στοιχεία μεταβίβασης του φαρμακοκινητικού προφίλ, της κλινικής ανταπόκρισης ή του προφίλ ασφαλείας που να σχετίζονται με την ανάπτυξη

αντισώματος έναντι του brodalumab. Ανάφορα πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άλλων κυκλοφορούντων φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Επιπλέον η ανεπιθύμητη παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο Παράρτημα V. 4.9 Υπερδοσολογία: Δόσεις έως και 700 mg έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβια στους κλινικές δοκιμές χωρίς καμία έντονη δυσανεξία/τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοεπαγγελματική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, ανοσοεπιτελεστικά, ανοσοεπιτελεστικά, κωδικός ATC: L04AC12. Μηχανισμός δράσης: Το brodalumab είναι ένα αναντισώμα, πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντισώμα ανοσοαφαιρέσης IgG2, το οποίο αποδεδειγμένα με υψηλή συχνότητα στην αντιδότηση IL-17RA και αποκλείει τη βιολογική δράση των φλεγμονωδών κυτοκρινών IL-17A, IL-17F, ετεροδимерοί IL-17A/F, IL-17C και IL-17E (έπισης γνωστή ως IL-25), με αποτέλεσμα την αναστολή της φλεγμονής και των κλινικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ψωρίαση. Η IL-17RA είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται στην κυτταρική επένανση και είναι απαραίτητο κυτταρικό στοιχείο των συμπεριλαμβανόμενων υποδοχών που χρησιμοποιούνται από πολλές κυτταρικές της οικογένειας IL-17. Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα καταστατικών της οικογένειας IL-17 στην ψωρίαση. Η IL-17A και το ετεροδимерοί IL-17A/F έχουν πλεομετρικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής προφλεγμονωδών μεταβολών, όπως το IL-6, GRα και G-CSF από τη επιθηλιακή κύτταρα, το ενδοθηλιακή κύτταρα και τους νριβλάστες, που προάβουν τη φλεγμονή των ιστών. Έχει αποδειχθεί ότι η IL-17C επίσης προκαλεί ανοσοαπόκριση, στο κεντροκυτταρικό όπως η IL-17A και η IL-17F. Ο αποκλεισμός της IL-17A/17F είναι η επόμενη από την αναστολή της φλεγμονής από την αναστολή της φλεγμονής στο δέρμα. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: Στις ψωριασικές πλάκες παρατηρήθηκε αυξημένα επίπεδα γιοκιδικής έκκρισης των IL-17A, IL-17C και IL-17F. Στις ψωριασικές πλάκες παρατηρήθηκε επίσης αυξημένα επίπεδα έκκρισης των IL-12B και IL-23A, των γονιδίων για τις δύο υπομονάδες της IL-23, ενός ανδοικού ενεργοποιητή της έκκρισης των IL-17A και IL-17F. Η θεραπεία με Kyntheum σε ασθενείς με ψωρίαση έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα IL-17A και τους δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επιδερμικής πήξης/ανάπτυξης της βιολογικής δόσης με αλλοιώσεις σε επίπεδο βιοφίης δερμάτος χωρίς αλλοιώσεις, σε ολόκληρο έως και 12 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. Κλινικά αποτελεσματολογία και ασφαλεία: Η αποτελεσματικότητα και η ασφαλεία του Kyntheum αξιολογήθηκε σε 4.373 ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας από τρεις πολυκεντρικές, τυχαίες, ελεγχόμενες, διπλά τυφλές, φάση 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (AMAGINE-1, AMAGINE-2, και AMAGINE-3). Οι δοκιμές AMAGINE-2 και AMAGINE-3 ήταν επίσης ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο σύγκρισης (ustekinumab). Οι τρεις δοκιμές περιελάμβαναν μια φάση επαγωγής/ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο διάρκειας 12 εβδομάδων, μια διπλά τυφλή φάση διάρκειας 52 εβδομάδων και μια μακροπρόθεσμα φάση επέκτασης ανοητικής επομισησης. Οι ασθενείς που εγγράφησαν ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων φωτοθεραπείας, βιολογικών και μη βιολογικών συστηματικών θεραπειών. Περίπου το 21% των ασθενών είχαν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας. Περίπου το 30% των ασθενών είχαν λάβει κατά το παρελθόν μια βιολογική θεραπεία και στο 12% των ασθενών η χορήγηση της βιολογικής θεραπείας ήταν αποτυχημένη. Οι ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο ηλικίας 49 ετών (69% και ηλικίας φύλης (91%), με μέσο έσοδο ηλικίας 45 €τη (18 έως 86 € ετών) από τους οποίους το 6,1% ήταν ηλικίας >65 ετών, ενώ το 0,3% ήταν ηλικίας >75 ετών. Ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας, η βαθμολογία (αναρροής του δείκτη Έκστης και Σοβαρότητας της Ψωριασικής (PoSSAS Area and Severity Index, PASI) κυμαινόνταν από 9,4 έως 72,4 (δύαμη βαθμολογία, 17,4) και η προφίλη/βλάβη επάναν οσμάτος, κατά την έναρξη (BSA) κυμαινόνταν από 10 έως 97 (δύαμη βαθμολογία, 21). Η βαθμολογία sPGA (static Physician Global Assessment-sPGA) κατά την έναρξη κυμαινόνταν από <3 (μέτρια) (58%) έως <5 (πολύ σοβαρή) (5%). Η δοκιμή AMAGINE-1 διεξήχθη με τη συμμετοχή 661 ασθενών. Η δοκιμή περιελάμβαναν μια διπλά τυφλή φάση επαγωγής/ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο διάρκειας 12 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μια διπλά τυφλή φάση επαγωγής και επαγοχρησίας της βιολογικής διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Οι ασθενείς που τυχαίοποιηθηκαν στο Kyntheum έλαβαν θεραπεία με 210 mg ή 140 mg την Εβδομάδα 0 (Ημέρα 1), την Εβδομάδα 2, την Εβδομάδα 2, ακολουθούμενη από θεραπεία με την ίδια δόση κάθε 2 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που είχαν τυχαίοποιηθεί αρχικά στο Kyntheum και πέρασαν sPGA (0 ή 1) τυχαίοποιηθηκαν εκ νέου προκειμένου να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε να συνεχίσουν τη θεραπεία με Kyntheum στη δόση επαγωγής τους. Οι ασθενείς που αρχικά τυχαίοποιηθηκαν στο εικονικό φάρμακο και εκείνοι που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εκ νέου τυχαίοποίησης έλαβαν θεραπεία με Kyntheum σε δόση 210 mg κάθε δύο εβδομάδες, ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12. Η θεραπεία μπορούσε να ξεκινήσει εκ νέου από την Εβδομάδα 16 ή αργότερα για τους ασθενείς που παρουσίασαν επαναμόρφωση της νόσου και υπήρξε διαθέσιμη θεραπεία διάσωσης, έπειτα από 12 εβδομάδες από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι δοκιμές AMAGINE-2 και AMAGINE-3 ήταν δύο πανομοιότυπες δοκιμές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ustekinumab, αντίστοιχα, που διεξήχθησαν με τη συμμετοχή 1.831 και 1.881 ασθενών, αντίστοιχα. Οι δοκιμές περιελάμβαναν μια διπλά τυφλή φάση επαγωγής/ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο και ustekinumab, αντίστοιχα, διάρκειας 12 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μια διπλά τυφλή φάση συντήρησης διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Οι ασθενείς που τυχαίοποιηθηκαν στο Kyntheum στη φάση επαγωγής έλαβαν θεραπεία με 210 mg ή 140 mg την Εβδομάδα 0 (Ημέρα 1), την Εβδομάδα 0,1 και την Εβδομάδα 2, ακολουθούμενη από θεραπεία με την ίδια δόση κάθε 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς που τυχαίοποιηθηκαν στο ustekinumab έλαβαν θεραπεία με 45 mg, όταν το σωματικό τους βάρος ήταν ≤100 kg και θεραπεία με 90 mg, όταν το σωματικό τους βάρος ήταν >100 kg, τις Εβδομάδες 0, 4 και 16, ακολουθούμενη από θεραπεία με την ίδια δόση κάθε 12 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που είχαν τυχαίοποιηθεί αρχικά στο Kyntheum τυχαίοποίησαν εκ νέου προκειμένου να λάβουν είτε 210 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε 140 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 140 mg κάθε 4 εβδομάδες ή 140 mg κάθε 8 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Οι ασθενείς που τυχαίοποίησαν αρχικά στο εικονικό φάρμακο έλαβαν θεραπεία με Kyntheum σε δόση 210 mg κάθε 2 εβδομάδες, ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς της ομάδας θεραπείας με ustekinumab συνεχόσαν να λαμβάνουν ustekinumab και στη συνέχεια μετρήθηκαν σε θεραπεία με Kyntheum 210 mg κάθε 2 εβδομάδες, στην Εβδομάδα 52. Θεραπεία διάσωσης υπήρξε διαθέσιμη από την Εβδομάδα 16 και ύστερα για τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση βάσει μιας βαθμολογίας sPGA ≥ 3 ή σταθερή υποχώρηση sPGA 2 για μια περίοδο διάρκειας τουλάχιστον 4 εβδομάδων.

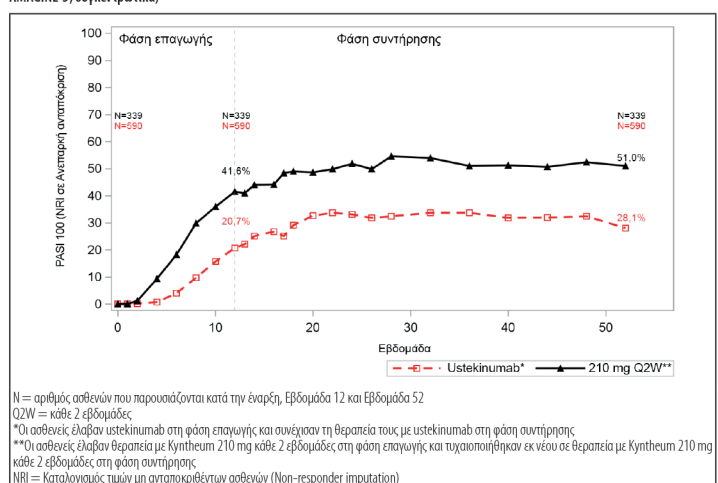
Πίνακας 2: Σύνοψη κύριων αποτελεμάτων αποτελεσματικότητας

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 και AMAGINE-3	
	Εικονικό φάρμακο	Kyntheum 210 mg Q2W	Εικονικό φάρμακο	Kyntheum 210 mg Q2W
Ustekinumab				
P-κατανομή	220	222	624	1.236
P-αποτελέσματα της Εβδομάδας 12	209	212	601	1.205
P-σε αντίθεση	84	83	Δ/Ε	339
Ustekinumab			Δ/Ε	594
Ustekinumab	2	74	Δ/Ε	236
Ustekinumab				300
PASI				
PASI (μέση ± SD)	19,7 ± 7,7	19,4 ± 6,6	20,2 ± 8,4	20,3 ± 8,3
PASI 75 Εβδομάδα 12 (%)	3	83*	7	86*
PASI 75 Εβδομάδα 52 (%)	0	87*	Δ/Ε	65
48				
sPGA (%)				
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 12	1	76*	4	79*
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 52	0	83*	Δ/Ε	65
45				
PSI				
PSI (μέση ± SD)	19,0 ± 6,7	18,9 ± 6,7	18,8 ± 6,9	18,7 ± 6,9
PSI (αποτελέσματα της Εβδομάδας 12) (%)	4	61*	7	64*
54*				

Q2W = κάθε 2 εβδομάδες
PASI = Κατάλογος Συμπτωμάτων Ψωριασικής, PSI ανταποκριθείς, ανοηλική βαθμολογία ≤ 8 με καμία βαθμολογία ιστοχρώματος > 1; SD: τυπική απόκλιση. Για τον κατάλογο των ελλειπόντων δεδομένων χρησιμοποιείται κατηγοριακό τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών. Λόγω της εκ νέου τυχαίοποίησης σε άλλα διερευνηθέντα δοσολογικά σχήματα, ο αριθμός n=50 αντίληψη είναι ουσιαστικά χαμηλότερος του αριθμού n-τυχαίοποίησης σε αρκετά σκέλη. Στη φάση συντήρησης των δοκιμών AMAGINE-2 και -3 δεν συμπεριλήφθηκε εικονικό φάρμακο. *Τμήμα p έναντι αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου, προσαρμοσμένο για παράγοντες στρωματοποίησης <0,001

Η ανταπόκριση PASI 75 στις 2 εβδομάδες κυμαινόνταν μεταξύ 20% και 25% στις δοκιμές Φάσης 3 συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0% έως 0,6%) και του ustekinumab (3% έως 3,5%).

Εικόνα 1: PASI 100 κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής και συντήρησης για το Kyntheum και το ustekinumab (AMAGINE-2 και AMAGINE-3, συγκριτικά)



N = αριθμός ασθενών που παρουσιάζονται κατά την έναρξη, Εβδομάδα 12 και Εβδομάδα 52
Q2W = κάθε 2 εβδομάδες
*Οι ασθενείς έλαβαν ustekinumab στη φάση επαγωγής και συνεχόσαν τη θεραπεία τους με ustekinumab στη φάση συντήρησης
**Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Kyntheum 210 mg κάθε 2 εβδομάδες στη φάση επαγωγής και τυχαίοποίησαν εκ νέου σε θεραπεία με Kyntheum 210 mg κάθε 2 εβδομάδες στη φάση συντήρησης
NIH = Κατάλογος τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (Non-responder imputation)

Κρυοχειρουργική Θεραπεία Μυρμηκιών

Γεροδήμου Μ.

Εμμανουήλ Γ.

*Επιμελήτρια Α' Παν/κής Κλινικής Νοσοκομείου Δερματικών και
Αφροδισίων Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»*

*Ειδικευόμενος Ιατρός Νοσοκομείου Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων
«Ανδρέας Συγγρός»*

Περίληψη

Η κρυοθεραπεία αποτελεί μια γρήγορη, ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία των μυρμηκιών. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει απόλυτη κλινική βεβαιότητα για την φύση της βλάβης. Ο ευκολότερος και πιο επιτυχημένος τρόπος για την θεραπεία των περισσότερων μυρμηκιών είναι με την χρησιμοποίηση υγρού άζωτου μέσα σε φορητή συσκευή κρυοπηξίας και μέσω της τεχνικής του ανοικτού ψεκασμού. Η μείωση του όγκου της μυρμηκιάς με ένα νυστέρι κάτω από τοπική αναισθησία εξασφαλίζει υψηλότερα ποσοστά ίασης και γρηγορότερη μετεπεμβατική αποκατάσταση και είναι πιο άνετη για τον ασθενή.

Cryosurgical Treatment of Warts

Gerodimou M., Emmanouil G., Panagiotopoulos A.

Summary

Cryotherapy is a fast, safe and versatile therapy against warts. It shall only be used when someone is 100% certain about the nature of the lesion to treat. The easiest and most successful way to treat warts is with a medical handheld liquid nitrogen device, using the open spray technique. The de-bulking of the wart with a scalpel under topical anesthesia leads to greater success rates, faster post-surgery healing and is more comfortable for the patient.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • μυρμηκίες, κρυοθεραπεία, απόξεση βλάβης, κύκλος ψύξης/απόψυξης, HPV, υγρό άζωτο

KEY WORDS • warts, cryotherapy, de-bulking, freeze/thaw cycle, HPV, liquid nitrogen

Οι μυρμηκίες είναι καλοήθεις επιδερμидικοί όγκοι του δέρματος που επηρεάζουν σχεδόν τους πάντες σε κάποιο στάδιο της ζωής τους. Υπάρχουν πολλοί τύποι μυρμηκιών και πάνω από 150 υπότυποι του ιού HPV που μπορούν να επηρεάσουν διάφορες περιοχές του σώματος (Πίνακας 1). Ο HPV δεν είναι ιδιαί-

τερα μολυσματικός και συνήθως δεν θα διεισδύσει σε υγιές δέρμα. Χρειάζεται συνήθως μια πύλη εισόδου όπως μια αμυχή στο δέρμα. Η διάγνωση συνήθως είναι εύκολη, ειδικά στα παιδιά, αν και οι μυρμηκίες μπορεί να αποτελέσουν διαγνωστική πρόκληση σε συγκεκριμένες περιοχές όπως τα πέλματα (Πίνακας

Πίνακας 1	Οι πιο συχνοί υπότυποι HPV που προκαλούν μυρμηκίες	
	Τύπος μυρμηκιάς	Υπότυπος HPV
	Κοινή	2,4,7,27,29,57
	Πελματιαία	1,2,4,57
	Μωσαϊκή	2
	Απλή	3,10,28,29,41
	Στοματική	6,11,32
	Γεννητικής χώρας	6,11,16,18,31,33,35,55,56,58

2) και στη γεννητική περιοχή. Οι μυρμηκίες είναι λιγότερο συνηθισμένες στους ηλικιωμένους και μπορεί να υπάρξει δυσκολία στην διαφοροδιάγνωση με βασικοκυτταρικό ή με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Σε περίπτωση αμφιβολίας πρέπει να λαμβάνεται βιοψία ή να ζητείται μια δεύτερη γνώμη¹⁻⁷.

Σε αντίθεση με τα κονδυλώματα τα οποία αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, οι περισσότερες μυρμηκίες είναι αβλαβείς και το 60% αυτών υποχωρεί αυτόματα μέσα σε 2 χρόνια χωρίς θεραπεία, ειδικά σε παιδιά και σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες. Παρ' όλα αυτά οι μυρμηκίες κάποιες φορές μπορεί να συνεχίζουν να μεγαλώνουν και να εξαπλωθούν σε άλλες περιοχές του σώματος. Η πιο συχνή ένδειξη για θεραπεία των μυρμηκίων είναι για αισθητικούς ή μηχανικούς λόγους. Οι μυρμηκίες στα παιδιά μπορούν να αφεθούν χωρίς θεραπεία εκτός αν προκαλούν αισθητικό πρόβλημα (π.χ. μυρμηκίες προσώπου) ή δημιουργούν πόνο (πελματιαίες μυρμηκίες). Πολλοί ιατροί υποτιμούν την ψυχολογική επιβάρυνση που δημιουργεί η παρουσία μυρμηκίων, ειδικά στα εκτεθειμένα μέρη του σώματος, ιδίως αν ο ασθενής δουλεύει στην

Πίνακας 2	Διαφοροδιάγνωση πελματιαίας μυρμηκιάς από τύλο	
	Πελματιαία μυρμηκιά	Τύλος
	Εμφάνιση πρακτικά παντού σε πέγμα	Εμφάνιση στα σημεία πίεσης
	Θρομβωμένα τριχοειδή	Μη αγγειακές δομές
	Ευαίσθητες στην συμπίεση	Ευαίσθητοι στην πίεση
	Καλώς αφοριζόμενη	Κακώς αφοριζόμενοι
	Συνήθως νεαροί πληθυσμοί	Συνήθως σε άνω των 50 ετών

εστίαση ή απαιτείται να έρχεται σε επαφή με κόσμο. Πολλά αναπάντητα ερωτηματικά παραμένουν σχετικά με τις μυρμηκίες όπως το γιατί κάποιος φαίνεται να έχουν ανοσία στις μυρμηκίες ενώ άλλοι, όντας υγιείς και ανοσοεπαρκείς, μπορεί να υποφέρουν από ανθεκτικές και υποτροπιάζουσες μυρμηκίες.

Ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, HIV, λέμφωμα, χημειοθεραπεία, μεταμοσχευμένοι) είναι πιο επιρρεπείς στις μυρμηκίες, έχουν μεγαλύτερη δυσκολία εκρίζωσης τους και συχνά υποτροπιάζουν μετά την θεραπεία. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ειδικά αν είναι ανοσοκατεσταλμένοι, όπως οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς, ο ιός των μυρμηκίων μπορεί να έχει ογκογεννητικές ιδιότητες και μπορεί να προδιαθέτει σε καρκίνους του δέρματος όπως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα⁸⁻¹⁴.

Οι έρευνες σχετικά με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV και την θεραπεία τους είναι ανεπαρκείς. Μια πρόσφατη συστηματική μελέτη Cochrane σε 60 δοκιμές πάνω στις μυρμηκίες έδειξε ότι οι 46 (77%) κατηγοριοποιήθηκαν ως χαμηλής ποιότητας, υπήρχε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των δοκιμών και η ανάλυση ήταν συχνά παραπλανητική⁴. Η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών θεραπειών είναι πολλές φορές δύσκολη να γίνει καθώς οι ακριβείς τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του ιού δεν περιγράφονται πάντα.

ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η απόφαση για την επιλογή θεραπείας των μυρμηκίων^{12,15-31} πρέπει να γίνεται αναλόγως της κάθε περίπτωσης, βάσει της εμπειρίας του ιατρού, την προτίμηση του ασθενούς και την χρήση κοινά αποδεκτών θεραπευτικών μέσων. Αν οι μυρμηκίες πρέπει να θεραπευτούν (λόγω άλγους ή για αισθητικούς λόγους) τότε η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι συνήθως η τοπική εναπόθεση σαλικυλικού οξέος ή κάποιες «παραδοσιακές θεραπείες». Οι παραδοσιακές θεραπείες βασίζονται πιθανότατα στο γεγονός πως οι περισσότερες βλάβες θα υποχωρήσουν μόνες τους με την πάροδο του χρόνου. Η θεραπεία placebo έχει ποσοστά επιτυχίας 27%. Παρ' όλα αυτά κανείς δεν θα πρέπει να υποτιμάει την δύναμη της αυθυποβολής ή την δυνατότητα του μυαλού να θεραπεύει το σώμα.

Υπάρχουν πάρα πολλές θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισης μυρμηκίων. Κάποιες από αυτές είναι κερατολυτικές όπως το σαλικυλικό οξύ³²⁻⁴³ το οποίο

Πίνακας 3	Συνηθέστερες θεραπείες για καταπολέμηση των μυρμηκίων
	Καμία θεραπεία
	Παραδοσιακές θεραπείες/placebo
	Τοπικά σαλικυλικό οξύ
	Τοπικά γλουτεραλδεϋδη
	Κρυοχειρουργική
	Ιμικουιμόδη 5%
	Τοπική ποδοφυλλοτοξίνη
	Εμποτισμός με φορμαλίνη 3%
	Κρύσταλλοι χλωραθαινικού οξέος μέσα σε 50% σαλικυλικό οξύ
	Pulse dye laser
	Φωτοδυναμική θεραπεία
	Διαθερμοπηξία
	Συστημικά ρετινοειδή
	Ενδοβλαβική μπλεομυκίνη
	Ενδοβλαβική ανοσοθεραπεία
	Ενδοβλαβική ιντερφερόνη

έχει ποσοστό επιτυχίας μέχρι και 75% αν χρησιμοποιείται καθημερινά για 12 εβδομάδες. Άλλες δρουν προκαλώντας μηχανική καταστροφή και άλλες δρουν κυτταροστατικά ή ανοσοτροποποιητικά. Δεν υπάρχουν πολλές αποδείξεις ώστε να προταθεί ο ένας τύπος θεραπείας έναντι του άλλου. Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται περισσότερο από τον ενθουσιασμό και την επιμονή του ασθενή. Οι περισσότερες θεραπείες θα δουλέψουν καλύτερα αν χρησιμοποιηθούν εφ' όσον αρχικά προηγηθεί καλός καθαρισμός της υπερκεράτωσης με μια λίμα ή μαχαίριδιο κάθε βράδυ πριν τοποθετηθεί το τζελ και με συνέχιση της θεραπείας για τουλάχιστον 6 με 12 εβδομάδες. Οι περισσότεροι ασθενείς και γονείς παραιτούνται πολύ νωρίτερα από αυτό το διάστημα, εκτός αν τους έχει εξηγηθεί ακριβώς πώς να τοποθετούν την τοπική θεραπεία και το πόσο διάστημα αυτή θα χρειαστεί.

ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πολλοί ασθενείς με επώδυνες ή αισθητικά μη αποδεκτές βλάβες δεν ικανοποιούνται με χρονοβόρες και κουραστικές θεραπείες με τοπικά σκευάσματα όπως το σαλικυλικό οξύ, γαλακτικό, κ.ά. οι οποίες

μπορεί να έχουν μόνο 75% επιτυχία μετά από 12 εβδομάδες. Προτιμούν συχνά σαν θεραπεία την κρυοχειρουργική μέθοδο η οποία έχει ποσοστό επιτυχίας περί το 90%⁵⁵. Το τραύμα συχνά υποχωρεί σε 2-3 εβδομάδες χωρίς σχηματισμό ουλής.

Η κρυοχειρουργική είναι μια μέθοδος επιλεκτικής καταστροφής μη ωφέλιμου ιστού με την χρήση ψυχρού υγρού ή αερίου⁵⁶⁻⁷⁰. Ο στόχος είναι η μέγιστη δυνατή καταστροφή στον πάσχοντα ιστό με την όσο το δυνατόν λιγότερη καταστροφή των παρακείμενων υγιών ιστών. Η κρυοχειρουργική δεν σκοτώνει τον ιό HPV, στην πραγματικότητα ο ιός μπορεί να επιβιώσει και να διατηρηθεί σε υγρό άζωτο. Η κρυοχειρουργική καταστρέφει τα κύτταρα τα οποία έχουν μολυνθεί από τον ιό δημιουργώντας ενδοκυττάρους κρυστάλλους πάγου που καταστρέφουν το κύτταρο, επιτρέποντας στα υγιή κύτταρα να πάρουν την θέση τους. Μετά από την κρυοχειρουργική, το μεγάλο οίδημα που δημιουργείται, μπλοκάρει τα μικρά τροχοφόρα αγγεία δημιουργώντας ισχαιμική νέκρωση στην περιοχή ψύξης επιταχύνοντας τον κυτταρικό θάνατο. Επιπροσθέτως η κρυοχειρουργική έχει διεγερτική δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα καθώς μέρη του ιού απελευθερώνονται από την παγωμένη μυρμηκιά, παρουσιάζοντας τον ιό στο ανοσοποιητικό σύστημα. Έχει δηλαδή δράση τύπου εμβολίου, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμήσει τον ιό HPV στην θεραπευθείσα περιοχή αλλά εννίοτε και σε βλάβες που δεν έχουν δεχτεί θεραπεία. Ασθενείς με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα είναι πιο δύσκολο να επωφεληθούν από αυτή την διεγερτική ανοσοτροποποιητική δράση της κρυοχειρουργικής. Ο συνδυασμός ιμικουιμόδης με την κρυοθεραπεία μπορεί να υποβοηθήσει αυτή την αντίδραση.

Υπάρχει μόνο ένας απόλυτος κανόνας στην κρυοχειρουργική. Δεν πρέπει να επιχειρείται σε βλάβη για την οποία η διάγνωση δεν είναι 100% σίγουρη. Αν μια σίγουρη κλινική διάγνωση δεν είναι εφικτή το σωστό είναι να γίνει βιοψία ή να ζητηθεί μια δεύτερη γνώμη.

Η επιτυχία στην κρυοχειρουργική εξαρτάται από μερικούς βασικούς παράγοντες όπως: τον τύπο της βλάβης, τη διάμετρο, το πάχος και την εντόπιση της βλάβης την συσκευή κρυοθεραπείας, τον τρόπο παροχής της ψύξης, την επιλογή των ασθενών και την τεχνική.

ΚΡΥΟΓΟΝΟ

Η μέγιστη κυτταρική καταστροφή προκαλείται με την ταχεία ψύξη, επιτυγχάνοντας θερμοκρασίες

Πίνακας 4	Κρυογόνα και θερμοκρασίες τους	
	Πάγος νερού	0°C
	Πάγος κορεσμένου άλατος με νερό	-25°C
	Διμεθυλικός αιθέρας και προπάνιο σε βαμβακοφόρο στυλεό	-30°C
	Μονοξείδιο του αζώτου	-89°C
Υγρό άζωτο	-196°C	

μικρότερες των -40°C στην βάση της βλάβης, με την αργή απόψυξη και με την πραγματοποίηση τουλάχιστον δύο κύκλων ψύξης/απόψυξης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με το υγρό άζωτο το οποίο είναι το πιο κρύο (-196°C) και πιο φτηνό διαθέσιμο κρυογόνο.

Κρυογόνα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατ' οίκον τα οποία διαθέτουν μείγμα διμεθυλικού αιθέρα και προπανίου (DMEP)⁷¹ είναι αρκετά καλύτερα μιας και μπορούν να φτάσουν μόνο μέχρι τους -30°C στην επιφάνεια της μυρμηκιάς με μια πολύ αργή ψύξη. Ιατρικές συσκευές χειρός που επίσης περιέχουν DMEP είναι εξίσου αναποτελεσματικές και πολύ πιο ακριβές καθιστώντας την χρήση τους κλινικά μη πρακτική. Οι περισσότερες από αυτές τις συσκευές έχουν επίσης τον περιορισμό της δυνατότητας παροχής ψύξης μόνο μέσω στυλεού. Οι περισσότερες μυρμηκίες διαφέρουν μεταξύ τους σε σχήμα και μέγεθος και έτσι το συγκεκριμένο μέγεθος ενός στυλεού τον καθιστά δύσχρηστο για την εφαρμογή της θεραπείας σε μια τόσο μεγάλη ποικιλία βλαβών⁵⁶.

Το υποξείδιο του αζώτου μπορεί να φτάσει την ψύξη σε θερμοκρασία -89°C και μπορεί να δώσει αρκετά καλά αποτελέσματα, φτάνει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή στην τεχνική χρησιμοποίησής του.

Το υγρό άζωτο είναι μια ασφαλής, φτηνή και προσιτή επιλογή για την θεραπεία των μυρμηκιών. Μια φιάλη Dewar's 21 λίτρων μπορεί να διατηρήσει αρκετό υγρό άζωτο μέχρι και για 10 εβδομάδες συνεχής χρήσης.

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Αν και η συσκευή κρυογόνου χειρός είναι η καλύτερη μέθοδος για να εφαρμοστεί θεραπεία με υγρό άζωτο, βαμβακοφόροι στυλεοί εμβαπτισμένοι σε υγρό άζωτο μπορούν να εφαρμοστούν σε μία μυρμηκία. Αυτή η μέθοδος έχει σίγουρα ανώτερο αποτέ-

λεσμα από κρυογόνα που μπορούν να εφαρμοστούν από τον ίδιο τον ασθενή ή από εφαρμογές με υποξείδιο του αζώτου, ειδικά αν έχει γίνει καλή απομείωση του όγκου της μυρμηκιάς πριν την κρυοθεραπεία. Καλό είναι να μην χρησιμοποιούνται για την τεχνική αυτή βαμβακοφόροι στυλεοί του εμπορίου. Ιδανικά ο στυλεός θα πρέπει να φέρει μια ικανή ποσότητα βάμβακος στην άκρη ενός μακρού στυλεού επιτρέποντας έτσι την παροχή υγρού αζώτου για αρκετά δευτερόλεπτα πριν αυτό εξατμιστεί από το βαμβάκι. Ο στυλεός μπορεί να εμβαπτιστεί ξανά στο υγρό άζωτο για να γίνει νέος κύκλος ψύξης. Σε ένα μπώλ πολυστυρενίου μπορεί να τοποθετηθεί υγρό άζωτο για αυτή την τεχνική αλλά έπειτα τόσο το μπώλ με το υγρό όσο και ο στυλεός θα πρέπει να απορρίπτονται ώστε να αποφευχθεί η επιμόλυνση μεταξύ των ασθενών.

Η κρυοχειρουργική μέσω μιας κλειστής φορητής συσκευής ψεκασμού υγρού αζώτου είναι η ασφαλέστερη και πιο αποτελεσματική μέθοδος για να γίνει η ψύξη της βλάβης. Η συσκευή ψεκασμού μπορεί να προσομοιαστεί με ένα νυστέρι. Όπως ένα νυστέρι στα χέρια ενός ιατρού μπορεί να κάνει θαύματα ενώ στα χέρια ενός άλλου ζημιά, έτσι συμβαίνει και με την συσκευή ψεκασμού υγρού αζώτου⁷²⁻⁷⁵.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η επιλογή ασθενών είναι σημαντική για την επιτυχία της κρυοχειρουργικής¹⁵. Παιδιά κάτω των 6 ετών είναι κακοί υποψήφιοι για κρυοθεραπεία και ο ιατρός θα πρέπει να μην υποκύπτει στις πιέσεις των γονέων για θεραπεία σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Εξαιρέση αποτελεί η κρυοθεραπεία σε μολυσματική τέρμινθο καθώς οι βλάβες της μπορούν να καθαρίσουν με έναν μικρό κύκλο των 3 δευτερολέπτων. Παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών είναι επίσης κακοί υποψήφιοι για κρυοθεραπεία με εξαίρεση παιδιά που είναι συνειδητοποιημένα, κατανοούν τον τρόπο της θεραπείας και είναι αποφασισμένα να υποβληθούν σε αυτήν. Άλλοι κακοί υποψήφιοι είναι οι ασθενείς με φοβία σε βελόνες και ασθενείς με ανοσοκαταστολή όπως αυτοί με αρρυθμιστο διαβήτη.

ΤΕΧΝΙΚΗ

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται από τον θεράποντα ιατρό έχουν πάντα ως σκοπό την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη καταστροφή της μυρμηκιάς.^{62,63,67,68,76-82}

Υπάρχει ένα όριο στο βάθος της ψύξης που μπορεί να επιτευχθεί μέσω της κρυοχειρουργικής. Οι υπερτροφικές μυρμηκίες συχνά καλύπτονται με παχιά κερατίνη που δρα σαν θερμικός μονωτής. Γι' αυτόν τον λόγο η κερατίνη πρέπει να αφαιρείται με ένα νυστέρι πριν ώστε να επιτρέψει την διείσδυση του ψυκτικού στην βάση της μυρμηκιάς. Ακόμα και μετά την αφαίρεση της κερατίνης, πολλές μυρμηκίες έχουν βάθος έως και 5 χιλιοστά. Η επιτυχία στην κρυοχειρουργική αυξάνεται κατακόρυφα όταν υπάρχει μείωση του όγκου της μυρμηκιάς. Στις μυρμηκίες των χειρών¹⁶ καλό είναι να γίνεται αφαίρεση της κερατίνης μέχρι η μυρμηκιά να είναι στο ίδιο επίπεδο με το περιβάλλον υγιές δέρμα. Στις πελματιαίες μυρμηκίες καλό είναι η κρυοθεραπεία να ξεκινάει μετά την δημιουργία κρατήρα ο οποίος μετέπειτα θα ψυχθεί. Με αυτόν τον τρόπο έχει αφαιρεθεί το 75-90% της μυρμηκιάς πριν ακόμα ξεκινήσει η κρυοθεραπεία⁸². Η τοπική αναισθησία κάνει την διαδικασία περισσότερο εύκολη για τον ιατρό και για τον ασθενή.

Για βλάβες διαμέτρου μεγαλύτερης των 4-5 χιλιοστών ή για συρρέουσες μυρμηκίες ο πόνος του τρυπήματος για έγχυση τοπικού αναισθητικού είναι σημαντικά μικρότερος από το να επιχειρηθεί η κρυοχειρουργική θεραπεία μιας τέτοιας βλάβης χωρίς τοπικό αναισθητικό.

Τοπικές αναισθητικές κρέμες δεν είναι συνήθως αποτελεσματικές ώστε να εξασφαλίσουν καλή αναλγησία στην θεραπεία των κλασικών μυρμηκίων. Παρ' όλα αυτά τα τοπικά αναισθητικά είναι χρήσιμα σε παιδιά και σε ασθενείς με φοβία στις βελόνες καθώς μπορούν να εξασφαλίσουν την ένεση ενός τοπικού αναισθητικού με λίγο ή και καθόλου πόνο. Το μεγαλύτερο πρόβλημα των τοπικών αναισθητικών σκευασμάτων είναι ο μεγάλος χρόνος που απαιτούν για να δράσουν στο δέρμα. Ο χρόνος αυτός είναι της τάξης των 30 με 40 λεπτών εκτός αν τοποθετηθούν σε περιοχές βλεννογόνων όπως: χείλη, περιγεννητικά και στους ρώθωνες. Στα σημεία αυτά συνήθως απαιτούν μόνο 10 με 15 λεπτά για να δράσουν.

Η έγχυση τοπικού αναισθητικού με μια 30g βελόνα γύρω και κάτω από την μυρμηκιά είναι σχετικά ανώδυνη και απαιτεί μόνο 2 λεπτά για να δράσει. Η στελεχιαία αναισθησία μπορεί να χρειαστεί 10 λεπτά για να δράσει. Μπορεί να γίνει χρήση διαλύματος αναισθητικού/αδρεναλίνης παντού εκτός από τα δάχτυλα χειρών/ποδών και της άκρης του πέους. Η τοπική αναισθησία με αδρεναλίνη διαρκεί περισσότερο και μειώνει την αιμορραγία πριν και μετά την θεραπεία.

Με την τοπική αναισθησία η μείωση του όγκου

της μυρμηκιάς είναι εύκολη και η κρυοχειρουργική μπορεί να γίνει με την σωστή διάρκεια και τον σωστό αριθμό κύκλων χωρίς να δημιουργείται δυσφορία στον ασθενή. Με την τεχνική αυτή το 92,5% των πελματιαίων μυρμηκίων μπορεί να θεραπευθεί και το 90% αυτών θα καθαρίσουν μόνο με μία συνεδρία. Ένα άλλο πλεονέκτημα της αφαίρεσης όγκου της μυρμηκιάς είναι πως μετά την θεραπεία αποπίπτει μικρότερη μάζα νεκρωτικού ιστού.

Ένα μειονέκτημα της εν λόγω τεχνικής είναι πως κατά την διαδικασία αφαίρεσης της μυρμηκιάς μπορεί να προκύψει αιμορραγία. Η αιμορραγία πρέπει να έχει σταματήσει πριν ξεκινήσει η διαδικασία της ψύξης ώστε να επιτευχθούν οι σωστές θερμοκρασίες ψύξης. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται ώστε να μην μολυνθεί με αίμα η συσκευή κρυοθεραπείας. Κατά την διάρκεια της απόξεσης η αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί με καυτηριασμό μέσω διαθερμίας, με χλωριούχο αργίλιο ή με γάζες αλγινικού. Η μετεγχειρητική αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ανύψωση του άκρου και με συμπίεση της βλάβης με γάζα.

Οι μυρμηκίες είθισται να σχηματίζουν οίδημα μετά την χειρουργική, συμπιέζοντας τα μικρά αγγεία και ο κίνδυνος της αιμορραγίας μειώνεται έπειτα από 24 ώρες. Ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να αντιμετωπιστεί δίνοντας παρακεταμόλη αμέσως μετά την θεραπεία, πριν το τοπικό αναισθητικό εξασθενήσει. Οι περισσότερες μυρμηκίες απαιτούν δύο κύκλους ψύξης/απόψυξης.

ΚΥΚΛΟΙ ΨΥΞΗΣ-ΑΠΟΨΥΞΗΣ

- Ξεκινάμε να ψύχουμε όσο το δυνατόν γρηγορότερα μέχρι όλη η μυρμηκιά να παγώσει.
- Συνεχίζουμε την ψύξη μέχρι να σχηματιστεί ένα στεφάνι ψύξης 1-2 χιλιοστών υγιούς δέρματος γύρω από την μυρμηκιά.
- Συνεχίζουμε να ψύχουμε με πιο αργό ρυθμό (ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω διάχυση σε υγιείς ιστούς) για 10 δευτερόλεπτα.
- Αφήνουμε την μυρμηκιά να αποψυχθεί παντελώς χωρίς να την θερμάνουμε με οποιοδήποτε τρόπο. Μετά την πλήρη απόψυξη της επαναλαμβάνουμε την ανωτέρω διαδικασία.

Οι περισσότερες μυρμηκίες αντιμετωπίζονται με την τεχνική του ανοικτού ψεκασμού⁷³⁻⁷⁴ που δεν χρειάζεται ειδικούς καθετήρες ούτε κλιβανισμό μεταξύ διαφορετικών ασθενών. Για μικρές μυρμηκίες, κάτω των 10χιλ μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια C ή E υπο-

Πίνακας 5	Προτεινόμενοι κύκλοι ψύξης/απόψυξης για συνηθισμένες βλάβες δέρματος οφειλόμενες σε ιό		
	Τύπος βλάβης	Χρόνος ψύξης σε sec	Αριθμός κύκλων ψύξης/απόψυξης
	Μολυσματική τέρμινθος	3	1
	Περιονύχιες μυρμηκίες	7	1
	Θηλώματα	10	1
	Κονδυλώματα	10	1-2
	Κοινές μυρμηκίες	10	2
	Πελματιαίες μυρμηκίες	10-15	2
	Πελματιαίες μωσαϊκές μυρμηκίες	15	2

δοχή ψεκαστήρα και να γίνει ψύξη με δύο κύκλους των 10 δευτερολέπτων. Για μεγαλύτερες μυρμηκίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υποδοχή ψεκαστήρα Β. Η τεχνική με επαφή του καθετήρα είναι χρήσιμη όταν θέλουμε να προστατεύσουμε παρακείμενες ευαίσθητες δομές όπως πχ σε βλάβες γύρω από το μάτι και την μύτη. Έχει επίσης το πλεονέκτημα ότι είναι λιγότερο επώδυνη ως τεχνική. Η τοποθέτηση τζελ υπερήχων στην άκρη του καθετήρα βοηθάει στο να κολλήσει ο καθετήρας καλύτερα πάνω στην μυρμηκιά και κατά την διάρκεια της ψύξης να την ανασπώσει από τους περιβάλλοντες ιστούς. Κάθε καθετήρας που έρχεται σε επαφή με δέρμα ασθενή πρέπει να κλιβανίζεται πριν χρησιμοποιηθεί σε άλλον ασθενή.

Η τεχνική ψύξης με την βοήθεια κώνου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τις πελματιαίες μυρμηκίες. Επιτρέπει την βαθύτερη διείσδυση της ψύξης χωρίς σημαντική διάχυση στους γύρω ιστούς. Αυτό οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας με μικρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνιστάται η χρήση αναισθησίας για πελματιαίες μυρμηκίες μεγαλύτερες των 4-5 χιλιοστών και αφαίρεση μέρους της μυρμηκιάς με νυστέρι

Ο κώνος πρέπει να είναι 1 με 2 χιλιοστά μεγαλύτερος από την διάμετρο της μυρμηκιάς και πρέπει να εφαρμοστεί σφικτά στην βλάβη. Ο ψεκασμός γίνεται συνήθως με υποδοχέα C ή E για 10 δευτερόλεπτα μιας και με αυτή την τεχνική αυξάνεται η συγκέντρωση της ενέργειας στην βλάβη σε σχέση με τον ανοιχτό ψεκασμό. Οι περισσότερες πελματιαίες μυρμηκίες απαιτούν 2 κύκλους ψύξης/απόψυξης. Ο δεύτερος κύκλος πρέπει να ξεκινάει μετά την απόψυξη του πρώτου κύκλου.

Οι ομαλές μυρμηκίες είναι συνήθως επιφανειακές και ευκολότερες στην καταπολέμηση. Δεν χρει-

άζεται συνήθως να χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθησία και να γίνει αφαίρεση μέρους της βλάβης με νυστέρι. Οι μυρμηκίες βλεννογόνων συνήθως είναι μαλακές χωρίς κερατίνη και γι αυτό ούτε αυτές απαιτούν αφαίρεση με νυστέρι πριν την κρυοθεραπεία.

Μια μυρμηκιά μπορεί να ψυχθεί μέχρι 2 ή και 3 συνεδρίες. Αν δεν υπάρξει υποχώρηση της βλάβης μετά από αυτό δεν χρειάζεται να επιμείνει κάποιος με την μέθοδο της κρυοχειρουργικής.

Δεν είναι σπάνιο να συναντήσει κανείς ασθενείς που έχουν λάβει υπο-θεραπευτικούς κύκλους κρυοθεραπείας, που δεν έχει γίνει πριν την κρυοχειρουργική σωστή απομείωση της βλάβης ή τοπική αναισθησία. Αυτό οδηγεί σε ταλαιπωρία του ασθενή και συνεχείς επώδυνες θεραπείες χωρίς αποτέλεσμα.

ΠΕΡΙΟΝΥΧΙΕΣ ΜΥΡΜΗΚΙΕΣ

Οι περιονύχιες μυρμηκίες συνήθως είναι αποτέλεσμα τραυματισμού του παρωνυχίου η οποία δημιουργείται από δάγκωμα, ξεσμό ή συνεχή διαβροχή των δακτύλων. Σκληρά σαπούνια και καθαριστικά μπορούν επίσης να καταστρέψουν το περιωνύχιο δέρμα το οποίο είναι πολύ ευαίσθητο και γι αυτό τον λόγο και η θεραπεία των μυρμηκίων στην περιοχή είναι αρκετά δύσκολη.

Η πρώτη θεραπεία πρέπει να είναι τοπικοί παράγοντες όπως το σαλικυλικό οξύ¹². Πρέπει να τοποθετούνται κάθε νύχτα για 6-12 εβδομάδες μετά από μερική αφαίρεση της επιφάνειας της μυρμηκιάς. Έπειτα από το στάδιο αυτό, οι υπολειπόμενες βλάβες αντιμετωπίζονται με κρυοθεραπεία. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται επειδή μια επιθετική κρυοθεραπεία μπορεί να καταστρέψει την ονυχιαία πλάκα και να προκαλέσει μόνιμη βλάβη στο νύχι. Τοπική αναισθησία-

χωρίς αδρεναλίνη-απαιτείται καθώς είναι μια περιοχική στην οποία η κρυοθεραπεία είναι ιδιαίτερα επώδυνη. Η αναισθησία μπορεί να είναι στελεχειαία ή τοπική. Η απόξεση της μυρμηκιάς πρέπει να έχει ως στόχο την αφαίρεση του 75-90% της μυρμηκιάς. Μερικές φορές μέρος του όνυχα πρέπει να κοπεί για να πραγματοποιηθεί σωστή απόξεση και κρυοχειρουργική της βλάβης. Η βάση της βλάβης πρέπει να ψύχεται με μόνο έναν κύκλο ψύξης/απόψυξης των 5-7 δευτερολέπτων. Αν η μυρμηκιά έχει βλάψει το παρωνύχιο, μπορεί να υπάρξει δευτερογενής ονυχοδυστροφία περιφερικά της μυρμηκιάς. Είναι σημαντικό να καταγραφεί κάτι τέτοιο πριν την έναρξη της κρυοθεραπείας ώστε να αποφευχθεί η απόδοση ευθύνης εκ μέρους του ασθενή στον ιατρό για τραυματισμό της ονυχιαίας πλάκας. Η ονυχοδυστροφία συνήθως υποχωρεί με τον καθαρισμό της μυρμηκιάς αν και αυτό είναι μια διαδικασία που ίσως απαιτήσει μήνες.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πριν την θεραπεία για τις πιθανές παρενέργειες και τους κινδύνους που μπορεί να παρουσιαστούν όπως οίδημα στο σημείο εφαρμογής, πιθανόν θα δημιουργηθούν πομφόλυγες και πως θα χρειαστεί η πάροδος 2 έως 4 εβδομάδων για να γίνει η ίαση. Οι μεγάλες πελματιαίες μυρμηκίες τύπου μωσαϊκού μπορεί να χρειαστούν 2 εβδομάδες για να ιαθούν και η βάδιση μπορεί να καταστεί πολύ επώδυνη για τουλάχιστον τις πρώτες εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν πως απαιτείται εκ μέρους τους καθαρισμός του τραύματος με αντισηπτικό κάθε μέρα και πως οι σχηματισθείσες πομφόλυγες καλό είναι να παροχετεύονται με μια αποστειρωμένη βελόνα, αφήνοντας ανέπαφη την οροφή της πομφόλυγας η οποία θα δρα ως φυσικός επίδεσμος του τραύματος.

Σε ασθενείς με πολλαπλές μυρμηκίες και στα δύο χέρια/πόδια καλό είναι η θεραπεία να γίνεται μόνο σε ένα πόδι ή χέρι ανά συνεδρία και να μην γίνεται θεραπεία άνω των 10 μυρμηκίων ανά συνεδρία. Αν ο ασθενής έχει πολλαπλές μυρμηκίες μπορεί να χρειαστούν 3 και 4 συνεδρίες για να θεραπευτούν όλες. Καλό είναι να αντιμετωπίζονται πρώτα οι μεγάλες, αντιαισθητικές και επώδυνες βλάβες και ειδικά σε παιδιά, οι μικρότερες βλάβες να υποβάλλονται σε τοπική θεραπεία.

Με την πιο επιθετική κρυοθεραπεία το οίδημα, οι πομφόλυγες και ο πόνος είναι περισσότερο πιθανά⁸³. Έγγραφοι και προφορικές οδηγίες για την περι-

ποίηση του τραύματος καλό είναι να δίδονται. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε σκούρους φωτότυπους καθώς τα μελανοκύτταρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στο ψύχος και διαταραχές μελάγχρωσης (υπό- και υπερμελάγχρωση) μπορεί να συμβούν. Η μελάγχρωση συνήθως επιστρέφει μετά από μερικούς μήνες, ειδικά όταν ο χρόνος ψύξης δεν είναι περισσότερος από 10 δευτερόλεπτα και δεν έχουν γίνει πάνω από δύο κύκλοι ψύξης/απόψυξης. Ο κίνδυνος της αλωπεκίας υφίσταται αλλά συνήθως δεν παρουσιάζεται με τον τύπο θεραπείας των μυρμηκίων (δύο κύκλοι ψύξης/απόψυξης των 10s). Αν και η μυελίνη είναι ελάχιστα ευαίσθητη στο ψύχος, μπορεί να δημιουργηθεί κάποιες φορές, ειδικά στις πλαϊνές περιοχές των δακτύλων, ένα αίσθημα αιμωδίας μετά την κρυοθεραπεία το οποίο όμως είναι παροδικό και συνήθως υφίσταται μετά από μερικούς μήνες. Το κολλαγόνο και οι ινοβλάστες είναι οι λιγότερο ευαίσθητοι στο κρύο και γι αυτόν τον λόγο το δέρμα συνήθως ίαται χωρίς ουλή μετά από αντιμετώπιση της μυρμηκιάς με κρυοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από:

- Τον τύπο δέρματος
- Θέση βλάβης
- Μέγεθος-παθολογία βλάβης
- Τρόπο κρυοχ/κής επέμβασης
- Διαιρούνται σε παροδικές και μόνιμες.

Ο ιός HPV μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενο Koebner. Ο ιός μπορεί να επεκταθεί σε εκδορά ή ουλή παρακείμενες της βλάβης. Το φαινόμενο Koebner μπορεί να οδηγήσει σε επανέκφυση των μυρμηκίων στην ουλή των προηγούμενων θεραπειών από προηγούμενα χειρουργεία καυτηριασμού, αφαίρεσης ή κρυοθεραπείας, αν η αρχική θεραπεία ήταν υποθεραπευτική και δεν καθάρισε όλες τις βλάβες. Γι' αυτό είναι καλύτερα η κρυοθεραπεία να είναι επιθετική με απόξεση μεγάλου μέρους της βλάβης και σωστούς χρόνους ψύξης/απόψυξης ώστε να καταστραφούν πλήρως οι βλάβες.

- Η κερατίνη θεωρείται κακός αγωγός της θερμότητας. Η απόξεση των βλαβών πριν την κρυοθεραπεία επιτρέπει καλύτερη διείσδυση του ψύχους, μειώνοντας τον απαιτούμενο χρόνο ψύξης.
- Η τοποθέτηση μιας υγρής γάζας για 1 λεπτό ώστε να βραχεί η κερατίνη, αυξάνει την διαπερατότητα και επιτρέπει καλύτερη ψύξη της βλάβης.
- Η συνδυαστική θεραπεία κρυοθεραπείας με μικουιμόδη δείχνει πως ενισχύει την απόκριση στην θεραπεία σε διάφορους δερματικούς καρκίνους⁸⁴. Ο συνδυασμός αυτός μπορεί να βοηθήσει

για την αντιμετώπιση των μυρμηκίων που υποτροπιάζουν.

- Νέες μελέτες προσπαθούν να αναδείξουν τις διαφορές μεταξύ θεραπευτικών επιλογών και ποσοτών υποτροπής των μυρμηκίων⁸⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Krishna SK, Jethwa AS. Human papillomavirus infections in adults and children. *Am J Epidemiol Infect Dis*. 2013;1(2):11-19. doi:10.12691/ajeid-1-2-2.
- Doorbar J, Egawa N, Grif n H et al.: Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015;25(suppl 1):2-23. doi:10.1002/rmv.1822.
- Cubie HA. Disease associated with human papillomavirus infection. *Virol J*. 2013;445:21-34.
- Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001781.
- Leto MDGP, Porro AM, Santos GFD Jr et al Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(2):306-317.
- Ghadgepatil SS, Gupta S, Sharma YK. Clinicoepidemiological study of different types of warts. *Dermatol Res Pract*. 2016;2016:7989817. doi:10.1155/2016/7989817.
- Doorbar J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. *Dis Markers*. 2007;23:297-313.
- Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:362-372.
- Silverberg JI, Silverberg NB. Childhood atopic dermatitis and warts are associated with increased risk of infection: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1041-1047.
- Leigh IM, Glover MT. Skin cancer and warts in immunosuppressed renal transplant recipients. *Recent Results Cancer Res*. 995;139:6986.
- Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130 (5):1030-1048.
- Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res*. 2006;4(4):273-293.
- Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2011;20(3):145-154.
- Bruggink SC, de Koning MN, Gussekloo J, et al. Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics. *J Clin Virol*. 2012;55(3):250-255. doi:10.1016/j.jcv.2012.07.014.
- Khozeimeh F1, Alizadehsani R2, Roshanzamir M3, et al An expert system for selecting wart treatment method. *Comput Biol Med*. 2017 Feb 1;81:167-175. doi: 10.1016/j.combiomed.2017.01.001. Epub 2017 Jan 6.
- Finley CI, Korownyk C2, Kolber MR2. What works best for nongenital warts? *Can Fam Physician*. 2016 Dec; 62(12):997.
- Gerlero P1, Hernandez-Martyn A2. Treatment of Warts in Children: An Update. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Sep; 107(7):551-8. doi: 10.1016/j.ad.2016.04.010. Epub 2016 May 27.
- Cengiz FP1, Emiroglu N1, Su O1, Onsun N1.J. Effectiveness and safety profile of 40% trichloroacetic acid and cryotherapy for plantar warts. *Dermatol*. 2016 Sep;43(9): 1059-61. doi: 10.1111/1346-8138.13370. Epub 2016 Apr 4.
- Lynch MD1, Cliffe J2, Morris-Jones Management of cutaneous viral warts. *R3BMJ*. 2014 May 27;348:g3339. doi: 10.1136/bmj.g3339.
- Dall'oglio F1, D'Amico V, Nasca MR, Micali G. Treatment of cutaneous warts: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Apr 1;13(2):73-96. doi: 10.2165/11594610-000000000-00000
- Mulhem E1, Pinelis S. Treatment of nongenital cutaneous warts. *Am Fam Physician*. 2011 Aug 1;84(3):288-93.
- Plantar wart. *Dynamed*. <https://www.dynamed.com/resultlist?q=plantar+wart&filter=all>. Accessed December 28, 2017.
- Dexter Jordan Witchey, MPAS, PA-C; Nichole Brianne Witchey, MPAS, PA-C; Michele Marie Roth-Kauffman, JD, MPAS, PA-Treat cutaneous warts on a case-by-case basis, taking into account patient factors and the available clinical evidence. *CDrugs Ther Perspec*. 2012;28:15-19. doi: 10.2165/11608610-000000000-00000
- Warts. American Academy of Dermatology website. <https://www.aad.org/public/diseases/contagious-skin-diseases/warts>. Accessed July 22, 2016.
- Berth-Jones J; Hutchinson PE. Modern treatment of warts: cure rates at 3 and 6 months. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):262-5 (ISSN: 0007-0963)
- Dexter Jordan Witchey, MPAS, PA-C; Nichole Brianne Witchey, MPAS, PA-C; Michele Marie Roth-Kauffman, et al. Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management *J Am Osteopath Assoc*. 2018 Feb 1;118(2):92-105. doi: 10.7556/jaoa.2018.024.
- Bavinck JNB, Eekhof JAH, Bruggink SC. Treatments for common and plantar wart. *BMJ*. 2011;342:d3119. doi: 10.1136/bmj.d3119.
- Akram S, Zaman. Warts and verrucas: assessment and treatment. *H. Pharm J*. 2015;294(7867). doi:10.1211/PJ.2015.20068680.
- Watkins P. Identifying and treating plantar warts. *Nurs Stand*. 2006;20 (42):50-54.
- Papillomavirus. *Medscape website*. <http://emedicine.medscape.com/article/219110-overview>. Updated January 5, 2017. Accessed December 5, 2017.
- Sudhakar GK, Pai V, Pai A, Kamath V. Therapeutic approaches in the management of plantar warts by human papillomaviruses: a review. *Asian J Biomed Pharm Sci*. 2013;3(26):1-4.
- Cockayne S1, Torgerson D2, Watt I1. No proved benefit for cryotherapy over salicylic acid in treating verrucas. *BMJ*. 2014 Jun 24;348:g4090. doi: 10.1136/bmj.g4090.
- Le Cleach L, Trinquart L, Penso-Assathiany D et al Comparative effectiveness of cryotherapy and salicylic acid

- for plantar warts. *Arch Dermatol.* 2012 Nov;148(11):1311-3. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2739. PMID: 23165837 DOI: 10.1001/archdermatol.2012.2739.
34. Stamuli E1, Cockayne S, Hewitt C et al. Cost-effectiveness of cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts: economic evaluation alongside a randomised controlled trial (EVerT trial). *J Foot Ankle Res.* 2012 Feb 27;5:4. doi: 10.1186/1757-1146-5-4.
 35. Cockayne S1, Hicks K, Kangombe AR, et al. The effect of patients' preference on outcome in the EVerT cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verruca) trial. *J Foot Ankle Res.* 2012 Nov 12;5(1):28. doi: 10.1186/1757-1146-5-28.
 36. Sultana R1, Alam M, Khondker L, Ahamed RS. Safety in use of cryotherapy and topical salicylic acid with lactic acid combination in treating verruca vulgaris. *Mymensingh Med J.* 2012 Oct;21(4):715-22.
 37. Kwok CS1, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R Topical treatments for cutaneous warts. *Rev.* 2012 Sep 12;(9):CD001781. doi: 10.1002/14651858.CD001781.pub3.
 38. Ko J, Bigby M. Randomized controlled trial of cryotherapy with liquid nitrogen vs topical salicylic acid vs wait-and-see for cutaneous warts. *Arch Dermatol.* 2012 Jul;148(7):840-2. doi: 10.1001/archdermatol.2011.2763.
 39. Cockayne S1, Curran M, Denby G et al. EVerT: cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of verrucae a randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2011 Sep;15(32):1-170. doi: 10.3310/hta15320.
 40. Kwok CS1, Holland R, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2011 Aug;165(2):233-46. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10218.x. Epub 2011 May 26.
 41. Cockayne S1, Hewitt C, Hicks K et al Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *BMJ.* 2011 Jun 7;342:d3271. doi: 10.1136/bmj.d3271.
 42. Bruggink SC1, Gussekloo J, Berger MY, et al. Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. *CMAJ.* 2010 Oct 19;182(15):1624-30. doi: 10.1503/cmaj.092194. Epub 2010 Sep 13.
 43. Cockayne ES1; EVERT Trial Team. The EVERT (effective verruca treatments) trial protocol: a randomised controlled trial to evaluate cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of verrucae. *Trials.* 2010 Feb 8;11:12. doi: 10.1186/1745-6215-11-12.
 44. Gladsjo JA, Alio Saenz AB, Bergman J, et al. Topical formic acid puncture technique for the treatment of common warts. *Int J Dermatol.* 2001 Jun;40(6):415-9.
 45. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE Guidelines for topical photodynamic therapy update British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group 8r *J Dermatol.* 2008;459(6):124Z1266.
 46. Spender IM, Na R, Fogh H, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet.* 2000;355(9208):963-966.
 47. Mizuki D; Kaneko T; Hanada K Successful treatment of topical photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for plane warts. *Br J Dermatol.* 2003 Nov;149(5):1087-8.
 48. Robson KJ, Cunningham NM, Ktuzan KL, et al. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(2 pt 1):275-280.
 49. Veitch D, Kravvas G, Al-Niaimi F. Pulsed Dye Laser Therapy in the Treatment of Warts: A Review of the Literature. *Dermatol Surg.* 2017 Apr;43(4):485-493. doi: 10.1097/DSS.0000000000001023.
 50. Kopera D. Verrucae vulgares: flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment in 134 patients. *Int J Dermatol.* 2003; 42(11):905-908.
 51. Khozeimeh F1, Jabbari Azad F2, Mahboubi Oskouei Y2 et al. Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts. *Int J Dermatol.* 2017 Apr;56(4):474-478. doi: 10.1111/ijd.13535. Epub 2017 Jan 21.
 52. Dhakar AK1, Dogra S2, Vinay K1 et al. Intralesional Mycobacterium w Vaccine Versus Cryotherapy in Treatment of Refractory Extragenital Warts: A Randomized, Open-Label, Comparative Study. *J Cutan Med Surg.* 2016 Mar-Apr;20(2):123-9. doi: 10.1177/1203475415616962. Epub 2015 Nov 9.
 53. Barkat MT1, Abdel-Aziz RTA1, Mohamed MS2. Evaluation of intralesional injection of bleomycin in the treatment of plantar warts: clinical and dermoscopic evaluation. *Int J Dermatol.* 2018 Dec;57(12):1533-1537. doi: 10.1111/ijd.14092. Epub 2018 Jun 15.
 54. AlGhamdi KM1, Khurram H. Successful treatment of periungual warts with diluted bleomycin using translesional multipuncture technique: a pilot prospective study. *Dermatol Surg.* 2011 Apr;37(4):486-92. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.01932.x. Epub 2011 Mar 17.
 55. Gibbs S1, Harvey I, Sterling J et al. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ.* 2002 Aug 31;325(7362):461.
 56. Zouboulis VA1, Zouboulis CC2. Small cryotherapy devices for the treatment of skin warts. *J Dermatolog Treat.* 2017 Dec;28(8):745-750. doi: 10.1080/09546634.2017.1327700. Epub 2017 May 16.
 57. Boroujeni NH1, Handjani F1,2. Cryotherapy versus CO₂ laser in the treatment of plantar warts: a randomized controlled trial. *Dermatol Pract Concept.* 2018 Jul 31;8(3):168-173. doi: 10.5826/dpc.0803a03. eCollection 2018 Jul.
 58. Gheisari M1, Iranmanesh B1, Nobari NN2 et al. Comparison of long-pulsed Nd: YAG laser with cryotherapy in treatment of acral warts. *Lasers Med Sci.* 2019 Mar;34(2):397-403. doi: 10.1007/s10103-018-2613-7. Epub 2018 Aug 15.
 59. Yaaghubi R1, Pipelzade MH2, Amin M3 et al. Comparing the effects of shallomin lotion and cryotherapy on treating plane warts. *J Family Med Prim Care.* 2018 Jan-Feb;7(1):237-241. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_334_17.
 60. Mahmoudi H1,2, Ghodsi SZ1,2, Tavakolpour S2 et al.

- Cryotherapy plus oral zinc sulfate versus cryotherapy plus placebo to treat common warts: A double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Oct 20;4(2):87-90. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.09.004. eCollection 2018 Jun.
61. Izadi Firouzabadi L1, Khamesipour A2, Ghandi N1 et al. Comparison of clinical efficacy and safety of thermotherapy versus cryotherapy in treatment of skin warts: A randomized controlled trial. *Dermatol Ther.* 2018 Jan;31(1). doi: 10.1111/dth.12564. Epub 2017 Oct 30.
 62. Zouboulis CC. Cryosurgery in dermatology. *Hautarzt.* 2015 Nov;66(11):834-48.
 63. Wetmore SJ1. Cryosurgery for common skin lesions. Treatment in family physicians' offices. *Can Fam Physician.* 1999 Apr;45:964-74.
 64. Farhangian ME1, Snyder A1, Huang KE1 et al. Cutaneous cryosurgery in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):91-4. doi: 10.3109/09546634.2015.1054780. Epub 2015 Jul 24.
 65. Stefanaki C1, Lagogiani I1, Kouris A1 et al. Cryotherapy versus imiquimod 5% cream combined with a keratolytic lotion in cutaneous warts in children: A randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):80-2. doi: 10.3109/09546634.2015.1034079. Epub 2015 Apr 17.
 66. Nanda S, Lio PA1. Identification of cutaneous warts: cryotherapy-induced acetowhitelike epithelium. *Cutis.* 2015 Mar;95(3):E3-4.
 67. Cryotherapy Systems for Wart Removal: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines [Internet]. Source Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Jun. CADTH Rapid Response Reports..
 68. Sterling JC1, Gibbs S, Haque Hussain SS et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014 Oct;171(4):696-712. doi: 10.1111/bjd.13310. Epub 2014 Oct 1.
 69. Cunningham DJ, Brimage JT, Naraghi RN et al. Needling versus liquid nitrogen cryotherapy for the treatment of pedal warts a randomized controlled pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2014 Jul;104(4):394-401. doi: 10.7547/0003-0538-104.4.394.
 70. Tomson N1, Sterling J, Ahmed I et al. Human papillomavirus typing of warts and response to cryotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Sep;25(9):1108-11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03906.x. Epub 2010 Nov 25.
 71. Nguyen NV1, Burkhart CG. Cryosurgical treatment of warts: dimethyl ether and propane versus liquid nitrogen - case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol.* 2011 Oct;10(10):1174-6.
 72. Elton RF. The appropriate use of liquid nitrogen. *Prim Care.* 1983 Sep;10(3):459-78.
 73. Ahmed I1, Agarwal S, Ilchysyn A, et al. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol.* 2001 May;144(5):1006-9.
 74. Canpolat F, Cemil BC, Eskioğlu F. Liquid nitrogen cryotherapy of plantar verrucae: cryoblast is more effective than the cryo-spray. *Eur J Dermatol.* 2008 May-Jun;18(3):341-2. doi: 10.1684/ejd.2008.0401. Epub 2008 May 13. PMID: 18474468 DOI: 10.1684/ejd.2008.0401
 75. Shin BS, Na CH. Cryotherapy using melamine foam of warts - an easy and rapid new trial method instead of cotton-tipped applicator: a case series of 13 patients *Int J Dermatol.* 2011 Jun;50(6):758-61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04431.x. PMID: 21595680 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04431.x
 76. Connolly M1, Bazmi K, O'Connell M et al. Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol.* 2001 Oct;145(4):554-7.
 77. Choi JY1, Park JH2, Oh SH2 et al. Efficacy of Punch Reduction Prior to Cryotherapy in Patients with Viral Warts: A Case-Control Study in a Single Tertiary Center. *Ann Dermatol.* 2017 Apr; 29(2): 200–205. Published online 2017 Mar 24. doi: 10.5021/ad.2017.29.2.200.
 78. Prasad AJ1. Targeted cryotherapy using disposable biopsy punches. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014 Apr;7(2):118-20. doi: 10.4103/0974-2077.138357.
 79. Khaled A1, Ben Romdhane S, Kharfi M. Assessment of cryotherapy by liquid nitrogen in the treatment of hand and feet warts. *Tunis Med.* 2009 Oct;87(10):690-2.
 80. Youn SH1, Kwon IH, Park EJ et al. A Two-week Interval Is Better Than a Three-week Interval for Reducing the Recurrence Rate of Hand-foot Viral Warts after Cryotherapy: A Retrospective Review of 560 Hand-foot Viral Warts Patients. *Ann Dermatol.* 2011 Feb;23(1):53-60. doi: 10.5021/ad.2011.23.1.53. Epub 2011 Feb 28.
 81. Bourke JF; Berth-Jones J; Hutchinson PE. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. *Br J Dermatol.* 1995; 132(3):433-6 (ISSN: 0007-0963).
 82. Buckley D1. Cryosurgery treatment of plantar warts. *Ir Med J.* 2000 Jul-Aug;93(5):140-3.
 83. Sarwar U, Tickunas T. Frostbite developing secondary to cryotherapy for viral warts. *Br J Gen Pract.* 2013 May;63(610):239-40. doi: 10.3399/bjgp13X667123.
 84. Gaitanis G1, Bassukas ID2. Immunocryosurgery for non-superficial basal cell carcinomas 20 mm in maximal diameter: Five-year follow-up. *J Geriatr Oncol.* 2018 Sep 12. pii: S1879-4068(18)30069-9. doi: 10.1016/j.jgo.2018.08.012.
 85. Bruggink SC, Gussekloo J, de Koning MN, et al. HPV type in plantar warts influences natural course and treatment response: secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Clin Virol.* 2013;57 (3):227-232. doi:10.1016/j.jcv.2013.02.021.

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΕΞΙΚΟ
ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ



BRH

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ
ΛΕΞΙΚΟ

ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΑΤΟΥΛΗΣ



Σκληρό εξώφυλλο

Διαστάσεις: 17 x 24 cm

Σελίδες: 1128

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 80 €

www.brokenhill.com.cy



BROKEN HILL PUBLISHERS LTD

16 Zenas Kanther Princess De Tyras Str.

Karantokis Building, 6th floor, apt. 20, 1065 Nicosia, Cyprus

PO Box 27439, Lycavitos Post Office BO6, 1645 Nicosia

Tel: +35722665057-60, +302103006650, Fax: +35722665056

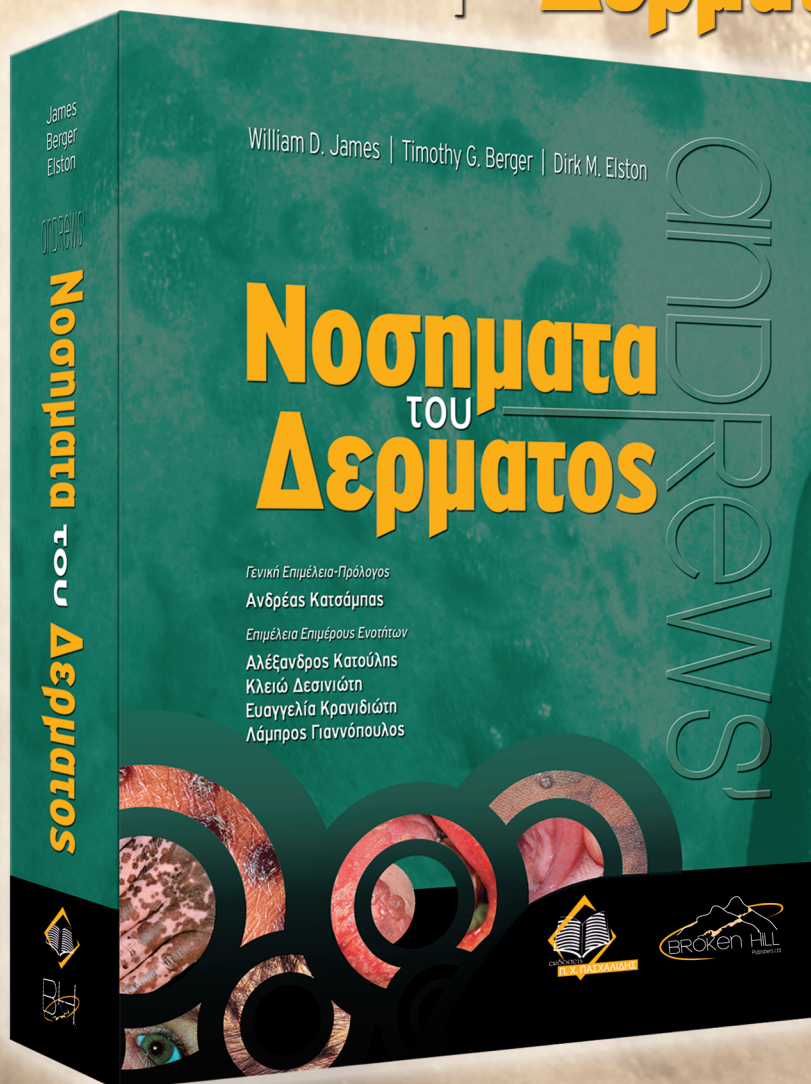
Email: info@brokenhill.com.cy



William D. James | Timothy G. Berger | Dirk M. Elston

ANDREWS'

Νοσηματα του Δερματος



Διάσταση: 21x28

Σελίδες: 1121

Isbn: 978-960-489-158-0

Τιμή: 150 €

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Δέρμα Βασική Δομή και Λειτουργία
- κεφ. 2 Δερματικά Σημεία και Διάγνωση
- κεφ. 3 Δερματοπάθειες που Προκαλούνται από Φυσικούς Παράγοντες
- κεφ. 4 Κνησμός και Νευροδερματικές Δερματοπάθειες
- κεφ. 5 Ατοπική Δερματίτιδα, Έκζεμα και Μη Λοιμώδεις, Διαταραχές Ανοσοανεπάρκειας
- κεφ. 6 Δερματίτιδα Εξ Επαφής και Φαρμακευτικά Εξανθήματα
- κεφ. 7 Ερύθημα και Κνίδωση
- κεφ. 8 Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού
- κεφ. 9 Βλεννινώσεις
- κεφ. 10 Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα, Ψωρίαση, Επίμονα Παλαμωπελμάτια Εξανθήματα, Φλυκταινώδης Δερματίτιδα και Ερυθροδερμία
- κεφ. 11 Ροδόχρους Πτυρίαση, Ερυθρά Ιόνθιος Πτυρίαση και Άλλες Βλατιδολεπιτώδεις και Υπερκερατωσικές Νόσοι
- κεφ. 12 Ομαλός Λειχήνας και Σχετικές Καταστάσεις
- κεφ. 13 Ακμή
- κεφ. 14 Βακτηριακές Λοιμώξεις
- κεφ. 15 Παθήσεις που Οφείλονται σε Μύκητες και Ζυμομύκητες
- κεφ. 16 Μυκοβακτηριακές Ασθένειες
- κεφ. 17 Νόσος του Hansen
- κεφ. 18 Σύφιλη
- κεφ. 19 Ιογενείς Λοιμώξεις
- κεφ. 20 Παρασιτισμός, Τσιμπήματα και Αγκώματα
- κεφ. 21 Χρόνια Φλυκταινώδης Δερματοπάθεια
- κεφ. 22 Διατροφικές Συνθήκες
- κεφ. 23 Παθήσεις του Υποδόριου Λίπους
- κεφ. 24 Ασθένειες Ενδοκρινικού Συστήματος
- κεφ. 25 Δερματικές Ανωμαλίες του Συνδετικού και Ελαστικού Ιστού
- κεφ. 26 Διαταραχές του Μεταβολισμού
- κεφ. 27 Γενοδερματοπάθειες και Συγγενείς Ανωμαλίες
- κεφ. 28 Όγκοι του Χορίου και του Υποδόριου Ιστού
- κεφ. 29 Επιδερμικοί Σπίλοι, Νεοπλάσματα και Κύστεις
- κεφ. 30 Μελανοκυτταρικοί Σπίλοι και Νεοπλάσματα
- κεφ. 31 Νοσήματα Μονοκύτταρω/Μακροφάγων
- κεφ. 32 Δερματική Λεμφοειδής Υπερπλασία, Δερματικό Λέμφωμα από Τ Κύτταρα, Άλλα Κακοήθη Λεμφώματα και Σχετικά Νοσήματα
- κεφ. 33 Παθήσεις των Εξαρτημάτων του Δέρματος
- κεφ. 34 Παθήσεις των Βλεννογόνων
- κεφ. 35 Αγγειακά Νοσήματα του Δέρματος
- κεφ. 36 Διαταραχές της Μελάγχρωσης
- κεφ. 37 Δερματολογική Χειρουργική
- κεφ. 38 Δερματική Εγχείρηση με Λέιζερ



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, ΤΚ. 115 27

Τηλ.: 210 7789125, 210 7793012, Fax.: 210 7759141

www.bokenhill.com.cy



Κρυοχειρουργική θεραπεία καλοήθων βλαβών στόματος

Λούμου - Παναγιωτοπούλου Π.

Στοματολόγος MD, DDS, PhD. Επιστημονική Συνεργάτις Νοσοκομείου «Αττικόν»,
B' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Γεωργακοπούλου Ε.

Στοματολόγος MD, DDS, MSc, PhD, NKUA. Συνεργάτις Ομάδας Μοριακής
Καρκινογένεσης, Εργαστήριο Ιστολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Περίληψη

Η κρυοχειρουργική (ΚΡΧ) χρησιμοποιήθηκε σε διάφορες ειδικότητες της Ιατρικής από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα.

Το δέρμα και το στόμα χρησιμοποιήθηκαν από τους θεμελιωτές της ΚΡΧ τόσο για έρευνες σε πειραματόζωα, όσο και για κλινικές μελέτες.

Στο στόμα η ΚΡΧ χρησιμοποιείται κυρίως στην θεραπεία καλοήθων παθήσεων (π.χ. HPV, βλενωδης κύστη, αγγειακές βλάβες). Ως κρυογόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυρίως το υγρό άζωτο (LN) και το πρωτοξείδιο του αζώτου (N₂O). Ιδιαίτερα η ΚΡΧ εφαρμόζεται σε ασθενείς με ειδικά προβλήματα, όπως άτομα με εύθραυστη υγεία, με βηματοδότη, υπό αντιπηκτική αγωγή, μεταδοτικά νοσήματα κ.α.

Επιπλέον οι σπάνιες μετεγχειρητικές επιπλοκές και η σχετική ευκολία της μεθόδου την καθιστούν μία εναλλακτική εκλογή για την θεραπεία επιβεγμένων στοματικών βλαβών.

Cryosurgery for Benign Oral Lesions

Loumou - Panagiotopoulou P., Georgakopoulou E.

Summary

Cryosurgery is a controlled and targeted destruction of diseased tissue by the application of cold temperature substance.

It is effective in selected benign oral lesions especially in warts, mucocoele, fibromas, venous lakes, hemangiomas.

Both liquid nitrogen (LN) and nitrous oxide (N₂O) can be applied. The proper selection of patients, right diagnosis and good knowledge of the cryosurgical method are essential for the optimal treatment. Cryosurgery requires little time and fits easily into the physician's office schedule. Advantages of this treatment include low risk of infection, good healing with minimal discomfort of the patient.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • καλοήθειες στοματικές παθήσεις, κρυοχειρουργική

KEY WORDS • oral benign lesions, cryosurgery

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επειδή στη θεραπευτική των νοσημάτων του βλεννογόνου του στόματος πολλές μέθοδοι βρίσκουν εφαρμογή κατ' αναλογία από τις δερματικές παθήσεις, από νωρίς η ΚΡΧ εφαρμόστηκε σε νοσήματα της στοματικής κοιλότητας.

Η ΚΡΧ είναι μία σχετικά απλή, εύχρηστη, αποτελεσματική, καλά αποδεκτή από τον ασθενή μέθοδος, με σπάνιες μετεγχειρητικές επιπλοκές, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία σε διάφορες καλοήθεις βλάβες του βλεννογόνου του στόματος.

Η βάση για ασφαλή και σωστή κρυοχειρουργική στο στόμα είναι η ορθή διάγνωση, η σωστή επιλογή των ασθενών, η γνώση των ενδείξεων της μεθόδου, η θεωρητική και πρακτική κατάρτιση του γιατρού στις βασικές αρχές ΚΡΧ, σε συνδυασμό με την κατάλληλη τεχνική.

Όταν η κλινική διάγνωση είναι αμφίβολη, η μέθοδος αντενδείκνυται.

Ως κρυογόνο χρησιμοποιείται κυρίως το LN και το N₂O.

Η χρησιμοποίηση της ΚΡΧ στο στόμα έχει κάποιες ιδιαίτερες παραμέτρους σε σχέση με το δέρμα από τεχνική άποψη, που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν, τόσο για την σωστή εκτέλεση της επέμβασης, ώστε να έχουμε το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα, όσο και για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να αναφερθούν οι ενδείξεις και οι κατάλληλες τεχνικές, που μπορεί να εφαρμοσθούν στη θεραπεία καλοήθων βλαβών του βλεννογόνου του στόματος.

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ

Ο Zacarian (1970)¹ –από τους θεμελιωτές της σύγχρονης κρυοχειρουργικής– πειραματίστηκε στο βλεννογόνο του στόματος (συγκεκριμένα στον θύλακα της παρειάς) του πειραματόζωου μικρόκερκος τρωκτικός (golden hamster), εκτιμώντας τον χρόνο ψύξης (ΧΨ), το βάθος της ψύξης και άλλες κρυοχειρουργικές παραμέτρους.

Παρόμοιες έρευνες στη στοματική κοιλότητα του ίδιου πειραματόζωου έκανε και ο Whittaker (1972, 1975)^{2,3} μελετώντας τις μικροαγγειακές μεταβολές και τις ιστολογικές αλλοιώσεις μετά από ψύξη. Επίσης οι Natiella et al. 1974⁴ (σε στόμα πιθήκων), η Πατρικίου (1977)⁵ (σε στόμα σκύλων), κ.α.

Αναφορές σε ασθενείς ανευρίσκουμε:

- Λευκοπλακία (Arlington 1950⁶, Zacarian 1969⁷)
- Περιοδόντιο (Odrich & Kelmann 1967)⁸
- Αιμαγγειώματα (Henderson 1971)⁹
- Νεοπλάσματα (Gage et al 1965)¹⁰ κ.ά.

Νεότεροι κλινικοί έχουν επίσης δημοσιεύσει κλινικές σειρές ή αναφορές θεραπείας διαφόρων νοσημάτων του στόματος με κρυοχειρουργική (όχι μόνο καλοήθων), κάνοντας «μεία» της μεθόδου στη θεραπευτική αντιμετώπιση στοματολογικών ασθενών.¹¹⁻⁴⁷

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΚΡΧ – ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΡΧ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ

Ασθενείς, που μπορεί να είναι υποψήφιοι για κρυοχειρουργική επέμβαση στο στόμα, όπως και στο δέρμα, φαίνονται στον Πίνακα 1.

Οδηγίες (Guidelines) που συστήνουν την κρυοχειρουργική για δέρμα και βλεννογόνους, έχουν διατυπωθεί το 1994⁴⁹ και το 2009⁵⁰, σύμφωνα με τις οποίες, η ΚΡΧ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μία αποτελεσματική θεραπεία για νοσήματα στόματος, όπως αιμαγγειώματα, βλεννώδη κύστη, φλεβική λίμνη, οξυτενή κονδυλώματα, μυρμηκίες, όπως και σε προκαρκινικές βλάβες (υπό προϋποθέσεις) π.χ. ακτινική χειλίτιδα, λευκοπλακία κ.ά.

Πίνακας 1

Ασθενείς κατάλληλοι για κρυοχειρουργική επέμβαση στο στόμα^{16,17,27,46,47,48}

Ασθενείς όλων των ηλικιών, των οποίων η υγεία είναι εύθραυστη (υψηλού κινδύνου ασθενείς- high risk- για χειρουργική επέμβαση)

Ασθενείς, που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναισθησία. Η κρυοχειρουργική μπορεί να γίνει και χωρίς αναισθησία

Ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

Ασθενείς με βηματοδότη

Ασθενείς με μεταδοτικά νοσήματα

Ασθενείς που φοβούνται χειρουργικές μεθόδους

Παιδιά στα οποία είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν χειρουργικές μέθοδοι

Μέθοδος μικρού κινδύνου και μικρού κόστους

Ασφαλής στην κύηση

Δεν απαιτείται διακοπή επαγγελματικών υποχρεώσεων

Ταχύτατη θεραπεία στο ιατρείο

Πίνακας 2	Πλεονεκτήματα κρυοχειρουργικής στο στόμα ^{15,18,23,25,28,44,45,51,52}
	Η στοματική κοιλότητα είναι εύκολα προσπελάσιμη
	Η υγρασία του στόματος και τα μαλακά ανατομικά μέρη ευνοούν την δημιουργία σφαίρας πάγου (ice ball)
	Πιθανότητα χρησιμοποίησης τοπικής αναλγητικής κρέμας
	Ευκολία στην μετεγχειρητική παρακολούθηση και δυνατότητα επανάληψης σε υπολειπόμενη νόσο
	Ελάχιστος κίνδυνος μετεγχειρητικής αιμορραγίας
	Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις είναι σπάνιες
	Οι επιπλοκές είναι σπάνιες
	Τα αισθητικά αποτελέσματα είναι πολύ καλά
	Η επούλωση είναι πολύ καλή (Διατήρηση κολλαγόνων ινών)
	Τα ποσοστά θεραπείας που αναφέρονται από τους διάφορους συγγραφείς είναι υψηλά

Τα πλεονεκτήματα της κρυοχειρουργικής ειδικά για το στόμα συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΡΧ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ

Σαφής αντένδειξη είναι η απουσία σωστής διάγνωσης.¹⁵

Η απόφαση για ΚΡΧ στο στόμα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να καθορίζεται από το είδος της βλάβης και τον ασθενή.⁵³ Οι αντενδείξεις αναφέρονται στον Πίνακα 3. Άλλες είναι απόλυτες και άλλες σχετικές.

ΚΡΧ ΣΕ ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Ενδείξεις

Σε καλοήθεις βλάβες του στόματος η κρυοχειρουργική συνιστάται από διάφορους κλινικούς. (Πίνακας 4).

ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΛΟΓΗΣ^{23,29,30,35,42,52,55,56,57,58,59,60,61}

Η ΚΡΧ για καλοήθεις βλάβες στο στόμα, ως θεραπεία 1^{ης} εκλογής, προτείνεται στις εξής περιπτώσεις:

Πίνακας 3	Αντενδείξεις κρυοχειρουργικής ^{29,30,47,53,54}
	Δυσανεξία στο ψύχος-κνίδωση από το ψύχος
	Αγαμμασφαιριναίμια
	Κρυοσφαιριναίμια
	Κρυοϊνωδογοναίμια
	Δυσκρασίες αίματος αγνώστου αιτιολογίας
	Αυτοάνοσοι παθήσεις και νόσοι του κολλαγόνου
	Αιμοκάθαρση
	Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
	Πολλαπλούν μυέλωμα
	Αιμοπεταλιακή ανεπάρκεια
	Νόσος του Raynaud
Γαγγραινώδες πυόδερμα	

1. Φλεβική λίμνη (κυρίως ανευρίσκεται σε ηλικιωμένα άτομα με πολλαπλά προβλήματα υγείας)
2. Αιμαγγείωμα (κυρίως τα μικρού μεγέθους)
3. Λεμφαγγείωμα (κυρίως τα μικρού μεγέθους)
4. Βλεννώδης κύστη κάτω χείλους (κυρίως σε παιδιά ή έμφοβους ασθενείς)

Πίνακας 4	Κρυοχειρουργική σε καλοήθεις παθήσεις στόματος ^{17,20,21,23,29,30,35,36,37,38,44,45,51,52,,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64}	
	Νόσος	Ενδείξεις
	HPV Νόσος (οξυτενή κονδυλώματα, θηλώματα, μυρμηκίες, εστιακή επιθηλιακή υπερπλασία	+++
	Ίνωμα	+
	Βλεννώδης κύστη	++
	Πυογόνο κοκκίωμα	+
	Φλεβική Λίμνη	+++
	Θηλώδης υπερπλασία υπερώας	+
	Μελανές κηλίδες κάτω χείλους	++
	Αιμαγγείωμα	+++
	Λεμφαγγείωμα	++
	Οικογενής Μελανίζουσα Ακάνθωση	+++
Κεντρική ραγάδα κάτω χείλους	+	
Αφαίρεση φυσιολογικής μελάγχρωσης ούλων	+	

5. HPV Νόσος (κυρίως στο πρόσθιο στόμα, κυρίως σε παιδιά, σε πολλαπλές βλάβες)
6. Ίνωμα (στο πρόσθιο στόμα, μικρού μεγέθους, κυρίως σε μικρά παιδιά, γενικά προβλήματα υγείας)
7. Οικογενής Μελανίζουσα Ακάνθωση

Γενικώς για καλοήθεις επιφανειακές βλάβες η ΚΡΧ θεωρείται ιδανική επιλογή.⁵³

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πρέπει να συντάσσεται πάντα πρωτόκολλο θεραπείας (Πίνακας 5) για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, όπου δεν πρέπει να παραλείπεται η φωτογραφία πριν και μετά.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΡΧ ΕΦΑΡΜΟΣΘΕΙΣΕΣ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ

1. Γενικά

Για να εφαρμοσθούν *lege artis* κρυσχειρουργικές

τεχνικές στο στόμα πρέπει να τηρούνται οι ανάλογες προϋποθέσεις:

1. Σωστή διάγνωση.
2. Γνώση των γενικών αρχών της ΚΡΧ (ιδιότητες του χρησιμοποιούμενου κρυστογόνου, τεχνικές, παθοφυσιολογική εξέλιξη της κρυστοβλάβης, ενδείξεις, αντενδείξεις, παρενέργειες).
3. Ενημέρωση του ασθενούς (διαδικασία, ενδεχόμενο για περισσότερες από μία συνεδρίες, γραπτή συναίνεση).
4. Καλός φωτισμός (προτιμότερο ψυχρός)^{23,38} αποστειρωμένα εργαλεία (κρυόδια, ακροφύσια) χρονόμετρο.^{47,49}
5. Προετοιμασία ασθενούς, (προστατευτική πετσέτα, γυαλιά, αναρρόφηση, ίσως χρήση χειρουργικών μαρκαδόρων για καθορισμό κλινικών ορίων).
6. Μεταθεραπευτικές οδηγίες.
7. Παρακολούθηση ασθενούς.
8. Πρωτόκολλο θεραπείας.
9. Οι αρχάριοι κρυσχειρουργοί πρέπει να έχουν καλή θεωρητική κατάρτιση στις βασικές αρχές και τεχνικές ΚΡΧ²⁹ και να αποκτούν εμπειρία θεραπειών πρώτα σε καλοήθεις-απλές περιπτώσεις, τηρώντας αυστηρώς το πρωτόκολλο θεραπείας, όσο απλές και να θεωρούνται οι προς θεραπεία βλάβες.
10. Στις καλοήθεις βλάβες είναι καλύτερο να υποθεραπεύουμε παρά να υπερθεραπεύουμε. Έχουμε την ευχέρεια να ολοκληρώσουμε την θεραπεία σε περισσότερες από μία συνεδρίες.⁵⁵ Για την πλειονότητα των βλαβών του στοματικού βλεννογόνου, συνήθως απαιτείται επιφανειακή ψύξη.
11. Παράμετροι χρόνου ψύξης (ΧΨ). Ο ΧΨ εξαρτάται από το είδος, το μέγεθος, το πάχος της βλάβης, την αγγείωση, την εντόπιση, την τεχνική, το κρυστογόνο, τον ασθενή. Όσο μεγαλύτερος ο ΧΨ τόσο βαθύτερη η κρυστοβλάβη. Στον προσπεφυκότητα βλεννογόνο (δηλ. στις γνάθους, στη σκληρή υπερώα) συνιστάται λιγότερος ΧΨ, ενώ στον ελεύθερο, περισσότερος.⁵² Επειδή ο βλεννογόνος του στόματος είναι υγρός, οι ΧΨ γενικώς είναι μικρότεροι από το δέρμα⁶⁵, διότι το ψύχος επιδρά ευκολότερα.²⁹ Όπου υπάρχει μεγαλύτερη αγγείωση χρειάζεται μεγαλύτερος ΧΨ. Επί παραδείγματι, σε αιμαγγειώματα χρειάζεται μεγαλύτερος ΧΨ από π.χ. βλεννώδη κύστη⁴⁴, τηρουμένων των αναλογιών.

Πίνακας 5	Πρωτόκολλο Θεραπείας ³⁵
	Όνομα
	Ημερομηνία γέννησης
	Διεύθυνση
	Ημερομηνία θεραπείας
	Φωτογραφία πριν
	Κλινική διάγνωση βλάβης
	Εντόπιση, μέγεθος βλάβης
	Ιστολογική διάγνωση βλάβης (σε προκαρκινικές βλάβες)
	Τεχνική (εξ επαφής, ανοιχτός ψεκασμός, χρήση κώνου, βαμβακοφόρος σπειλέος, χρόνος ψύξης, χρόνος απόψυξης, ένας ή δύο κύκλοι ψύξης-απόψυξης)
	Κρυστογόνο (υγρό άζωτο, πρωτοξειδίο του αζώτου)
	Αριθμός συνεδριών
	Τυχόν επιπλοκές
	Χρόνος παρακολούθησης (1 εβδομάδα, 2 εβδομάδες, 6 μήνες, 1 έτος, 2 έτη, 5 έτη)
	Φωτογραφία μετά
	Γραπτή συναίνεση του ασθενούς

Οι ΧΨ σε καλοήθειες βλάβες βλεννογόνου στόματος μπορεί να κυμαίνονται μεταξύ 5-15 sec (συνήθως 5-10sec).

Όμως υπάρχει αρκετή απόκλιση στη βιβλιογραφία και ο επεμβαίνων πρέπει να αποφασίζει για την κάθε μία περίπτωση αναλόγως των δεδομένων του (παράμετροι ΧΨ).^{45,66}

Οι παράμετροι αυτοί επιδρούν στην απόκλιση των ΧΨ, που αναφέρονται στις διάφορες κλινικές αναφορές.

Παρά ταύτα οι εκπαιδευόμενοι πρέπει να συμβουλευούνται πίνακες αναφοράς⁶⁵ (Πίνακας 7).

Γενική αρχή είναι ότι αρχίζουμε με μικρότερους ΧΨ και εάν είναι απαραίτητο, υπάρχει η ευχέρεια στην επομένη συνεδρία να αυξηθεί ο ΧΨ.⁵⁵ Επίσης γενική αρχή είναι ότι στο LN χρησιμοποιούμε μικρότερους ΧΨ σε σχέση με το N₂ O.³⁰ Βέβαια αυτό έχει σχετική ισχύ και όχι απόλυτη και είναι συνάρτηση μεταξύ άλλων και με την τεχνική, αλλά και την χρησιμοποιούμενη συσκευή πρωτοξειδίου.

Όταν χρησιμοποιούμε τεχνική ανοιχτού ψεκασμού (ανεξαρτίτως κρυογόνου) ο χρόνος είναι μικρότερος σε σχέση με το κρυόδιο.

Όπως επίσης η χρησιμοποίηση κώνου μικραίνει τον ΧΨ⁶⁶ (αυξάνει το βάθος ψύξης), προστατεύει όμως και τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς από την επίδραση του ψύχους (πισίλισμα).⁶⁷ Για μικρές βλάβες τα ωτοσκόπια θα ήταν καλή επιλογή.⁵⁵

Μεγάλη προσοχή συνιστάται στις βλάβες στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων, λόγω του κινδύνου του αποχρωματισμού και των πιθανών αισθητικών προβλημάτων· συνήθως 3-5 sec είναι αρκετά για μικρές και επιφανειακές βλάβες.^{30,53} Μεγαλύτερος ΧΨ από 10- 15 sec μπορεί να προκαλέσει αποχρωματισμό στο χείλος και σήμερα αυτό υπολογίζεται πολύ στις καλοήθειες βλάβες,⁵³ ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα.

Όσον αφορά τους κύκλους ψύξης για καλοήθειες επιφανειακές βλάβες συνιστάται ένας⁵⁵ ή μερικές φορές και 2 κύκλοι ψύξης-απόψυξης. Αύξηση αριθμού κύκλων και ενδεχομένως και συνεδριών μπορεί να απαιτούνται κυρίως σε ινώδεις βλάβες, σε μεγάλες βλάβες, σε αγγειακές μεγάλες, σε εν τω βάθει βλάβες (περισσότερο από 3mm).^{16,44} Αυτό βέβαια συμβαίνει και για το LN και το N₂ O.¹⁶ Ο επεμβαίνων πρέπει κατά περίπτωση να αποφασίζει για τον ΧΨ, τους κύκλους ψύξης και τον πιθανό αριθμό συνεδριών.⁴⁵

Η άλως μετά από ψύξη στις καλοήθειες βλάβες

ως γνωστό είναι περίπου 1-3 mm³⁰ (αναλόγως της βλάβης) π.χ. σε βλάβες HPV είναι μεγαλύτερης διαμέτρου σε σχέση με άλλες καλοήθειες.⁵⁵ Όπως και για τις καλοήθειες βλάβες στο δέρμα,⁴⁹ η πλάγια επεκτεινόμενη άλως και ο χρόνος απόψυξης συνήθως δεν υπολογίζονται.

12. Η επιλογή τεχνικής spray, κρυοδίου, αλλά και βαμβακοφόρου σπειραίου για καλοήθειες βλάβες βλεννογόνου στόματος (όπως και δέρματος⁶⁵) εξαρτάται από το είδος, το μέγεθος, το πάχος της βλάβης, την επιφάνεια, το επιφανειακό ή όχι των βλαβών, τον αριθμό, την αγγείωση, την εντόπιση, το χρησιμοποιούμενο κρυογόνο. Για το στόμα κυρίως αναφέρεται στην βιβλιογραφία κρυόδιο και βαμβακοφόρος σπειραίο.^{41,42}

Τα κρυόδια είναι εξαιρετικά χρήσιμα στο στόμα, δεδομένου ότι η τεχνική spray στο οπίσθιο στόμα είναι προβληματική⁵⁵, ή όταν θέλουμε να ασκήσουμε πίεση π.χ. σε αγγειακές βλάβες.

Κρυόδιο επίπεδο χρησιμοποιούμενο με μεγάλη πίεση αυξάνει το βάθος ψύξης. Επιθυμητή άλως γύρω από το κρυόδιο 1-2 χιλ. για καλοήθειες βλάβες.⁶⁵

13. Ακόμα αναλόγως της θέσεως, του αριθμού των βλαβών και της πορείας του θεραπευτικού αποτελέσματος, μπορεί να συνδυασθούν τόσο οι τεχνικές, όσο και η χρήση κρυογόνων, αλλά και άλλες μέθοδοι π.χ. ηλεκτροχειρουργική²³ (Εικόνα 6Α, Β).

14. Σιάλος - KPX

α. Η υγρασία του στοματικού βλεννογόνου ευνοεί τη δημιουργία σφαίρας πάγου (ice ball).

β. Η περίσσεια σιάλου όμως δυσκολεύει την τεχνική της KPX γι' αυτό το λόγο προ της εφαρμογής των διαφόρων τεχνικών στεγνώνουμε πηώς με γάζα ή αεροσύριγγα και χρησιμοποιούμε σιελαντλία.

γ. Το κρυόδιο και ο βαμβακοφόρος σπειραίος κολλάνε στον υγρό στοματικό βλεννογόνο. Αυτό είναι πλεονέκτημα –όμως δεν πρέπει να αποσπώνται βιαίως, διότι σχίζεται ο βλεννογόνο– για τον ίδιο λόγο προψύχουμε το κρυόδιο και στεγνώνουμε πηώς προ της εφαρμογής του σπειραίου. Κατά την διάρκεια της απόψυξης, όταν θέλουμε να σταματήσουμε την ψύξη, χρησιμοποιούμε χλιαρό ύδωρ.^{23,24,25,35,52,64}

2. Επιλογή κρυογόνου για την στοματική κοιλότητα

Το κρυογόνο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο

στόμα είναι κυρίως το υγρό άζωτο (LN -196°C) και το πρωτοξείδιο του αζώτου (N₂O -89,5°C). Η τεχνική του LN χρησιμοποιείται με ασφάλεια κυρίως στο πρόσθιο στόμα και στα χείλη.

Γενική αρχή είναι ότι προτιμάται το N₂O για τον βλεννογόνο του στόματος. Το N₂O παρέχει την δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί σχεδόν σε όλη τη στοματική κοιλότητα (είναι πιο ελεγχόμενη η χρήση του κρυοδίου του), αλλά οι θερμοκρασίες που επιτυγχάνει είναι πιο μικρές και συνιστάται για καλοήθεις βλάβες.

Επίσης χρειάζεται πιο ογκώδη εξοπλισμό και δεν υπάρχει διαθέσιμη μικρή φορητή συσκευή κατάλληλη για το στόμα. Υπάρχουν μικρές φορητές συσκευές στο εμπόριο, που θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν στα χείλη και βεβαίως να αναφερθεί το πλεονέκτημα του N₂O, αυτό της μακροχρόνιου αποθήκευσης του, σε σχέση με το LN.

Η επιλογή N₂O ή LN εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Προσμετράται η εμπειρία του γιατρού, ο διαθέσιμος εξοπλισμός, το είδος, η θέση, η επιφάνεια, ο αριθμός, το επιφανειακό ή όχι των βλαβών, αν πρόκειται για ενήλικα ή παιδί.

Για το N₂O αναφέρεται ότι μπορεί να φθάσει έως 5 mm βάθος διείσδυσης. Άρα σε αυξημένου βάθους βλάβες η επιλογή θα ήταν LN, όπως και σε αγγειοβριθή ιστό.^{18,25}

Σε εντόπιση βλαβών στο πρόσθιο στόμα και τα χείλη, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και τα δύο.

Για το οπίσθιο στόμα συνιστάται το N₂O (εξ επαφής τεχνική -κρυόδιο-) (καλλίτερος έλεγχος της τεχνικής, αποφυγή υγροποίησης LN). Το LN με την τεχνική του βαμβάκοφóρου στείλεου είναι αρκετά χρήσιμο στη στοματική κοιλότητα,⁴² κυρίως για επιφανειακές και μικρού μεγέθους βλάβες, ιδίως στα παιδιά.⁵⁹ Όμως για μικρές και επιφανειακές βλεννώδεις κύστες, ιδιαίτερα σε παιδιά, το N₂O είναι μία εξίσου καλή επιλογή.³⁵

Σε φλεβικές λήμνες χειλέων αναφέρεται από μερικούς κλινικούς το LN-κυρίως η εξ επαφής τεχνική (κρυόδιο), ενώ άλλοι χρησιμοποιούν N₂O.^{24,25,29,30,35,41,43,44,45,61}

Σε επιφανειακές βλάβες το N₂O θα ήταν προτιμότεο.^{18,24,25} Σε μελανές κηλίδες κάτω χείλους, το N₂O θα ήταν η πρώτη εκλογή με ελάχιστο ΧΨ και τεχνική spray(ανοιχτού ψεκασμού).

Είναι πράγματι χρήσιμο, εφόσον υπάρχει η δυνατότητα, για την εκτέλεση ΚΡΧ στο στόμα να είναι διαθέσιμα και τα δύο κρυογόνα.^{18,24,25}

Αυτή την διαπίστωση κάναμε και εμείς χρησιμο-

ποιώντας κατά περίπτωση την τεχνική spray, την τεχνική κρυοδίου και την τεχνική βαμβάκοφóρου στείλεου, δεδομένου ότι και τα δύο κρυογόνα διαθέτουν πλέον ανάλογο εξοπλισμό.³⁵

3. Κρυοχειρουργική με LN

Κατά περίπτωση, ανάλογα με τον εντοπισμό, το είδος της βλάβης και την έκταση είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν οι εξής τεχνικές:

1. Τεχνική βαμβάκοφóρου στείλεου
2. Τεχνική ψεκασμού (spray), [ανοιχτός ψεκασμός, ψεκασμός με κώνο]
3. Η εξ επαφής τεχνική (Κρυόδιον-Κρυομήλη -probe-)
4. Ενδοβλαβική^{12,25,27,29,30,59,63,64,65,68}

Ιδιαιτερότητες στοματικής κοιλότητας

Σημεία που πρέπει να τύχουν ιδιαίτερας προσοχής κατά την εκτέλεση ΚΡΧ με LN στη στοματική κοιλότητα, ώστε να εξασφαλίσουμε την απαιτούμενη μέγιστη σταθερότητα, ακρίβεια και ασφάλεια.^{31,35}

1. Ιδανική είναι η χρησιμοποίηση της ΚΡΧ με LN κυρίως στο πρόσθιο στόμα και τα χείλη.

Σε επιφανειακές, πολλαπλές, ανώμαλης επιφανειακής βλάβης π.χ. θήλωμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανοιχτός ψεκασμός.¹⁷

Γενικώς η τεχνική ανοιχτού ψεκασμού συνιστάται όταν η επιφανειακή ψύξη είναι το ζητούμενο ή όταν οι βλάβες είναι μεγάλες.⁴⁹

Στις οπίσθιες περιοχές του στόματος υπάρχει κίνδυνος τραύματος, έλκωσης από επαφή κρυοδίου ή υγροποίηση -κατάποση-υγρού αζώτου, κίνδυνος εξεσημασμένου οιδήματος και ως εκ τούτου δυσχέρεια αναπνευστική και κατάποσης.^{18,23}

2. Γενικώς για το στόμα, το κρυόδιο, δηλαδή η εξ επαφής τεχνική, θεωρείται καλύτερη, διότι είναι πιο εύκολος ο έλεγχος της τεχνικής.^{24,25,28}

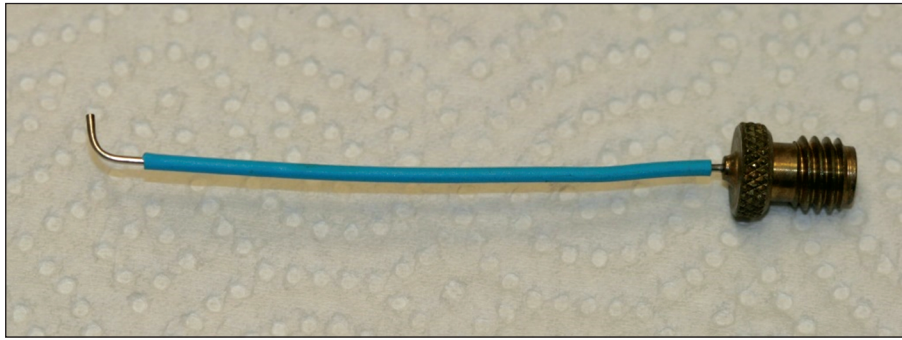
Βέβαια ο ΧΨ αυξάνεται - όμως είναι γνωστό ότι η χρήση πίεσης στο κρυόδιο επηρεάζει και τον συνιστώμενο ΧΨ (τον μειώνει).

Η τεχνική του κρυοδίου συνήθως συστήνεται για βλάβες εν τω βάθει³⁷, για βλάβες με υγρό περιεχόμενο. Συγκεκριμένα για περιγεγραμμένες- κυκλικές βλάβες, επίπεδες βλάβες, εν τω βάθει βλάβες, βλάβες που περιέχουν αίμα, υγρό π.χ. αιμαγγιώματα, βλεννώδεις κύστες διότι η πίεση απομακρύνει το υγρό και έχουμε αμεσότερη επίδραση του ψύχους στην προς θε-

ραπεία βλάβη. Η επίδραση του ψύχους σταματά, όταν εμφανισθεί η λευκή άλως γύρω από το κρυόδιο.^{23,24,37,47,55,69}

Ειδικά για βλεννογόνους τα επίπεδα και στρογγυλά κρυόδια θα ήταν προτιμπτά⁵³ ή ειδικά επί παραγγελία κρυόδια π.χ. για το οπίσθιο στόμα ή το έδαφος του στόματος.⁶⁴

3. Πρέπει να γίνεται πρόψυξη του κρυοδίου πρό της εφαρμογής επάνω στη βλάβη. Μετά την απόψυξη το κρυόδιο ξεκολλάει μόνο του. Δεν πρέπει να αφαιρείται απότομα, διότι υπάρχει κίνδυνος να αποκολληθεί ο βλεννογόνος.^{16,30,35,52}
4. Σε μικρές βλάβες στις οπίσθιες περιοχές είναι καλύτερα να χρησιμοποιείται κρυόδιο εφαρμόζον στο μέγεθος της βλάβης. Στις εκτεταμένες βλάβες πρέπει να εκτελούνται πολλαπλές εφαρμογές κρυοδίου αλληλοεπικαλυπτόμενες.¹⁸
5. Πρέπει να προστατεύεται ο υπόλοιπος υγιής στοματικός βλεννογόνος από την επαφή με το spray ή με το μη επεμβατικό μέρος του κρυοδίου¹⁶ με διάφορους τρόπους, π.χ. βαζελινούχο γάζα, ξύλινα γλωσσοπίεστρα. Προσοχή όχι απλή γάζα ή βαμβάκι, διότι με την επίδραση του LN μετατρέπονται τα ίδια σε κρυσφαίρα, με επακόλουθο ζημιά και όχι προστασία.³⁷ Εξαιτίας αυτού του «ατυχήματος» επινοήθηκε η τεχνική του αποχρωματισμού των ούλων για κοσμητικούς λόγους.⁶³
6. Τα στόμια των εκφορητικών πόρων των σιαλογόνων αδένων πρέπει να προστατεύονται (πόροι Warthon's & Stenone's)^{23,25} με διάφορους τρόπους π.χ. εμείς χρησιμοποιούμε υλικό αποτύπωσης δοντιών (κάτι παρόμοιο αναφέρεται για το δέρμα-στόκος συγκόλλησης – adhesive putty⁵⁵) ή ειδικά επί παραγγελία κρυόδια για το έδαφος του στόματος.⁶⁴
7. Όταν γίνεται ΚΡΧ κοντά σε δόντια, η πιθανότητα πόνου είναι αυξημένη. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να γίνει αναισθησία.⁷⁰
8. Επίσης τα δόντια, όπως και οι υπόλοιποι υγιείς ιστοί, πρέπει να προστατεύονται με βαζελινούχο γάζα.^{37,71}
9. Επειδή η περίσσεια σιάλου δεν βοηθάει την επίτευξη χαμηλών θερμοκρασιών και η ύπαρξη ατμών υγρού αζώτου (τεχνική ανοιχτού ψεκασιμού) δεν βοηθάει την ορατότητα, ενώ υπάρχει κίνδυνος να εισπνεύσει ο άρρωστος υγρό άζωτο, συστήνεται αναρρόφηση.^{16,52}
10. Στέγνωμα ήπιο με γάζα της πάσχουσας περιοχής του βλεννογόνου για την αφαίρεση της περίσσειας του σιάλου, ώστε ο ψεκασιμός με LN να δράσει άμεσα πάνω στη βλάβη.²⁴ Το ήπιο αυτό στέγνωμα πρέπει να γίνεται και με την τεχνική του κρυοδίου και με του βαμβάκοφόρου στειλεού, όταν εφαρμόζονται ενδοστοματικά, για να μην κολλήσουν στον υγρό βλεννογόνο.
11. Όταν γίνεται ΚΡΧ στις γωνίες του στόματος, πρέπει ο ΧΨ να μην είναι μεγάλος, διότι υπάρχει κίνδυνος στένωσης της γωνίας του στόματος.¹⁷
12. Στην κρυοχειρουργική θεραπεία βλαβών στο ερυθρό κράσπεδο του κάτω χείλους, πρέπει να προσέχουμε ώστε να μην πάει το LN στο υποκείμενο δέρμα, διότι υπάρχει κίνδυνος αποχρωματισμού και ουλής.⁶¹ Επίσης μεγάλη προσοχή στους ΧΨ (όχι βαθεία ψύξη) λόγω του κινδύνου αποχρωματισμού και των πιθανών δυσάρεστων αισθητικών προβλημάτων.^{17,38}
13. Σε ΚΡΧ του χείλους συνιστάται η χρησιμοποίηση τοπικής ανιβιοτικής αλοιφής για 10 ημέρες.¹²
14. Για καλοήθεις μικρές επιφανειακές βλάβες μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική του βαμβάκοφόρου στειλεού, που όμως παρά την απλότητα της χρειάζεται εμπειρία και «τέχνη».⁵⁵ Εμβαπτίζουμε τον βαμβάκοφόρο στειλεό 5 sec στο LN. Εφαρμόζοντας σχετική πίεση επιτυγχάνεται αύξηση βάθους ψύξης.⁶⁷ Εμπειρικά ψύχουμε έως ότου σχηματισθεί άλως γύρω από τον βαμβάκοφόρο στειλεό.³⁸ Μπορεί να χρειάζονται περισσότεροι του ενός κύκλοι ψύξης-απόψυξης. Συνήθως χρειάζονται περισσότερες συνεδρίες σε σχέση με την τεχνική spray ή το κρυόδιο.³⁸ Η χρήση βαμβάκοφόρου στειλεού σε ενδοστοματικές βλάβες προτείνεται σε εντοπίσεις δύσκολες στην χρησιμοποίηση τεχνικής spray η κρυοδίου.^{49,67} Βεβαίως να συντρέχουν και άλλοι λόγοι (π.χ. είδος βλάβης, μέγεθος). Γενική αρχή για μικρές επιφανειακές βλάβες, ιδίως στα χείλη μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε βαμβάκοφόρο στειλεό LN (η διεισδυτικότητα του φθάνει 2mm), με ΧΨ = 5-10 sec προλαμβάνοντας οίδημα και ίσως υποχρωμία.⁷²
15. Ακροφύσια C, D είναι συνήθως κατάλληλα. Η Εικόνα 1 δείχνει ακροφύσιο κυρτό κατάλληλο για το στόμα.



Εικόνα 1 – Ακροφύσιο ψεκασμού κατάλληλο για ενδοστοματική χρήση LN.

16. Στη βλεννώδη κύστη του κάτω χείλους συστήνεται να αδειάζεται το περιεχόμενο της κύστης και να εφαρμόζεται το κρυόδιο με σχετική πίεση, όταν εφαρμόζεται η εξ επαφής τεχνική. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίπεδο και σφαιρικό κρυόδιο.^{17,30,35,65} Σε παιδιά έχει περιγραφεί και η τεχνική του βαμβακοφόρου στείλεου.^{21,59}
17. Όσον αφορά τα αιμαγγειώματα, είναι καλύτερα να αντιμετωπίζονται με κρυοχειρουργική τα μικρά, διότι υπάρχει κίνδυνος οιδήματος.^{24,60}
18. Για μείωση ή πρόληψη οιδήματος (κυρίως οπίσθιο στόμα), έχει προταθεί η χρήση κορτικοστεροειδών, πριν και μετά για 3 μετεγχειρητικές μέρες. Ενδεικτικά αναφέρεται ενδομυϊκά βηταμεθαζόνη 1 ml 30 min πριν και κατόπιν 20 mg Oral prednisolone για 3 ημέρες. (Όμως παρατηρείται αύξηση του χρόνου επούλωσης για μία εβδομάδα).^{16,17,23,49,73}
19. Σχετικά με τον ΧΨ πρέπει να έχουμε υπόψιν τους ενδεικτικούς χρόνους από την βιβλιογραφία, αλλά πρέπει να προσαρμόζονται αναλόγως της περίπτωσης.
20. Όσον αφορά την αναισθησία δύναται να χρησιμοποιηθεί τοπικά αναισθητική κρέμα 10 min προ της επεμβάσεως.²⁵ Επιπλέον το ψύχος έχει το ίδιο αναισθητικό δράση και στις μικρού μεγέθους καλοήθεις βλάβες, τις περισσότερες φορές δεν χρειάζεται τοπικά ενέσιμο αναισθητικό.^{16,52}
21. Αιμορραγία: εξαιρετικά σπάνια αναφερόμενη επιπλοκή.⁴⁴
22. Γενικώς η κρυοβλάβη στο στόμα εξελίσσεται ως εξής: Μετά την ψύξη εμφανίζεται ερύθημα, το οποίο εξελίσσεται σε, διάβρωση. Ακολουθεί επαναθηλιοποίηση και κερατινοποίηση. Η όλη διαδικασία μπορεί να ολοκληρωθεί σε 2-4 εβδομάδες.⁵

4. Το N₂O ως κρυογόνο στην στοματική κοιλότητα

Το N₂O παρέχει την δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί σχεδόν σε όλη την στοματική κοιλότητα λόγω της καταλληλότητας των κρυοδίων, που διαθέτουν οι διάφορες συσκευές. Το κρυόδιο επαφής του N₂O ξεπαγώνει πολύ γρήγορα, μόλις σταματήσει η εφαρμογή της ψύξης, και αποκολλάται εύκολα από τους βλεννογόνους, χωρίς να τους σχίζει. Επίσης δεν χρειάζεται πρόψυξη, τουλάχιστον στις περισσότερες συσκευές, σε αντίθεση με το κρυόδιο του LN.²⁸

Ο ΧΨ με το κρυόδιο N₂O είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το κρυόδιο LN και σε σχέση με την τεχνική spray N₂O. Και βεβαίως η ασκούμενη πίεση επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Χρόνοι ψύξης για κρυόδιο N₂O αναφέρονται στη βιβλιογραφία κυρίως 20-30 sec.⁷⁶

Γενικώς η τεχνική του κρυοδίου και στα δύο κρυογόνα διέπεται από τις ίδιες αρχές.^{55,77}

Από την προσωπική μας εμπειρία, για καλοήθεις βλάβες βλεννογόνου στόματος, η χρήση N₂O είναι αποτελεσματική. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήσαμε την συσκευή της Εικόνας 2, η οποία διαθέτει επιπλέον του κρυοδίου επαφής (Εικόνα 3) και «κρυόδιο ψεκασμού» (Εικόνα 4).

Η ψύξη με το συγκεκριμένο «κρυόδιο ψεκασμού» είναι πολύ λεπτή, ακριβής και αποτελεσματική (διάμετρος 0,09 mm).

Από την εμπειρία μας πρέπει ο ΧΨ να είναι μικρός, διότι έχει δυνατότητα διεύθυνσης και γρήγορα και εν τω βάθει.

Στο εν λόγω «κρυόδιο ψεκασμού» μπορεί να ενσωματωθεί και βαμβακοφόρος στείλεός (μπατονέτα) (Εικόνα 5), ώστε μετατρέπεται σε μιας χρήσεως, κατά κάποιον τρόπο, κρυόδιο. Όμως η χρήση του διαφέρει από βαμβακοφόρο στείλεό LN και μπορεί να

Εικόνα 2 – Συσκευή N₂O.

χρησιμοποιηθεί και για μεγάλες βλάβες και εν τω βάθει βλάβες. Χρειάζεται προσοχή και στους ΧΨ και επειδή κολλάει στον βλεννογόνο.

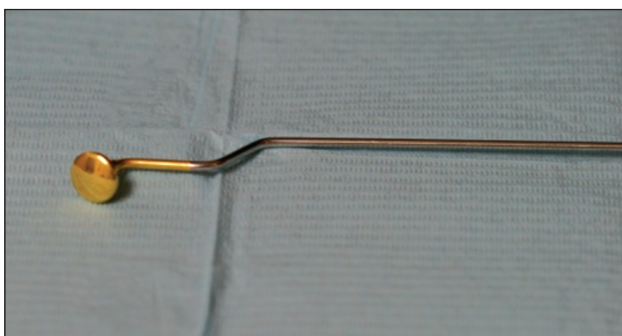
Με την τεχνική του ανοιχτού ψεκασμού για N₂O υπάρχει το πρόβλημα της δημιουργίας νιφάδων που διασπείρονται,^{12,78} για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούμε την τεχνική αυτή ρυθμίζοντας την συσκευή στην μικρότερη δυνατή πίεση και βέβαια η χρήση κώνων, που διαθέτει η συσκευή αυτή, μειώνει το πρόβλημα αυτό.

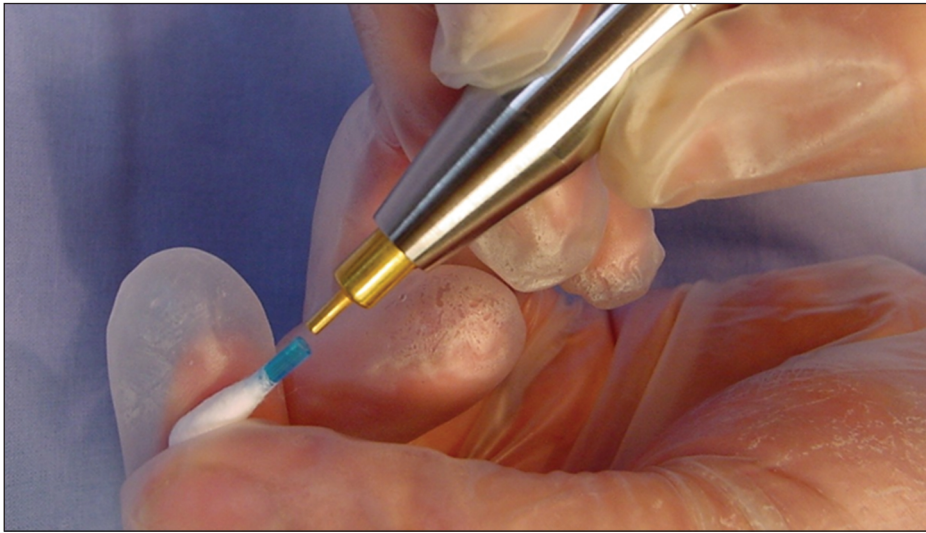
Το κρυόδιο επαφής (εκτός του επεμβαίνοντος τμήματος του) είναι κατασκευασμένο από ειδικό θερμομονωτικό υλικό, που δεν βλάπτει τον γύρω φυσιο-

λογικό ιστό, ενώ αυτό δεν συμβαίνει σε κρυόδιο LN, το οποίο μπορεί να βλάψει τους γύρω υγιείς ιστούς, και ως εκ τούτου χρειάζονται προστασία.

Ο επεμβαίνων πρέπει να είναι άριστος γνώστης της λειτουργίας της προς χρήση συσκευής του, διότι υπάρχουν τεχνικές παράμετροι που διαφέρουν στις διάφορες συσκευές, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην κλινική πράξη.

Το N₂O λόγω της μικρότερης κρυογόνου δράσης του σε σχέση με το LN έχει λιγότερες παρενέργειες όπως πόνο, διαταραχές μελάγχρωσης, ώστε η χρησιμοποίηση του κυρίως στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων να είναι προτιμυτέα.⁷⁹

Εικόνα 3 – Κρυόδιο N₂O.Εικόνα 4 – «Κρυόδιο ψεκασμού» N₂O.



Εικόνα 5 – Κρυόδιο ψεκασμού N₂O με βαμβάκοφόρο στυλεό (μπατονέτα).

Θεωρούμε ότι για καλοήθεις μικρού μεγέθους βλάβες βλεννογόνου στόματος η χρησιμοποίηση N₂O (κυρίως ψεκασμός) στο πρόσθιο στόμα είναι ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική, σε ΧΨ = 5-10 sec X 1-2 κύκλους (συνήθως) και αριθμό συνεδριών αναλόγως της βλάβης.³⁵

Οι ιδιαιτερότητες όμως της στοματικής κοιλότητας, και στο N₂O, πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν, όπως περιγράφονται ανωτέρω για το LN.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΡΧ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μπορεί να εμφανισθούν επιπλοκές μετά από εφαρμογή ΚΡΧ στο στόμα, κυρίως μετά από μη καλή εφαρμογή τεχνικής (Πίνακας 6).

ΣΧΟΛΙΑ

1. HPV Νόσος (Εικόνα 6Α,Β)

Χρησιμοποιείται κυρίως LN³⁸, αλλά μπορεί και N₂O.³⁵

Η τεχνική spray είναι κατάλληλη κυρίως για το πρόσθιο στόμα. Σύσταση για περιφερική άλω (1-3 mm).^{17,55}

Συνιστώμενος ΧΨ = 5 - 10sec x 2³⁵

Εντόπιση στο χείλος: Προσοχή στον χρόνο ψύξης –βάθος ψύξης– αριθμό κύκλων, καλύτερα υποθεραπεία και επανάληψη συνεδριών για το ενδεχόμενο

υποχρωματισμού, που μπορεί να είναι μόνιμος σε σκουρόχρωμα άτομα.⁵⁵

Για υπόλοιπες εντοπίσεις κατά περίπτωση π.χ. για μονήρη βλάβη χρησιμοποίηση ίσως άλλης μεθόδου π.χ. πλεκροτόμου, για πολλαπλές εντοπίσεις, ίσως συνδυασμός μεθόδων και τεχνικών, χρήση βαμβάκοφόρου στυλεού κ.α.

2. Ίνωμα (Εικόνα 7Α,Β,Γ,Δ)

Η ΚΡΧ δεν είναι η θεραπεία εκλογής για το ίνωμα. Προτείνεται σε ασθενείς με ειδικά προβλήματα, όπως άτομα με εύθραυστη υγεία, με βηματοδότη, υπό αντιπηκτική αγωγή, με μεταδοτικά νοσήματα. Αντιμετωπίζονται κυρίως τα μικρού μεγέθους με τεχνική spray– συνιστώμενος ΧΨ = 5-10 sec x 1-2³⁵

3. Βλεννώδης κύστη κάτω χείλους (Εικόνα 8Α,Β)

Αναλόγως τον ασθενή, το μέγεθος, το επιφανειακό ή όχι της βλάβης χρησιμοποιούνται και τα δύο κρυογόνα και κυρίως οι τεχνικές spray και κρυόδιο.³⁵ Συστήνεται να αδειάζεται το περιεχόμενο της κύστης και να εφαρμόζεται το κρυόδιο με σχετική πίεση, όταν εφαρμόζεται η εξ επαφής τεχνική.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίπεδο και σφαιρικό κρυόδιο.^{17,84} Εφαρμόζουμε έως να εμφανισθεί η άλως περιφερικά του κρυοδίου.⁵⁵ Συνιστώμενος ΧΨ=10-15 sec X 1-2 κύκλοι. Συνεδρίες κατά περίπτωση: συνήθως 1-2 (σε κάποιες περιπτώσεις και περισσότερες).

Πίνακας 6	Επιπλοκές μετά από εφαρμογή κρυοχειρουργικής στο στόμα
	Κατάποση υγροποιημένου αζώτου ⁷¹ (γενικώς μη χρησιμοποίηση της μεθόδου LN στο οπίσθιο στόμα –όχι τεχνική ψεκασμού–)
	Πρόκληση βλάβης σε άλλη περιοχή πέραν της παθολογικής, λόγω υγροποίησης του αζώτου ή από λαθεμένη επαφή κρυοδίου (προστασία π.χ. με βαζελινούχες γάζες, γλωσσοπίεστρα) ^{16,25,37,71}
	Πόνος δοντιών (συνιστάται προστασία με γάζες βαζελίνης· τοπική αναισθησία) ^{70,71}
	Σχίσσιμο βλεννογόνου λόγω βίαιης απόσπασης κρυοδίου LN κατά την διάρκεια της απόψυξης (πρόψυξη, αναμονή για απόψυξη, χρησιμοποίηση χλιαρού ύδατος) ^{30,52,80}
	Έντονος πόνος (τήρηση ΧΨ ⁵² , χρήση τοπικής αναισθησίας)
	Μεγάλο Οίδημα (εφαρμογή ορθής τεχνικής) ¹⁷ Σε μικρές επιφανειακές βλάβες ΧΨ με τεχνική spray 5-7 sec ⁸¹ , με τεχνική κρυοδίου LN όχι μεγάλη πίεση. Σε ανάγκη, χρησιμοποίηση κορτικοστεροειδών ⁷³
	Σιαλαδενίτις (απομόνωση πόρων σιαλογόνων αδένων) ^{23,25}
	Αποχρωματισμός δέρματος κάτω από το όριο του ερυθρού κρασπέδου λόγω υγροποίησης αζώτου ¹⁷
	Αποχρωματισμός ερυθρού κρασπέδου(ελάχιστος συνιστώμενος ΧΨ), όμως μπορεί να εμφανισθεί ακόμα και με μικρούς ΧΨ ⁸¹ (Γραπτή συναίνεση ασθενούς)
	Δημιουργία στένωσης – Συγχειλίες – (τήρηση ΧΨ ¹⁷)
	Εισολκή δερματοβλεννογονίου ορίου χειλέων (μόνιμη βλάβη) ³⁰
	Τρισμός (είναι καλύτερα να μη χρησιμοποιείται η ΚΡΧ στη περιοχή οπισθογομφίου τριγώνου ¹⁸)
Αιμορραγία.Εξαιρετικά σπάνια αναφερόμενη επιπλοκή, ίσως σε μεγάλο μεγέθους βλάβες, σε εν τω βάθει ψύξη (σε άτομα με διαταραχές αιμόστασης παρότι η ΚΡΧ είναι ένδειξη, μπορεί να έχουμε άμεση αιμορραγία. Η τεχνική μας να είναι άριστη (π.χ. όχι σχίσσιμο βλεννογόνου) ^{44,81,82,83Α}	
Ίωση έχει αναφερθεί σε ελάχιστες περιπτώσεις σε βλεννώδη κύστη και φλεβική λίμνη κάτω χείλους ⁴⁴	

Πίνακας 7	Ενδεικτικοί ΧΨ σε καλοήθεις βλάβες στόματος (μόνο σχετική σημασία - εξαρτώνται από παραμέτρους ψύξης - συνήθως αρχίζουμε με ελάχιστους 5-10 sec)	
	HPV Νόσος	5 - 10 sec
	Ίωμα	5 - 10sec
	Βλεννώδης κύστη	10 - 15 sec
	Πυογόνο κοκκίωμα	10 - 15 sec
	Φλεβική λίμνη	5 - 15 sec
	Θηλώδης υπερπλασία της υπερώας	5 - 10 sec
	Μελανές κηλίδες κάτω χείλους	3 - 5 sec
	Λεμφαγγείωμα	10 - 20 sec
	Αιμαγγείωμα	10 - 20 sec
	Οικογενής Μελανίζουσα Ακάνθωση	10 - 15 sec
	Κεντρική ραγάδα κάτω χείλους	5- 10 sec
	Αφαίρεση φυσιολογικής μελάγχρωσης ούλων	5 - 15 sec

Στα παιδιά την ΚΡΧ για βλεννώδη κύστη κάτω χείλους, θα την θεωρούσαμε θεραπεία εκλογής.

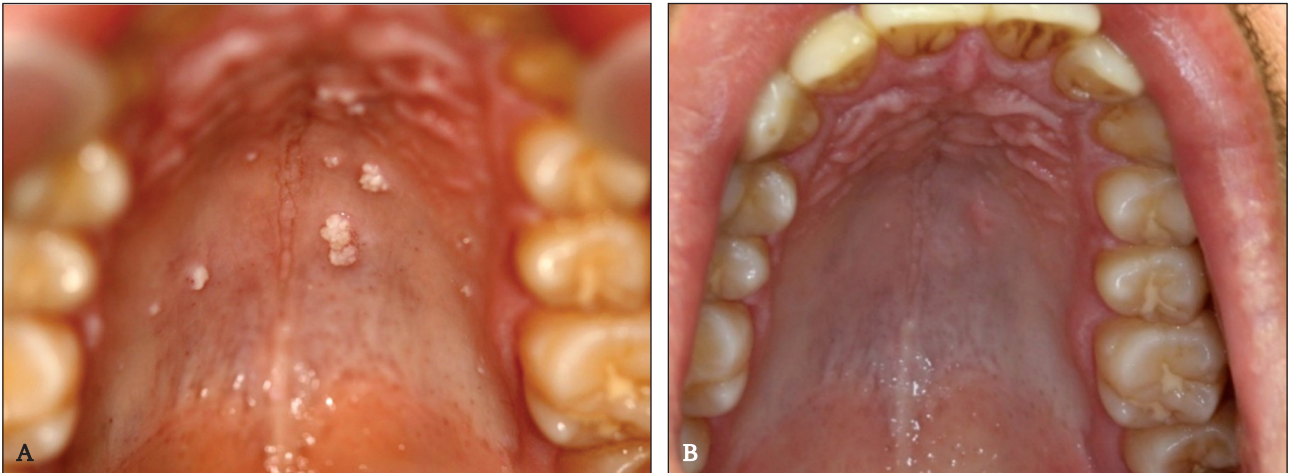
Σε μικρές, επιφανειακές βλεννώδεις κύστεις αναφέρεται το N₂O με τεχνική spray και ΧΨ = 5 sec X 2.³⁵

Σε παιδιά έχει περιγραφεί και η τεχνική του βαμβοφόρου στείλεου LN.^{21,59} Εφαρμόζοντας με σχετική πίεση επιτυγχάνεται αύξηση βάθους ψύξης συνιστώμενος ΧΨ στην συγκεκριμένη τεχνική 5-10 sec χρειάζονται αρκετοί κύκλοι ψύξης - απόψυξης.³⁸

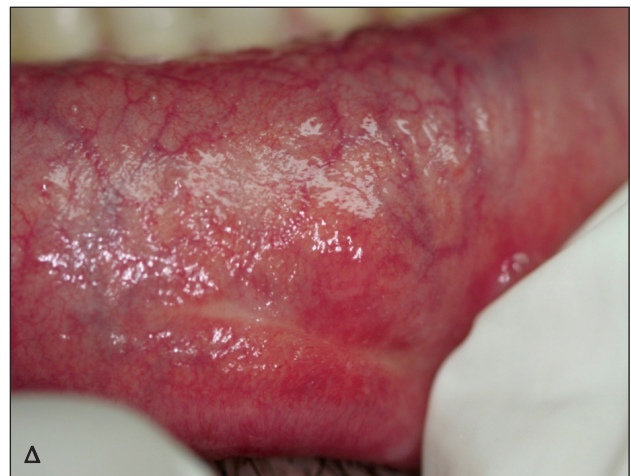
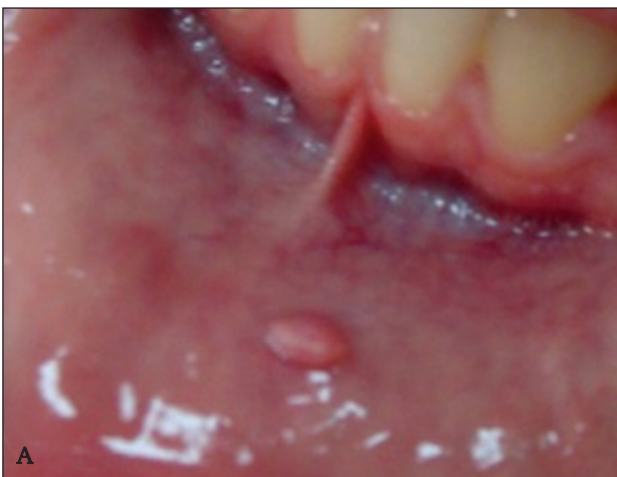
Τα ποσοστά θεραπείας βλεννώδους κύστης στόματος, που αναφέρουν οι διάφοροι κλινικοί, είναι υψηλά.

4. Πυογόνο κοκκίωμα

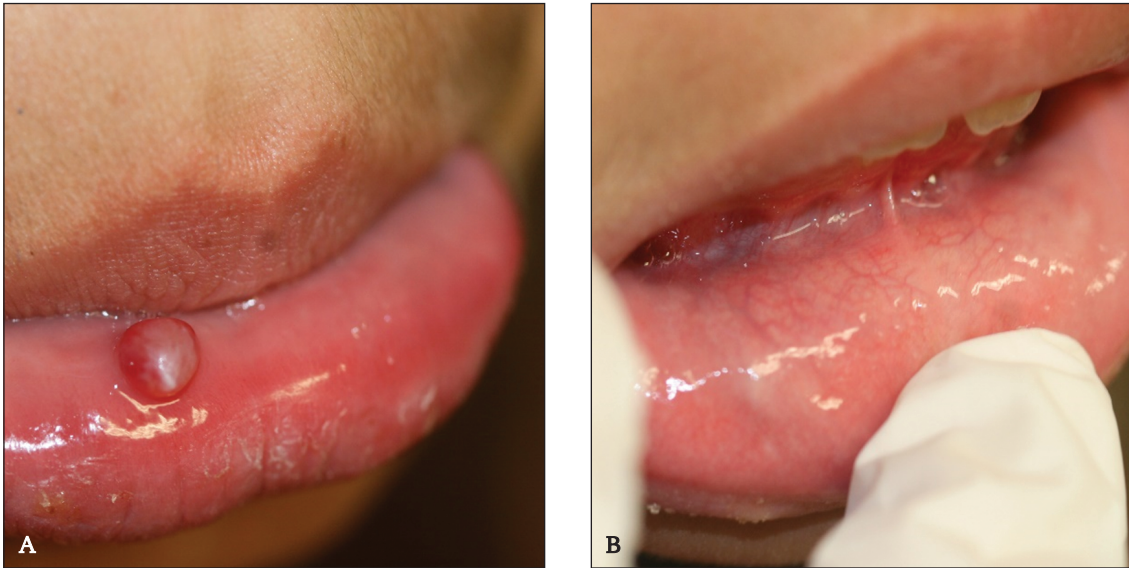
Για το πυογόνο κοκκίωμα του στόματος η θεραπεία πρώτης εκλογής είναι χειρουργική αφαίρεση και ιστοπαθολογική εξέταση. Εφ’ όσον η κλινική διάγνωση είναι σίγουρη και αποφασισθεί ΚΡΧ, ο συνιστώμενος ΧΨ είναι 10-15sec X 1-2.^{35,38}



Εικόνα 6 (Α, Β) – Κονδυλώματα. Ηλεκτροτόμος – N₂O: Βαμβακοφόρος στυλεός: 2x3 sec X 4 συνεδρίες.



Εικόνα 7 (Α, Β, Γ, Δ) – Ίνωμα. Ανοιχτός ψεκασμός LN: 2x5 sec X 1 συνεδρία.



Εικόνα 8 (A, B) – Βλεννώδης κύστη. Ανοιχτός ψεκασμός N₂O: 2x5 sec X 1 συνεδρία.

Στα χείλη και συγχειλίες λιγότερος.⁵⁵ Τεχνική κυρίως spray, κώνου.^{38,55}

5. Φλεβική λίμνη

Συνήθως ανευρίσκεται σε ηλικιωμένα άτομα στα χείλη.

Η KPX μπορεί να είναι θεραπεία εκλογής.

Στην βιβλιογραφία αναφέρεται κυρίως η τεχνική του LN με κρυόδιο (εφαρμόζοντας πίεση) και επιθυμητό όριο γύρω από την βλάβη 1-2 mm, με άριστα κοσμητικά αποτελέσματα, χωρίς αναισθησία με ΧΨ = 10-20 sec X 1-2^{30,36,49,80,85} ή ΧΨ = 5-15 sec X 1⁶¹ συνήθως σε μία συνεδρία.

Το κρυόδιο πρέπει να προψύχεται (για να μη κολλήσει στο χείλος) και η επιλογή του ΧΨ κυρίως εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης.⁶¹

Ενδιαφέρουσα αναφορά τεχνικής είναι από την Strumia με βαμβακοφόρο στειλεό LN και άσκηση πίεσης με ΧΨ = 5-10 sec και ένα κύκλο ψύξης-απόψυξης. Επανάληψη συνεδρίας σε 1 μήνα αν χρειαστεί. Δεν αναφέρεται αιμορραγία· αιμορραγική πομφόλυγα σε κάποιες περιπτώσεις.⁸⁶

Ενημέρωση του ασθενούς για οίδημα και πιθανόν διαταραχές μελάγχρωσης, εφόσον η KPX γίνεται στο χείλος είναι πιθανές για κάθε είδους τεχνική.^{81,82} Για τον ίδιο λόγο προσοχή όχι ψύξη στο υποκείμενο δέρμα.¹⁷

6. Αιμαγγείωμα (Εικόνα 9 Α,Β,Γ,Δ)

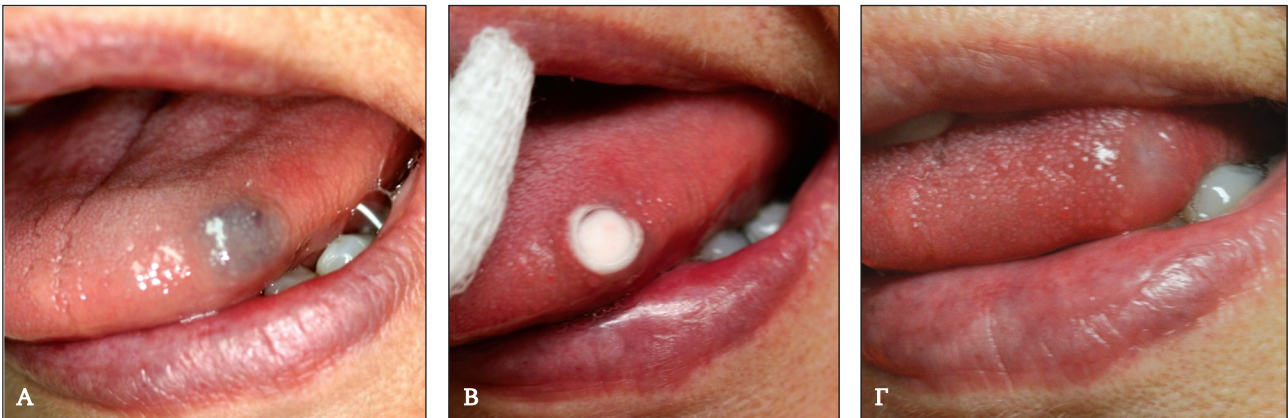
Στην κλινική εκτίμηση με αντικειμενοφόρο πλάκα λευκάζουν· και βεβαίως δεν πρέπει να σφύζουν. Κατά περίπτωση ίσως χρειάζεται διερεύνηση (μαγνητική αγγειογραφία).^{38,87,88} Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και LN και N₂O.^{20,88}

Η τεχνική του κρυοδίου LN με ΧΨ = 10-20 sec x2 είναι αποτελεσματική³⁵ με κρυόδιο και πίεση, έως να εμφανισθεί η άλως περιβλαβικά.²⁰

Στη βιβλιογραφία με κρυόδιο N₂O και ΧΨ = 20 sec x2⁷⁶ αναφέρονται καλά αποτελέσματα με αυξημένο όμως αριθμό κύκλων και συνεδριών.⁴⁴ Με την ίδια μέθοδο (κρυόδιο N₂O) και ΧΨ=40 sec x2⁸⁸ σε μία συνεδρία αναφέρεται επιτυχής αντιμετώπιση. Στη γλώσσα (κυρίως ραχιαία επιφάνεια) είναι πιο ανθεκτικά (ίσως αύξηση ΧΨ, κύκλων, και συνεδριών).⁴⁵

Στην κλινική πράξη υποχώρηση έως και 80-90% θεωρείται αποδεκτή.⁴⁵ Μπορεί να υποτροπιάσουν. Σε επίπεδο ιατρείου συνιστάται να αντιμετωπίζονται τα μικρού μεγέθους (κίνδυνος οιδήματος), όμως αναφέρονται στην βιβλιογραφία και μεγάλου μεγέθους⁸⁷ όπως και με πιθανή συμμετοχή διαφόρων ειδικών και συνδυασμό τεχνικών.³⁶

Μετεπεμβατική αιμορραγία (24 ώρες) έχει αναφερθεί σπανίως σε μεγάλο αιμαγγείωμα.⁴⁵ Στην καθημερινή κλινική η χρήση Laser ίσως έχει υποκατα-



Εικόνα 9 (Α, Β, Γ) – Αιμαγγείωμα. Κρυόδιο LN: 2x15 sec X 2 συνεδρίες.

σπίσει την ΚΡΧ – η οποία όμως δεν χρειάζεται δαπανηρό εξοπλισμό.⁴⁸

7. Μελανές κηλίδες κάτω χείλους

Πρέπει να προηγηθεί δερματοσκόπηση.

Ο συνιστώμενος ΧΨ = 3-5 sec X 1-2^{30,35,89} μικραίνει τον κίνδυνο υποχρωμίας, όμως μπορεί να συμβεί σε σκουρόχρωμα άτομα ακόμα και με μικρούς ΧΨ.⁸¹ Συνήθως αφορά νέα άτομα που επιδιώκουν το άριστο κοσμητικό αποτέλεσμα (γραπτή συναίνεση). Το Ν₂Ο θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή.⁷⁹

Η επιφανειακή τεχνική spray (ανοιχτού ψεκασμού) (όχι χρήση κώνου) και για τα δύο κρυογόνα ή ο βαμβακοφόρος στείλεός με LN είναι κατάλληλα.

Με κρυογόνο LN χρησιμοποιούμε ακροφύσια C,D,E.³⁸

8. Αφαίρεση φυσιολογικής μελάγχρωσης ούλων

Εφαρμόζεται για κοσμητικούς λόγους.

Αναφέρεται το Ν₂Ο με κρυόδιο και ΧΨ=10sec⁹⁰ και το LN με βαμβακοφόρο στείλεό και ΧΨ=20sec.⁶³ Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική αναφορά δεν αναφέρθηκε υποτροπή μέσα σε διάστημα 2 ετών.⁶³

Συστήνεται τοπική αναισθησία (gel ή ενέσιμο), διότι η διαδικασία είναι κοντά σε δόντια και είναι επώδυνη αρκετά.^{63,91} Οι αναφορές είναι λίγες (case report).

9. Οικογενής μελανίζουσα ακάνθωση

Παρατηρούνται μικρά θηλωματώδη οζίδια κυρίως στα χείλη, ούλα, γλώσσα, χρώματος φυσιολογικού. Οι

βλάβες είναι πολλές και η τεχνική spray LN είναι η αναφερόμενη. Ο Μίντζιας²⁹ έχει περιγράψει την τεχνική σε πατέρα και κόρη με πολύ καλό αποτέλεσμα. Χρειάζονται επανειλημμένες συνεδρίες και παρακολούθηση.

10. Κεντρική ραγάδα κάτω χείλους

Η αιτιολογία της βλάβης είναι ασαφής. Η υποτροπή σε κλασσικές θεραπείες (κυρίως τοπικά κορτικοστεροειδή, χειρουργική επέμβαση) είναι πρόβλημα στην κλινική πράξη. Η ΚΡΧ έχει χρησιμοποιηθεί και με LN -τεχνική spray- και με Ν₂Ο -τεχνική κρυοδίου-. Η βιβλιογραφία είναι πτωχή, παρά ταύτα αναφέρεται καλή ανταπόκριση στην κρυοχειρουργική εφαρμογή.^{60,62}

Ας σημειωθεί ότι σε συγκριτικές μελέτες σε πειραματόζωα επιδράσεως κρυοχειρουργικής, διαθερμοπηξίας και χειρουργικής με νυστέρι η επούλωση του τραύματος με κρυοχειρουργική ήταν αργότερη, αλλά η ουλή μικρότερη.^{5,74} Δεν υπάρχουν μεγάλες κλινικές μελέτες για το στόμα, που να συγκρίνουν την κρυοχειρουργική με την κλασσική χειρουργική ή άλλες μεθόδους ή τις τεχνικές μεταξύ τους ή την επιλογή κρυογόνων.⁴²

Οι σειρές και οι αναφορές είναι των διαφόρων κλινικών ή και ερευνητών,⁴⁹ ώστε δεν είναι δυνατόν να διατυπωθούν σαφείς οδηγίες (Guidelines), για τις τεχνικές παραμέτρους των κρυοχειρουργικών εφαρμογών στο στόμα.

Τα ποσοστά θεραπείας των διαφόρων νοσημάτων του στόματος, που θεραπεύθηκαν με ΚΡΧ, από τις βιβλιογραφικές αναφορές είναι υψηλά.^{18,44,45}

Ανθεκτικές βλάβες (στις οποίες χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός συνεδριών) ή/και υποτροπές ανα-

φέρονται κυρίως σε αιμαγγειώματα εν τω βάθει (συνήθως στην ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας) και μεγάλης διάρκειας βλεννώδεις κύστεις⁴⁶ και βέβαια πάντα η εκτίμηση του επεμβαίνοντος σχετικά με τις παραμέτρους της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπεία, όσο έμπειρος και αν είναι ο κλινικός γιατρός.⁷⁵

ΟΔΗΓΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Πρέπει οπωσδήποτε να δίνονται γραπτές οδηγίες μετά την κρυοχειρουργική επέμβαση για να κατανοούν οι ασθενείς και να τις εφαρμόζουν σωστά.

Το φυλλάδιο με τις οδηγίες περιλαμβάνει τα εξής:

Αγαπητέ κύριε/α, η κλινική η /και ιστολογική εικόνα έδειξε ότι πάσχετε από

Η κρυοχειρουργική θεραπεία που υποβληθήκατε χρησιμοποιεί το υγρό άζωτο ή πρωτοξείδιο του αζώτου(αναλόγως), το οποίο ψύχει το βλεννογόνο του στόματος σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες για να καταστραφεί η βλάβη.

Οι οδηγίες που ακολουθούν, θα σας βοηθήσουν να αντιμετωπίσετε τυχόν προβλήματα, που μπορεί να παρουσιασθούν.

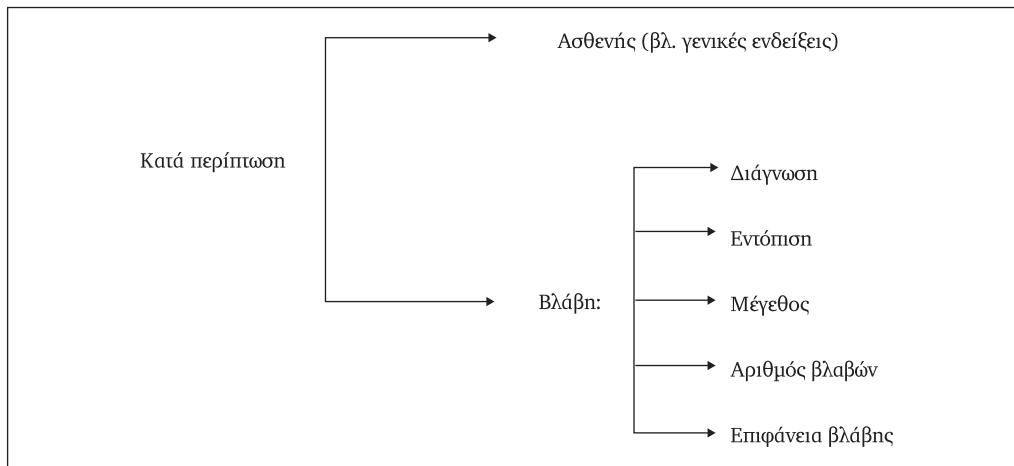
- Εάν παρουσιασθεί πόνος, θα πάρετε ένα κοινό αναλγητικό.
- Τις δυο πρώτες ημέρες καλό είναι να λαμβάνετε κρύα και μαλακιά τροφή.
- Εάν η βλάβη είναι στα ούλα, δεν θα πρέπει να πλένετε τα δόντια σας για μία εβδομάδα.
- Εάν η βλάβη είναι στο χείλος, θα χρησιμοποιείτε την αντιβιοτική αλοιφή που σας συνταγογραφούμε, για 7-10 ημέρες.
- Θα χρησιμοποιείτε το διάλυμα που σας έχει συνταγογραφηθεί, για 2 εβδομάδες.
- Εάν υπάρξει αιμορραγία, θα πιέσετε με γάζα εμποτισμένη με το οξυγονούχο διάλυμα που σας έχει συνταγογραφηθεί.
- Εάν υπάρχει μεγάλο οίδημα (πρήξιμο), να επικοινωνήσετε με τον θεράποντα γιατρό.
- Όχι κάπνισμα.
- Ενδέχεται να χρειασθεί να επανέλθετε αρκετές φορές για την θεραπεία της βλάβης.
- Επανεξέταση σε

(Τροποποιηθέν από^{12,18,25,30,35})

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

1. Η ΚΡΧ είναι μία καλά κατευθυνόμενη, ελεγχόμενη καταστροφή νοσούντων ιστών, με ευκολία χειρισμών, σταθερότητα, ασφάλεια, ακρίβεια. Είναι παλαιά μέθοδος αποτελεσματική, που μπορεί να συνεισφέρει το «λιθαράκι» της στη θεραπευτική των νοσημάτων του βλεννογόνου του στόματος.
2. Στο στόμα παρουσιάζει πλεονεκτήματα, που προέρχονται από την υγρασία και τα μαλακά ανατομικά μέρη, που ευνοούν την ικανότητα

- του κρυογόνου να προκαλεί ελεγχόμενη νέκρωση, άσπρη φλεγμονή, αιμόσταση, αναισθησία.
3. Η βάση για ασφαλή και σωστή ΚΡΧ στο στόμα είναι η σωστή διάγνωση, η σωστή επιλογή των ασθενών, οι ενδείξεις των βλαβών, σέ συνδυασμό με την κατάλληλη τεχνική.
4. Για καλοήθεις βλάβες, ο συνήθως χρησιμοποιούμενος ΧΨ είναι 5-10 sec.
5. Οι κυρίως αναφερόμενες τεχνικές είναι του κρυοδίου και του βαμβακοφόρου στυλεού.
6. Η συχνότερη επιπλοκή που μπορεί να προκύ-



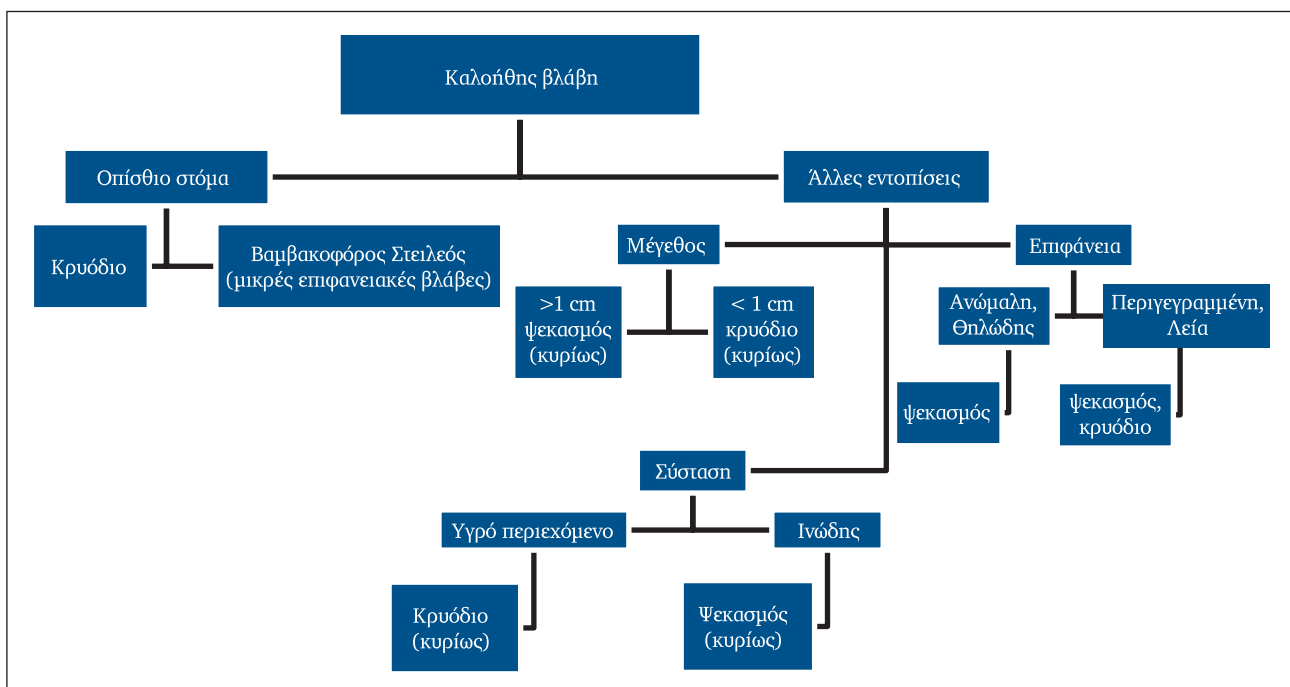
Σχήμα 1 – Επιλογή των ασθενών για ΚΡΧ στοματικών βλαβών.

ψει από τις ανωτέρω τεχνικές είναι το σχίσσιμο του βλεννογόνου, που μπορεί να αποφευχθεί προψύχοντας το κρυόδιο, αναμένοντας για απόψυξη και χρησιμοποιώντας χλιαρό ύδωρ, αν χρειάζεται να διακόψουμε την ψύξη.

7. Σε εφαρμογές στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων η συχνότερη επιπλοκή που μπορεί να συμβεί είναι η υποχρωμία και για τον λόγο αυτό συστήνεται ελάχιστος ΧΨ.
8. Σε βλεννώδη κύστη, αιμαγγείωμα, φλεβική λί-

μνη, η πλέον συνιστώμενη τεχνική είναι του κρυοδίου.

9. Σε χρησιμοποίηση συσκευής N_2O , ο επεμβαίνων πρέπει να γνωρίζει καλά την λειτουργία της.
10. Να έχουμε υπόψιν ότι η ΚΡΧ στο στόμα δεν είναι «πανάκεια» και η απόφαση για χρησιμοποίηση της πρέπει να γίνεται κατά περίπτωση, σύμφωνα με το Σχήμα 1 και έχοντας υπόψιν τον Αλγόριθμο 1, προσαρμόζοντας καταλλήλως (Where, When, How).



Αλγόριθμος 1 – ΚΡΧ καλοήθων βλαβών στόματος.^{18,49,92}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zacarian S. Histopathology of skin cancer following cryosurgery. *Int Surg* 1970; 54 (4): 255-263.
2. Whittaker D. Cryosurgery of the oral mucosa: A study of the mechanisms of tissue damage. *The Dental practitioner* 1972; 12: 445-451.
3. Whittaker D. Ultrastructural changes in the microvasculature following cryosurgery of oral mucosa. *Journal of periodontal research* 1975; 10 (3): 148-157.
4. Natiella JR, et al. Tissue response to cryosurgery of oral cavity in rhesus monkeys. *Arch Pathol* 1974; 98: 183-188.
5. Πατρικίου Α. Η Επίδραση της Κρυοχειρουργικής στο Γενεϊακό Νεύρο. Πειραματική μελέτη σε σκύλους με πλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αθήνα, 1977.
6. Arlington H. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases. *Calif Med* 1950; 72: 153-155.
7. Zacarian SA. Cryosurgery of Skin Cancer. Charles Thomas Publishers, Springfield Illinois, 1969.
8. Odrich RB, Kelman CD. Cryotherapy, a new and experimental approach to the treatment of periodontal diseases. *Periodontics* 1967; 5: 313-317.
9. Henderson R. Cryosurgical treatment of haemangiomas. *Arch Otol* 1971; 93: 511.
10. Gage A, et al. Cryotherapy for cancer of the lip and oral cavity. *Cancer* 1965; 18: 1646-1651.
11. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of premalignant leukoplakia of the lower lip. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9 (3): 235-7.
12. Torre D, Lubritz R, Kuflik E. Practical Cutaneous Cryosurgery. Appleton and Lange, California, 1988, pp29,72,81.
13. Castro-Ron G. Cryosurgery of angiomas and birth defects. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 243-246.
14. Castro-Ron G. Generalidades en criobiología: criocirugía en lesiones benignas y premalignas. In: Perez EH (eds) *Cirurgia Dermatologica Practica UCA Ediciones*, San Salvador, 1992, pp. 137-148.
15. Dawber R, Colver G, Jackson A. Cutaneous cryosurgery principals and clinical practice. 1st ed. London, Martin Dunitz, 1992, pp73,128.
16. Graham FG. Cryosurgery. *Clin Plast Surg* 1993; 20: 131-147.
17. Kuflik E. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 925-944.
18. Gage A. Cryosurgery: Mechanism and Applications. International Institute of Refrigeration, Paris, 1995, pp 95-104.
19. Tanaka S. Cryosurgical treatment of pre-cancerous disorders of the skin and oral cavity. *Skin Cancer* 1995; 10: 36-42.
20. Turjansky E, Stolar F. Lesiones de piel y Mucosas. *Técnicas terapéuticas*. EDAMA ediciones, Buenos Aires, 1995, pp55, 95, 103, 121-134.
21. Marcushamer M, King D, Ruano N. Cryosurgery in the management of mucoceles in children. *Pediatr Dentistry* 1997; 19 (4): 292-293.
22. Dufresne RG Jr, Curlin MU. Actinic cheilitis. A treatment review. *Dermatol Surg* 1997; 23 (1): 15-21.
23. Ishida C, Ramos-Silva M. Cryosurgery in oral lesions. *International Journal of Dermatology* 1998; 37: 283-285.
24. Sailer H, Pajarolo G. Oral Surgery for general the Dentist. Stuttgart-New York, Thieme 1999, pp 29,276-277.
25. Scala M, et al. Cryosurgery in otorhinolaryngology. In: Korpan N. (ed). *Basics of cryosurgery*. Springer-Verlag Wien New York, 2001, pp. 285-288.
26. Korpan N. Atlas of Cryosurgery. Springer-Verlag Wien New York 2001, pp 476-488.
27. Zouboulis C Ch. Cryosurgery in Dermatology. *European Journal of Dermatol* 1998; 84: 66-74.
28. Μπασσούκας Ι, Δριμούρα Γ, Hundeiker Μ. Η θέση της Κρυοχειρουργικής στη Δερματολογία. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφρ.* 2000; 11: 178-191.
29. Μίντζιας Π. Η Κρυοχειρουργική στη Δερματολογία. Καλαμάτα, Δημόπουλος, 2004, σελ. 77, 79, 132-133.
30. Παναγιωτόπουλος Α. Κρυοχειρουργική Θεραπεία Δερματικών Παθήσεων. Αθήνα, Καυκάς, 2004, σελ. 33, 57, 59-60, 75, 91-92
31. Λούμου-Παναγιωτοπούλου Π. Θεραπευτικές αρχές Κρυοχειρουργικής στα Νοσήματα του Στόματος. *Infoderma* 2008, Τεύχος 78.
32. Narula Ravi and Malik Bhavna. Role of cryosurgery in the management of benign and premalignant lesions of the maxillofacial region. *Ind J of Dental Sc* 2012; 4: 63-66.
33. Bozkaya et al. Simple and effective cryosurgical treatment of various oral lesions. *European Journal of Inflammation* 2014; 12 (2): 287-295.
34. Rezende KM, et al. Cryosurgery as an Effective Alternative for Treatment of Oral Lesions in Children. *Brazilian Dental Journal* 2014; 25 (4): 352-356.
35. Loumou P, Georgakopoulou E. Cryosurgery for Benign Oral Lesions. In: Pasquali P. (eds) *Cryosurgery: A Practical Manual*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2015, pp. 121-128.
36. Pasquali P, Gutierrez M. Cryosurgery for Vascular Lesions. In: Pasquali P. (eds) *Cryosurgery: A Practical Manual*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2015, pp.143-156.
37. Roja C. Oral Mucous Membrane Cryosurgery. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 283-293.
38. Silva et al. Cheilitis and Miscellaneous Benign Lip Lesions. In: W. Abramovits et al. (eds.). *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 339-347.
39. W. Abramovits. The history of Dermatologic cryosurgery. *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 3-6.
40. Kumar et al. Cryosurgery for the Treatment of Oral Leukoplakia: Satisfying or Not? *Indian J Dent Sci.* 2016; 9: 256-60.
41. Murugadoss et al. Advent and implications of cryosurgery in maxillofacial mucosal lesions. <http://www.srmjrds>, 2016.
42. Nogueira et al. Cryosurgery as an Option for the Treatment of Vascular Lesions of the Oral Cavity Case Reports

- in Otolaryngology. 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/8529016>.
43. Asrani et al. Cryosurgery: A simple tool to address oral lesions. *Contemp Clin Dent*. 2018; S17-22.
 44. Farah CS, et al. Nitrous oxide cryotherapy for the management of benign lesions of the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 2019; 48 (7): 611-618.
 45. King S. Ariyaratnam. Cryosurgery for oral soft tissue lesions: a literature review and clinical applications. *Oral Surgery* 2019; 12: 298-308.
 46. Elzbieta_Dachow-Silviec. Chapter 7. *Clinics In Dermatology* 1990; 8 (1) pp. 63.
 47. Kuflik E, Gage A. Cryosurgical treatment for skin cancer. *New York, Igaku-Shorin*, 1990, pp. 29-30.
 48. Graham G. Tuchayi S. Patient Selection and Related Contraindications. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London Springer Verlag, 2016, pp. 151-155.
 49. Graham, Detlefs, Garrett, Kuflik, Lubritz. Guidelines of care for cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 648-53.
 50. Sharma V, Khandpur S. Guidelines for Cryosurgery. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2009; (Suppl 2): 90-100.
 51. Gage A, Carnava J, Graham G. A comparison of instruments. Methods of monitoring freezing in cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9: 209-214.
 52. Ragot I. Cryotherapie, le point sur ses indications en stomatologie. *Actuelle Odonto-Stomatologiques* 1984; 164: 251-26354.
 53. Patel A, Graham G. Lesion Selection and Related Contraindications In: W. Abramovits et al. (eds) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 157-161.
 54. Παναγιωτόπουλος Α, Ατζάρα Μ. Θεραπεία νόσων του δέρματος με υγρό άζωτο. *Ιατρικό Βήμα* 2005; 16-23.
 55. Dawber R. The use of cryosurgery in Dermatology. In: Korpan N. (eds). *Atlas of cryosurgery*. Springer-Verlag Wien New York, 2001, pp. 47-62.
 56. Farah CS, Savage NW. Cryotherapy for treatment of oral lesions. *Aust Dent J* 2005; 51 (1):2-5.
 57. Abbasi F et al. Cryosurgical treatment of exophytic lesions of oral mucosa. *Research Journal of Biological Sciences* 2008; 899-900.
 58. Gonglof R. Treatment of intraoral hemangiomas with nitrous oxide cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56:(1):20-24.
 59. Toida M, Ishimaru J, Hobo N. A simple cryosurgical method for treatment of oral mucous cysts. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1993; 22: 353-355.
 60. Scully C, et al. *Dermatology of the lips*. Oxford, Isis Medical Media, 2000, pp. 120, 145, 166.
 61. Suhonen R, Kuflik EG. Venous lakes treated by liquid nitrogen cryosurgery. *Br J Dermatol* 1997; 137 (6): 1018-9.
 62. Ball G, Barnard D. The Treatment of Chronic lip fissures with cryotherapy. *Br Dent J* 1974; 157: 64.
 63. Chin-Jyh Yeh. Cryosurgical treatment of melanin-pigmented gingiva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 1998; 86 (6): 660-66.
 64. Pasquali P. *Cryosurgery A Practical Manual*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2015, pp. 59, 208-210.
 65. Graham G, Tuchay S. Therapeutic Principles and Techniques. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 147-149.
 66. Graham G. Spray. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 173-177.
 67. Silva M, Ishida C, Silva S. Leukoplakia. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 713-717.
 68. Weshahy AH. Intralesional Cryosurgery A New Technique Using Cryoneedle. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993; 19: 123-126.
 69. Χαοάμν Β, Πετρίδης ΑΠ. Ο ρόλος της κρυοχειρουργικής στη θεραπεία των καλοήθων παθήσεων του δέρματος. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφρ*. 2001; 12: 19-28.
 70. Gonnalves J: Segmental cryosurgery of Zacarian and fractional cryosurgery for skin cancer. In: Korpan N. (ed). *Atlas of cryosurgery*. Springer-Verlag Wien New York 2001, pp. 63.
 71. Miller D. Cryosurgery for the treatment of neoplasms of the oral cavity. *Otolaryngology Clinics of North America* 1972; 377-388.
 72. Strumia R. Cotton Tipped Application. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 179-181.
 73. Kufflik E, Webb W. Effects of Systemic Corticosteroids on Post-Cryosurgical Edema and Other Manifestations of the Inflammatory Response. *J Derm Surg Oncology* 1985; 11: 464-46.
 74. Poswillo D.(a,b,) Σε: Πατρικίου Α. Η Επίδραση της Κρυοχειρουργικής στο Γενεϊακό Νεύρο. Πειραματική Μελέτη σε Σκύλους με Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αθήνα, 1977, σελ. 40-42.
 75. Graham G et al. Chronic Complications. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 231-234.
 76. Farah CS, Savage NW. Cryotherapy for treatment of oral lesions. *Australian Dental Journal* 2006; 51: (1) 2-5.
 77. Abramovits W. Dispensing Units (Carbon Dioxide, Nitrous Oxide, etc.). In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 89-94.
 78. Graham G, Tuchayi S. Method and Equipment Selection. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 163-167.
 79. Neumann L. Lentigo and Solar Lentigin In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 491-501.
 80. Pasquali P. Basic Equipment for Cryosurgery. In: Pasquali P. *Cryosurgery A Practical Manual* Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2015, pp. 49-63.
 81. Scott C, Lubritz R, Graham G. Prevention and Management of Complications. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 235-240.

82. Graham G, Scott C, Lubritz R. Acute Complications In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 225-229.
83. Scott C, Lubritz R, Graham G. Adverse Events. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 221-224.
84. Torre D, Lumbritz R, Kuflik E. *Pratique de la cryochirurgie cutanée*. Paris, Arnette, 1990, pp. 63, 65, 75.
85. Welsh O et al. Aesthetic/Cosmetic Cryosurgery. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 269-276.
86. Strumia R. Venous Lakes. In: W. Abramovits et al. (eds.) *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London, Springer Verlag, 2016, pp. 619-620.
87. Hartmann P,K et al. Cryosurgical removal of a large oral hemangioma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58 (3): 280-2.
88. Tal H. Cryosurgical treatment of hemangiomas of the lip *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1992; 73 (6): 650-654.
89. Blanco M, Panagiotopoulos A, Pasquali P. Cryosurgery for common benign lesions. In: Pasquali P.(eds): *Cryosurgery: A Practical Manual*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2015, pp. 93-106.
90. Tal H, et al. Cryosurgical depigmentation of the gingiva. *J Clin Periodontol* 1997; 14: 614-617.
91. Patil KP, et al. Gingival depigmentation: A split mouth comparative study between scalpel and cryosurgery. *Contemp Clin Dent* 2015; 6 (Suppl 1): S97–S101.
92. Gongloff R, Gage A. A cryosurgical treatment of oral lesions: report of cases. *JADA* 1983; 106: 47-51.

Παιδιατρική Δερματολογία

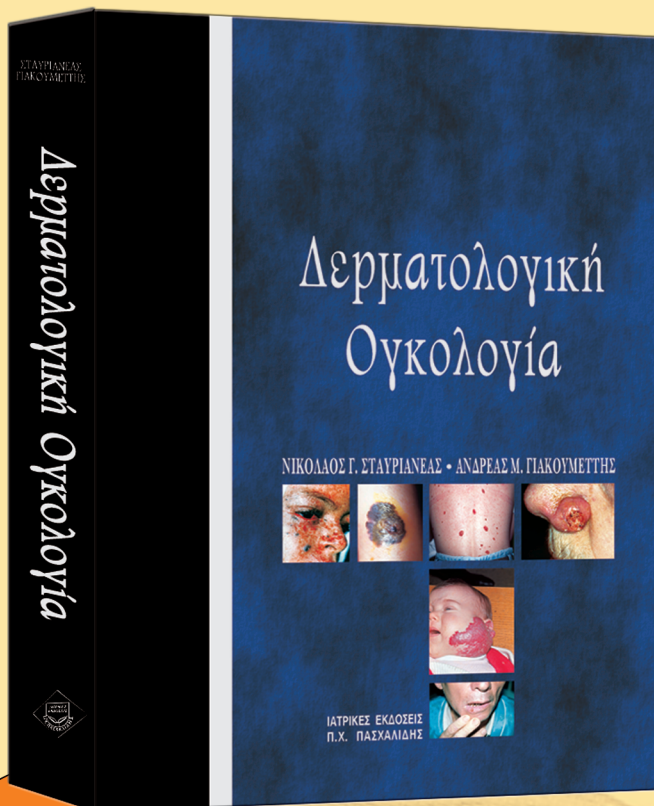
Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρούσος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΧΟΡΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΟΣΗΣ • ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΕΞ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ • ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ • ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΙΣΤΟΥ • ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΚΤΥΟΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ • ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΡΙΚΕΤΖΙΑ • ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΥΔΑΤΟΣ • ΔΗΓΜΑΤΑ ΕΝΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ



€80



€100

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΓΙΑΚΟΥΜΕΤΤΗΣ

Δερματολογική Ογκολογία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξάρθματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοστοχία στη Διάγνωση των Ογκών Δέρματος • Ογκοί του Ιού HPV • Καλοήθεις Ογκοί Επιδερμίδας • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοσκόπωμα • Ογκοί εξ Εναποθέσεων - Ξανθελόματα • Παλκεντρική Διχτυοϊσοκυττάρωση • Νευροϊνωμάτωση • Τενοτοελιπτιδές, Υμενικές Κύστεις, Ορογόνο Ψύλλοκο, Γάγγλια, Οζίδια/Τόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Καρσίσι • Κυτταροκίνες και Αιζητικοί Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφουπεπλάστικων Εξογκωμάτων Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφωματοειδής Βλατίωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγοειδής Μυκτιάση • Λαγκεργονιάσεις • Ογκοί των Εξαρτημάτων Δέρματος • Μελαγχρωματικό Ξηρόδερμα • Αιμαγγείωματα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Τα Παλμικά Laser της Επιδερμικής Φωτοθεραπείας στη Θεραπεία Αγγειακών και Μελαγχρωματικών Ογκών Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO₂ και ND: YAG Laser • Προ-

φύλαξεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δινητικά Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομωσπίδα-Πολυμωσπίδα: Ό,τι Νεότερο • Βιοψία Ογκών Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδας • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τραχήτου της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασιών των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μύτης - Καρκίνου του Έξω Οτός - Καρκίνου του Χειλούς • Ο Καρκίνος της Παιρείας και του Τραχήλου • Ογκοί και Ογκομόρφοι Σχηματισμοί των Μαλακών Μορίων των Άνω Άκρων • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενων - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεος • Ρινόφυμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γυναικείο Μελαγχρωματικό Σπίλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφοδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χώρας • Μασηγαλίας Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονηπροβουβονική Λεμφαδενεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοϊνομύων, των Προσγόντων Δερματοϊνοσαρκομάτων και των Σαρκομάτων των Μαλακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

βιβλιοπωλείο ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Βιβλιοπωλείο Επιστημών
Τετραπόλεως 14 Αμπελόκηποι, Τ.Κ. 115 27
Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012,
Fax.: 210 7759 141
e-mail: info@inbooks.gr
site: www.inbooks.gr

Παθοφυσιολογία κρυοχειρουργικής βλάβης

Πολυχρονάκη Ε. | Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα

Περίληψη

Η κρυοχειρουργική είναι η θεραπευτική μέθοδος που χρησιμοποιεί κρυογόνους παράγοντες για την αντιμετώπιση ποικίλων δερματικών και άλλων παθήσεων μέσω ελεγχόμενης εφαρμογής του ψύχους. Βασίζεται στην επιστήμη της κρυοβιολογίας που μελετά την επίδραση και τα αποτελέσματα των χαμηλών θερμοκρασιών στα βιολογικά συστήματα.

Cryosurgery: Mechanisms of Action

Polichronaki E.

Summary

Cryobiology studies the biological changes that occur during and after cryosurgery. Intracellular ice formation, which is essential for optimal tissue damage, is a result of homogeneous nucleation that can be achieved at rapid cooling rates utilising liquid nitrogen cryosurgical unit. Diverse types of tissue have different sensitivity to cryosurgery both in terms of volume of cryogenic lesion and capacity of tissue regeneration.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑ • Κρυοβιολογία, κρυοχειρουργική, εξωκυττάριος πάγος, ενδοκυττάριος πάγος, πλαγίως επεκτεινόμενη ψύξη

KEY WORDS • Cryobiology, cryosurgery, extracellular ice, intracellular ice, lateral spread of freezing, LSF

I. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η κρυοβιολογία είναι ο κλάδος της βιολογίας που μελετά τις μεθόδους εφαρμογής και τις επιπτώσεις των χαμηλών θερμοκρασιών στα κύτταρα και τους ιστούς. Η επίδραση της ψύξης στα βιολογικά συστήματα προκαλεί υποθερμία, το αποτέλεσμα της οποίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (ταχύτητα και διάρκεια ψύξης, είδος, μέγεθος και ελάχιστη θερμοκρασία ψυχθέντος ιστού).⁵

Εάν η ψύξη δεν είναι παρατεταμένη, το σύστημα επανέρχεται σε λειτουργικότητα όταν η θερμοκρασία φθάσει στο κανονικό της επίπεδο. Αντίθετα σε παρατεταμένη ψύξη εάν η θερμοκρασία φθάσει σημαντικά

κάτω από το μηδέν προκαλούνται μη αναστρέψιμες μεταβολές στα βιολογικά συστήματα βασικό συστατικό των οποίων είναι το νερό.³

Στον ανθρώπινο οργανισμό το νερό βρίσκεται ελεύθερο ως διαλύτης στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο ή συνδεδεμένο ως δομικό συστατικό πρωτεϊνών και άλλων βιολογικών δομών όπως οι κυτταρικές μεμβράνες.

Η σύσταση του εξωκυττάριου υγρού είναι σχεδόν ομοιογενής και περιέχει ιόντα νατρίου και χλωρίου, ενώ το ενδοκυττάριο υγρό διαφέρει από ιστό σε ιστό και περιέχει ιόντα καλίου και μαγνησίου όπως και πολυσθενή ανιόντα φωσφορικών και πρωτεϊνών.

Ο διαλύτης (νερό) μετακινείται από περιβάλλον

με υψηλότερο χημικό δυναμικό σε περιβάλλον με χαμηλότερο χημικό δυναμικό. Το χημικό δυναμικό του διαλύτη είναι ανάλογο με την ωσμωτικότητα του διαλύματος.

Η ωσμωτική ισορροπία οφείλεται στο γεγονός ότι οι κυτταρικές μεμβράνες που διαχωρίζουν τα κύτταρα από τον εξωκυττάριο χώρο είναι ελεύθερα διαπερατές από το νερό, το οποίο μετακινείται προς την πλευρά με την υψηλότερη συγκέντρωση αδιάλυτων μορίων, προκειμένου η ωσμωτική πίεση να είναι σταθερή.

Η αφαίρεση θερμότητας, από ένα βιολογικό σύστημα προκαλεί μεταβολικές και δομικές αλλαγές στα κύτταρα του ιστού και στον εξωκυττάριο χώρο.¹¹

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της ιοντικής και οξεοβασικής ισορροπίας αφενός και την βλάβη των κυτταρικών λιποπρωτεϊνών αφετέρου. Τα λιπίδια των μεμβρανών μεταπίπτουν από την υγρή σε ημιστερεά μορφή και δημιουργείται αλλαγή στην αρχιτεκτονική δομή των πρωτεϊνών και των ενζυμικών συστημάτων. Η κυτταρική μεμβράνη γίνεται παθητικά διαπερατή και επιτρέπει ιόντα να εισέρχονται ανεξέλεγκτα στο κύτταρο.

Προκειμένου να επιτευχθεί ιστική βλάβη, πρέπει η θερμοκρασία στους ιστούς να φθάσει σε επαρκώς χαμηλά επίπεδα. Επιπλέον, ο κάθε ιστός και τα κύτταρα από τα οποία αποτελείται, έχει διαφορετική ευαισθησία στο ψύχος (Πίνακας 1).

II. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η ψύξη των ιστών και ο σχηματισμός κρυστάλλων πάγου είναι μια προοδευτική διαδικασία που οδηγεί στην κυτταρική καταστροφή.¹¹

Η τεχνική της κρυοχειρουργικής περιλαμβάνει την εκτέλεση ενός ή περισσότερων κύκλων ψύξης-απόψυξης και βασίζεται στη μεταφορά θερμότητας μεταξύ του κρυογόνου και του ιστού.

Οι μηχανισμοί ιστικής βλάβης διακρίνονται σε άμεσους και έμμεσους.

Ο κύκλος ψύξης-απόψυξης (φυσική φάση) αποτελεί τον βασικό άξονα της κρυοχειρουργικής επέμβασης και από αυτόν απορρέουν οι αγγειακές και ανοσολογικές διαταραχές.⁴

A. Φυσική φάση

Η άμεση επίδραση της ψύξης στον ιστό – στόχο κατά τη διάρκεια του κύκλου ψύξης-απόψυξης προκαλεί την καταστροφή του κυττάρου. Αυτό οφείλεται στον σχηματισμό κρυστάλλων πάγου, στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο και στις φυσικοχημικές μεταβολές που προκαλούν στο κύτταρο.²

Οι μεταβολές που προκαλούνται από την ψύξη είναι:

- I. Κρυσταλλοποίηση ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου.
- II. Διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης λόγω μηχανικής επίδρασης των κρυστάλλων.
- III. Διαταραχή της συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών στο κύτταρο και ως εκ τούτου αλλαγή του pH.
- IV. Αφυδάτωση του κυττάρου που οδηγεί σε συρρίκνωση αυτών.
- V. Θερμικό Shock με αποτέλεσμα την αποδόμηση των κυτταρικών λιποπρωτεϊνικών και των ενζυμικών συστημάτων.

Οι διαταραχές αυτές είναι πολύπλοκες και εξαρτώνται από διάφορες παραμέτρους μεταξύ των οποί-

Πίνακας 1	Ευαισθησία κυττάρων και ιστών σε χαμηλές θερμοκρασίες		
	Κύτταρο/ιστός	Ευαισθησία	Θερμοκρασία
	Μελανινοκύτταρα	++++	-4°C έως -7°C
	Κύτταρα βασικής μεμβράνης	+++	
	Κύτταρα σμηγματογόνων αδένων και τριχοθυλακίου	+++	-20°C
	Κερατινοκύτταρα	+++	-20°C έως -30°C
	Βακτήρια	++	
	Συνδετικός ιστός	+	-30°C έως -35°C
	Ενδοθήλιο αιμοφόρων αγγείων	+	
	Ιοί	-	

Πίνακας 2	Παράμετροι εκτίμησης αποτελεσματικότητας κρυοχειρουργικής επέμβασης		
	Παράμετροι	Καλοήθειες βλάβες	Κακοήθειες βλάβες
	Κύκλος ψύξης - απόψυξης	Ναι	Ναι
	Ελάχιστη θερμοκρασία ιστού	-20°C έως -30°C	-50°C έως -60°C
	Χρόνος ψύξης	3-20 sec	
	σπανίως περισσότερα	2x30 sec	
	Ταχύτητα ψύξης	Μέτρια	100°C - 260°C/min
	Ταχύτητα απόψυξης	Αργή	10°C/min
	Πλαγίως επεκτεινόμενη ψύξη	1-	3-
	Χρόνος απόψυξης της άλω	Δεν υπολογίζεται	>Διπλάσιος του χρόνου ψύξης
	Ολικός χρόνος απόψυξης	Δεν υπολογίζεται	>Τριπλάσιος του χρόνου ψύξης
	Επανάληψη κύκλου ψύξης-απόψυξης	Επιθυμητός, αλλά όχι απαραίτητος	Αναγκαίος
	Χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο κύκλων ψύξης-απόψυξης	Δεν είναι απαραίτητο	5 λεπτά

ων ο ρυθμός ψύξης και απόψυξης, η διάρκεια ψύξης και η τελική θερμοκρασία των ιστών (Πίνακας 2).

Ρυθμός ψύξης

Ο ρυθμός μεταφοράς θερμότητας καθορίζει τον ρυθμό ψύξης. Η ταχεία μεταφορά θερμότητας προκύπτει όταν υπάρχει μεγάλη διάφορα θερμοκρασίας μεταξύ του κρυογονικού παράγοντα και των ιστών. Αυτό συμβαίνει όταν η θερμοκρασία κρυογόνου όπως το υγρό άζωτο (-196°C) έρχεται σε επαφή με το δέρμα (36,6°C).¹¹

Η μεταφορά θερμότητας συμβαίνει βασικά με δύο τρόπους:

- I. Θερμική μεταφορά θερμότητας: Το κρυογόνο έρχεται σε άμεση επαφή με τους ιστούς. Οι ιστοί χάνουν την θερμότητα τους, ενώ το κρυογόνο θερμαίνεται και εξατμίζεται. Αυτό συμβαίνει όταν ψεκάζεται με κρυογόνο ένας ιστός (cryo-spray).
- II. Αγωγή μεταφορά θερμότητας: Μέσω άμεσης επαφής (cryoprobe) με τους ιστούς, τα μόρια του στερεού σώματος μεταφέρουν την κινητική τους ενέργεια στα μόρια του άλλου σώματος.

Ο ρυθμός ψύξης των ιστών μπορεί να είναι γρήγορος (100-260°C/min), μέτριος (10-100 °C/min) ή αργός (<10 °C/min). Δεδομένου ότι ο στόχος είναι η καταστροφή των ιστών, η επίτευξη ταχείας ψύξης είναι σημαντική. Σε αυτή την περίπτωση σχηματίζον-

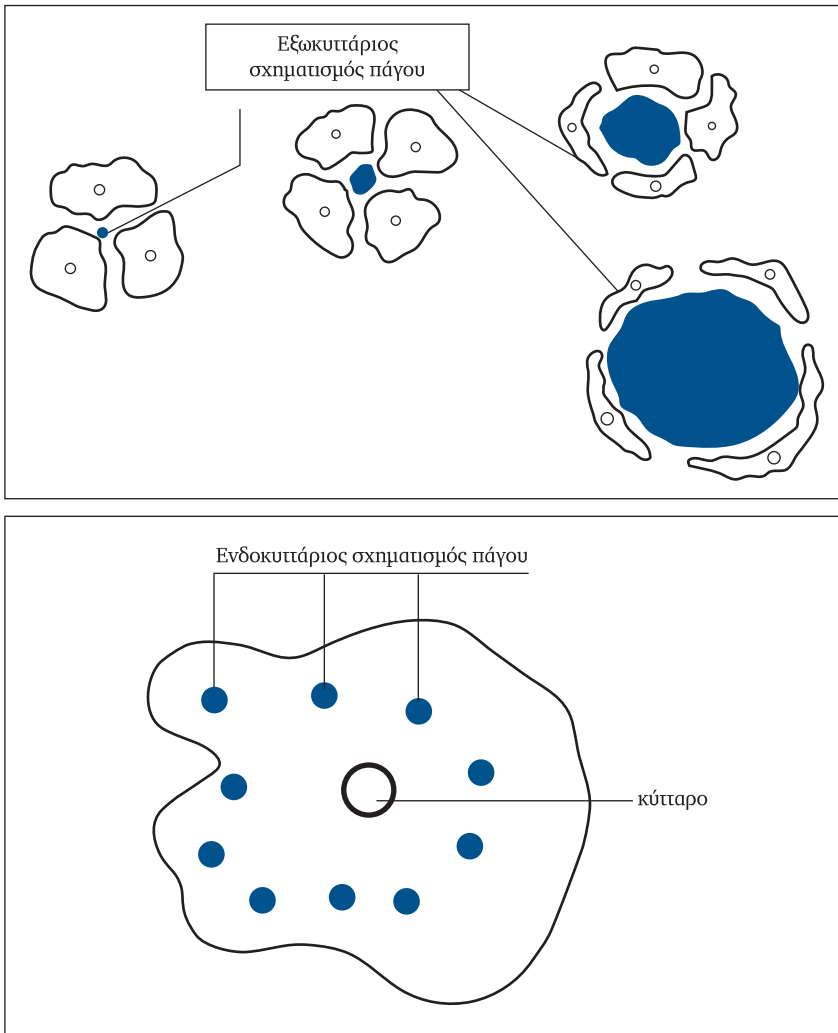
ται ενδοκυττάριοι κρύσταλλοι οι οποίοι προκαλούν μη αναστρέψιμη βλάβη στους ιστούς και νέκρωση, καταστρέφοντας την κυτταρική μεμβράνη και τα κυτταρικά οργανίδια στο εσωτερικό του κυττάρου.

Στην κρυοχειρουργική του καρκίνου του δέρματος η ταχύτητα ψύξης πρέπει να είναι 100-260°C/min, για να επιτύχουμε στον σχηματισμό ενδοκυττάρου πάγου. Αντίθετα στις καλοήθειες βλάβες η ταχύτητα ψύξης μπορεί να είναι μικρότερη.

Οι αργές και μέτριες ταχύτητες ψύξης, σχηματίζουν εξωκυττάρους κρυστάλλους, προκαλούν υπερωσμωτικότητα στον εξωκυττάριο χώρο και συνεπώς αφυδάτωση των κυττάρων. Αυτές όμως προκαλούν αναστρέψιμες βλάβες στους ιστούς και προγραμματισμένο θάνατο ή απόπτωση σε ένα μέρος των κυττάρων.

Ο ρυθμός ψύξης είναι υψηλότερος στο κέντρο της βλάβης (Εικόνες 1, 2) ενώ στην περιφέρεια μειώνεται. Σε απόσταση 2 cm περίπου από το κέντρο της βλάβης η ταχύτητα ψύξης είναι σχετικά αργή. Η ένταση της ψύξης σταδιακά επιβραδύνεται και σταματά λόγω επαναιμάτωσης του ιστού. Οι δομικές αλλαγές κατά την καταστροφή των κυττάρων δεν είναι ανάλογες με τον ρυθμό ψύξης. Αυτό ονομάζεται “φαινόμενο της καμπύλης του ανεστραμμένου U (Εικόνα 3)”

Ο θάνατος των κυττάρων συμβαίνει σε ήπια χαμηλές θερμοκρασίες ψύξης όταν τα κύτταρα αφυδατώνονται και σε ταχείς ρυθμούς ψύξης όταν σχηματίζονται ενδοκυττάριοι κρύσταλλοι. Μεταξύ αυτών των



Εικόνες 1, 2 – Ο σχηματισμός εξωκυττάριου πάγου οδηγεί σε αφυδάτωση και συρρίκνωση των κυττάρων λόγω αυξημένης οσμωτικότητας. Ταχύτατοι ρυθμοί ψύξης επιτρέπουν τον σχηματισμό ενδοκυττάριου πάγου που βλάπτει τις κυτταρικές μεμβράνες. Ακολούθως, η αργή απόψυξη οδηγεί σε επανυδάτωση των κυττάρων οίδημα ή ακόμα και ρήξη αυτών.

παραμέτρων, παρατηρείται επίσης υψηλή βιωσιμότητα των κυττάρων όταν ο ρυθμός ψύξης είναι επαρκώς υψηλός για να αποτρέψει την αφυδάτωση, αλλά παρ' όλα αυτά δεν παρατηρείται σχηματισμός ενδοκυττάριων κρυστάλλων.

Ρυθμός απόψυξης

Ο ρυθμός απόψυξης είναι σημαντικός όπως και ο ρυθμός ψύξης. Αντίθετα από τη ψύξη επιθυμούμε βραδεία απόψυξη ($10^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

Η αργή απόψυξη ($<10^{\circ}\text{C}$) μετά από ταχεία ψύξη οδηγεί στη μέγιστη κυτταρική καταστροφή. Ο συνδυασμός αυτός προκαλεί εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια πήξη και ανακρυστάλλωση (αναδιάρθρωση των κρυστάλλων πάγου), δηλαδή οι κρύσταλλοι αυξάνονται σε μέγεθος και η επανυδάτωση των κυττάρων προκαλεί διαταραχή της μεμβράνης και κυτταρικό θάνατο.

Κατά την γρήγορη απόψυξη μετά από ταχεία ψύξη τα κύτταρα μπορεί να παραμείνουν άθικτα.

Η απόψυξη ξεκινά από την περιφέρεια του ψυχ-

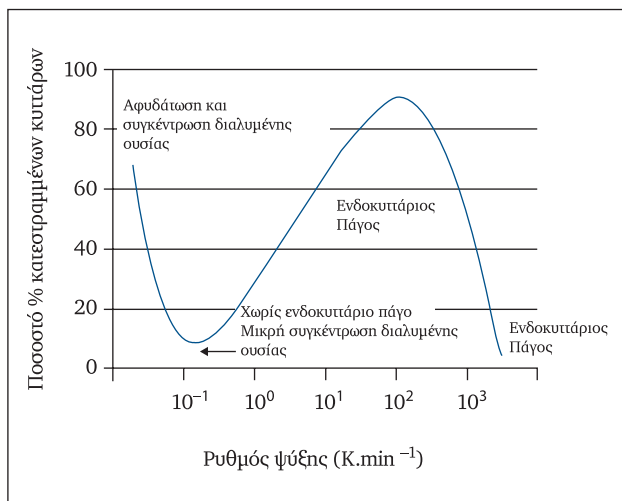
θέντος ιστού και επιταχύνεται εάν υπάρχουν πολλά αιμοφόρα αγγεία.²

Διάρκεια ψύξης

Εκτός από την ταχύτητα και η μεγάλη διάρκεια ψύξης, όπως προκύπτει από πειραματικά δεδομένα, ενισχύει την κυτταρική καταστροφή. Ο χρόνος ψύξης εξαρτάται από το είδος της βλάβης που θα θεραπευθεί. Για τις καλοήθειες βλάβες ο χρόνος κυμαίνεται από 3 sec έως 20 sec, αλλά μπορεί να φθάσει τα 30 sec και σπάνια τα 5 min, όπως τα πολύ μεγάλα χλοειδή. Για τις κακοήθειες βλάβες είναι απαραίτητοι δυο κύκλοι των 30 sec. Ωστόσο η διάρκεια ψύξης δεν έχει ιδιαίτερη σημασία, εφόσον η θερμοκρασία του ιστού φθάσει τουλάχιστον τους -50°C .⁸

Θερμοκρασία των ιστών

Προκειμένου να επιτευχθεί ιστική βλάβη, πρέπει η θερμοκρασία στους ιστούς να φθάσει σε επαρκώς χαμηλά επίπεδα. Η ελάχιστη θερμοκρασία του ιστού



Εικόνα 3

καθορίζει την δυνατότητα σχηματισμού ενδοκυττάρων κρυστάλλων όταν φθάσει κάτω από -40°C . Επιπλέον, ο κάθε ιστός και τα κύτταρα από τα οποία αποτελείται, έχει διαφορετική ευαισθησία στο ψύχος. Συνεπώς, πιστεύεται ότι η θερμοκρασία που επιφέρει καταστροφή στα κερατινοκύτταρα είναι τουλάχιστον μικρότερη από -35°C , ενώ για την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων η θερμοκρασία κυμαίνεται από -15°C έως 35°C . Η ελάχιστη τελική θερμοκρασία για τις καλοήθεις βλάβες προσδιορίστηκε από -20°C έως -30°C , ενώ για την θεραπεία κακόηθων όγκων του δέρματος πρέπει να φτάσει τουλάχιστον -40°C έως -50°C .⁽⁷⁾

Πλαγίως επεκτεινόμενη ψύξη (LSF, Lateral Spread of Freezing)

Η πλαγίως επεκτεινόμενη ψύξη αφορά την επέ-

κταση της ψύξης πέραν των ορίων της κλινικής βλάβης και σχετίζεται με το βάθος επέκτασης της ψύξης (DF, Depth of Freezing). Έχει υπολογισθεί ότι η σχέση μεταξύ τους είναι $\text{DF}=1,3 \times \text{LSF}$ (Cryoprobe) ή $\text{DF} = 0,5 \times \text{LSF}$ (Cryospray). [Εικόνα 4A,B].

Επανάληψη του κύκλου ψύξης - απόψυξης

Ο πρώτος κύκλος ψύξης-απόψυξης, έχει περιορισμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα ιδιαίτερα στην θεραπεία του καρκίνου του δέρματος. Όπως προκύπτει από μελέτες *in vitro* και *in vivo* 10% των κυττάρων επιβιώνουν όταν σχηματίζεται μόνο εξωκυττάριος πάγος και 1% όταν σχηματίζεται ενδοκυττάριος πάγος. Η επιβίωση αυτών των κυττάρων αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υποτροπών.⁸

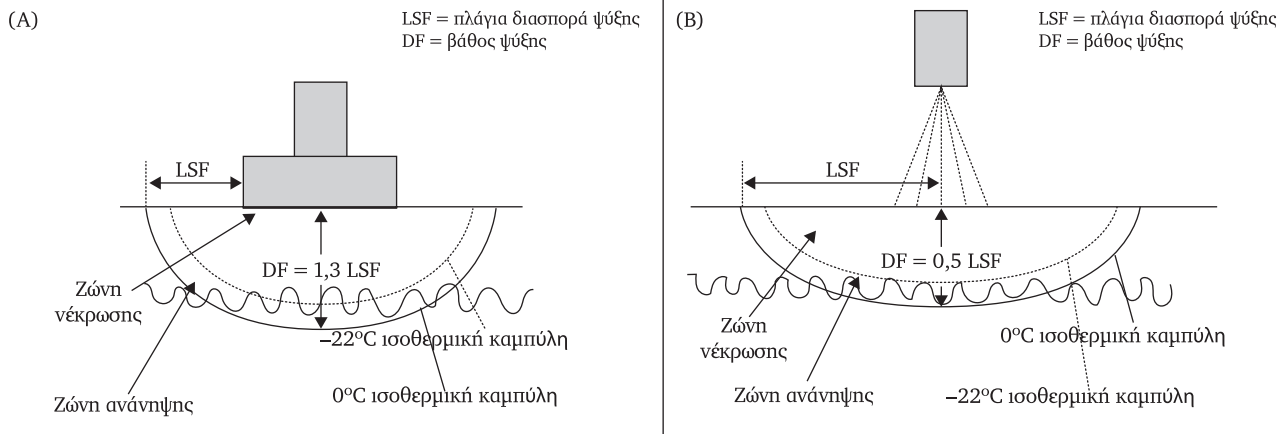
Η ψύξη δεν είναι ομοιόμορφη σε όλη την έκταση του ιστού. Στο κέντρο του κρουδίου η ψύξη είναι ταχεία και η θερμοκρασία πολύ χαμηλή. Όσο μεγαλώνει η απόσταση από το κέντρο η θερμοκρασία των ιστών αυξάνεται για να φθάσει στην περιφέρεια του ψυχθέντος ιστού στο 0°C .

Η σημασία του επαναληπτικού κύκλου ψύξης-απόψυξης βασίζεται στην επέκταση του καταστροφικού αποτελέσματος στη λιγότερο ψυχθείσα ζώνη που είναι η περιφέρεια του ιστού-στόχου.

Ως εκ τούτου η επανάληψη του κύκλου ψύξης-απόψυξης είναι αναγκαία στη θεραπεία κακοήθων όγκων του δέρματος, αλλά όχι απαραίτητη στη θεραπεία καλοήθων δερματικών βλαβών.²

Μεσοδιάστημα των κύκλων ψύξης - απόψυξης

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των κύκλων ψύξης-απόψυξης είναι ουσιώδες στην ιστική καταστροφή. Πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι ο ενδοκυττάριος σχηματισμός κρυστάλλων πάγου είναι μεγα-

Εικόνα 1 – Α. Cryoprobe: $\text{DF}=1,3 \text{ LSF}$. Β. Cryospray $\text{DF} = 0,5 \text{ LSF}$.

λύτερος όταν αυξάνεται ο χρόνος μεταξύ των δύο κύκλων ψύξης-απόψυξης.

Ιδανικό χρονικό διάστημα θεωρούνται τα 20 min.

B. Αγγειακή φάση

Οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας που προκύπτουν από την επίδραση της ψύξης ενισχύουν την καταστρεπτική δράση, που προκαλείται από τους ενδοκυττάρους και εξωκυττάρους κρυστάλλους πάγου, στους ιστούς.

Η επίδραση της ψύξης προκαλεί αγγειοσύσπαση, μείωση και στάση της αιματικής ροής που οδηγεί σε ισχαιμία. Κατά την διάρκεια της ψύξης και της απόψυξης παρατηρείται βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων, η οποία είναι απαραίτητη για την δημιουργία της ιστικής βλάβης.¹¹

Το ενδοθήλιο καταρρέει όταν η θερμοκρασία του ιστού κυμαίνεται από -15°C έως 35°C. Η αγγειακή στάση που προκαλείται από την αγγειοσυστολή διευκολύνει την υποξία. Υπό την επίδραση της υποξίας, τα κύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες αγγειοδιαστολής που ενισχύουν μετά την απόψυξη περαιτέρω την αγγειοδιαστολή και την βλάβη επαναιμάτωσης η οποία εκτός των άλλων, προκαλείται από υπερβολική παροχή οξυγόνου στους ιστούς και σχηματισμό ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν οξείδωση των λιπιδίων της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων, 2 ώρες μετά την απόψυξη, έχει ως αποτέλεσμα της αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα, το οίδημα, την μείωση της αιματικής ροής, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό θρόμβων που προσκολλώνται στα τοιχώματα των αγγείων. Η διακοπή της αιματικής ροής οδηγεί σε νέκρωση, εκτός από την περιφέρεια του ψυχθέντος ιστούς όπου η θερμοκρασία κυμαίνεται από 0°C έως -20°C όπου ορισμένα κύτταρα θα επιβιώσουν. Η νέκρωση των αιμοφόρων αγγείων εκδηλώνεται 5-8 ώρες μετά την θεραπεία, ενώ εάν η βλάβη είναι ιδιαίτερα σοβαρή εμφανίζεται γάγγραινα μεταξύ της πρώτης και έβδομης ημέρας μετά την θεραπεία.¹⁴

Γ. Ανοσολογική φάση

Η επίπτωση της ψύξης στους ιστούς, όπως προκύπτει από μελέτες, επάγει ανοσολογικές αντιδράσεις ο μηχανισμός και το όφελος των οποίων δεν έχει αποδειχθεί πλήρως. Από το 1970 περίπου και μετά υπήρξε ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον ως προς την φύση και τα αποτελέσματα της κρυοανοσολογικής αντίδρασης.

Οι Ablin και Shulman^{1,10} διεπίστωσαν την εμφάνιση κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά του προστατικού ιστού μετά από ψύξη του προστάτη σε κουνέλια. Πιθανολογείται ότι η ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης μετά από κρυοχειρουργική θεραπεία απελευθερώνει αντιγόνα τα οποία δρουν ως αυτοαντιγόνα που στην συνέχεια επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων.

Το 1970 ο Soanes¹⁰ παρατήρησε την εξάλειψη απομακρυσμένων μεταστάσεων μετά από κρυοχειρουργική θεραπεία σε προστατικό καρκίνο ανθρώπου.

Άλλοι ερευνητές διεπίστωσαν βελτιωμένη δραστηριότητα των κυττάρων Langerhans μετά από κρυοχειρουργική στο δέρμα ποντικού. Τα αποτελέσματα της κρυοανοσολογικής αντίδρασης πιθανόν να οφείλονται στην ανάπτυξη κυτταροτοξικών αντικαρκινικών αντισωμάτων (χυμική ανοσία) ή στην ευαισθητοποίηση των κυτταροτοξικών T- λεμφοκυττάρων με την μεσολάβηση κυτταροκινών (κυτταρική ανοσία).

Μέχρι τώρα δεν έχει αποδειχθεί σαφώς το όφελος και το είδος της αντισωματολογικής ανοσολογικής απάντησης μετά από κρυοχειρουργική θεραπεία αφού τα αντισώματα κατευθύνονται όχι μόνο στα καρκινικά αντιγόνα αλλά και σε άλλα ιστικά αντιγόνα.⁷

Ωστόσο η κρυοανοσολογία χρήζει περαιτέρω έρευνας ως προς την αντισωματολογική της δράση στον άνθρωπο.

III. ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Οι αντιδράσεις του ιστού, η εμφάνιση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών και η επούλωση, που ακολουθούν μετά την κρυοχειρουργική θεραπεία εξαρτώνται από το είδος και την εντόπιση της βλάβης όπως επίσης από το βάθος και την διάρκεια της ψύξης.¹¹

Η επούλωση του τραύματος ξεκινά με μια φλεγμονώδη αντίδραση στα όρια της βλάβης που προκαλείται από χημειοτακτικούς παράγοντες 24 ώρες μετά την κρυοχειρουργική θεραπεία.

Μισή ώρα από την επαναθέρμανση τα κύτταρα εμφανίζουν πωσινοφιλική διήθηση, πυκνωτικούς βασιόφιλους πυρήνες και κενοδοιοφιλώδεις κυτταρόπλασμα, κυρίως στην περιφέρεια του ψυχθέντος ιστού. Ακολουθεί μία ώρα μετά υπο-επιδερμική αποκόλληση. Μετά από την αγγειοδιαστολή δημιουργείται οίδημα, κυρίως στις περιοχές όπου το δέρμα είναι

χαλαρά συνδεδεμένο με τους βαθύτερους ιστούς, όπως στην ραχιαία επιφάνεια άκρων χειρών.

Η μετανάστευση στο σημείο της βλάβης αρχικά από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα και στη συνέχεια από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα, ενισχύεται από μεσολαβητές φλεγμονής όπως κυτταροκίνες, ισταμίνη και προσταγλανδίνες.⁵

Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, τα φλεγμονώδη κύτταρα συμβάλλουν στην απόπτωση και την καταστροφή του ιστού-στόχου.

Η απόπτωση παρατηρείται στην περιφερική ζώνη του ψυχθέντος ιστού, όπου ο ρυθμός ψύξης είναι μέτριος και η ιστική βλάβη αναστρέψιμη εντός 8-12 ωρών μετά την κρυοχειρουργική θεραπεία.⁶

Η απόπτωση χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην έκφραση της πρωτεΐνης BAX που επάγει την μιτοχονδριακή βλάβη και την ενεργοποίηση της κασπάσης που ρυθμίζει περαιτέρω την διαδικασία της απόπτωσης. Κατά την διάρκεια της απόπτωσης εμφανίζεται αναστροφή των φωσφολιπιδίων στις μεμβράνες και μη-τυχαία διάσπαση του DNA. Τα αποπτωτικά σωμάτια φαγοκυτταρώνονται κυρίως από τα μακροφάγα.

Ο νεκρωτικός ιστός αποβάλλεται με φαγοκυττάρωση ή αποδόμηση σε μια έως δύο εβδομάδες περίπου και εξαρτάται από την δομή του ιστού.

Η αντίσταση των ινοβλαστών και των ινών κολλαγόνου στην καταστροφή από την ψύξη παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναπλαστική διαδικασία.

Τα μεγάλα αγγεία, οι χόνδροι και τα νεύρα είναι σχετικά ανθεκτικά στις δομικές αλλαγές μετά από ψύξη και η λειτουργία τους δεν επηρεάζεται σημαντικά.

Τα οστά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη ψύξη με μειωμένη αντοχή κατά την διάρκεια της ανάπτυξης. Η διαδικασία οστικής επούλωσης είναι αργή και εξαρτάται από τον όγκο του ψυχθέντος οστού και την επαναιμάτωση της περιοχής.

Η αντίδραση του νευρικού ιστού εξαρτάται από την θερμοκρασία και κυμαίνεται από προσωρινή έως μόνιμη απευαισθητοποίηση. Ωστόσο το περινεύριο και το επινεύριο παραμένουν άθικτα κατά την ψύξη και έχουν σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση των νευραξόνων. Όταν η αναγέννηση του νεύρου ολοκληρωθεί, η νευρική λειτουργία επανέρχεται πλήρως.¹¹

Στο δέρμα η διατήρηση των κολλαγόνων ινών, λόγω αντίστασης αυτών στην βλάβη από την ψύξη, είναι ιδιαίτερα σημαντική στην πορεία επούλωσης. Αντίθετα τα επιδερμικά κύτταρα, οι ελαστικές ίνες, οι τριχικοί θύλακοι και οι αδένες του δέρματος, παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε μέτριες θερμοκρασίες ψύξης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κατανόηση των μηχανισμών της κυτταρικής και ιστικής βλάβης, κατά την διάρκεια της ψύξης και αμέσως μετά, είναι ουσιαστικής σημασίας για την θεραπευτική απήχηση της κρυοχειρουργικής.

Με την πρόοδο της κρυοτεχνολογίας, η σύγχρονη κρυοχειρουργική είναι αποτελεσματική σε καλοήθειες, προκαρκινικές βλάβες και σε επιλεγμένους μη μελανοκυτταρικούς καρκίνους του δέρματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ablin RJ, Soanes WA, Gonder MJ. Immunocryosurgical treatment of benign and malignant diseases of the prostate. *Gerontol Clin* 1970; 12: 302-13.
2. Baust JG, Gage AA. The molecular basis of cryosurgery. *BJU Int* 2005; 191 (2): 244-8.
3. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37 (3): 171-86.
4. Gage AA, Baust JG. Cryosurgery - a review of recent advances and current issues. *Cryo Letters* 2002; 23 (2): 69-78.
5. Baust JG, Gage AA, Clarke D, Baust JM, Van Buskirk R. Cryosurgery - a putative approach to molecular-based optimization. *Cryobiology* 2004; 48 (2): 190-204.
6. Robilotto AT, Baust JM, Van Buskirk RG, Gage AA, Baust JG. Rapid induction of apoptosis at ultra low temperatures enhances the efficacy of prostate cancer cryoablation. *Cryobiology* 2013; 66 (3): 354.
7. Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009; 58: 1-11.
8. Yang G, Zhang A, Xu LX. Intracellular ice formation and growth in MCF-7 cancer cells. *Cryobiology* 2011; 63: 38-45.
9. Maruyama S, Okazima J, Komiya A and Takeda H. Estimation of temperature distribution in biological tissue by using solutions of bioheat transfer equation. *Heat Transf Asian Res* 2008b; 37: 374-386.
10. Ablin RJ, Gonder MJ, Soanes WA. Elution of cell-bound anti-prostatic epithelial antibodies after multiple cryotherapy of carcinoma of the prostate. *Cryobiology* 1974; 11: 218-221.
11. Παναγιωτόπουλος Α. Κρυοχειρουργική θεραπεία δερματικών παθήσεων. Εκδόσεις Καυκάς, Αθήνα 2004.
12. Erinjeri J, Clark T. Cryoablation: Mechanism of Action and Devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21 (Suppl. 8): S187-91.
13. Gage AA, Baust JG. Cryosurgery - a review of recent advances and current issues. *Cryo Letters*. 2002; 23 (2): 69-78.
14. Hoffman NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002; 60 (2 Suppl 1): 40-9.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Εμβρυολογία-Ανατομία του Δέρματος/Φυσιολογία του Δέρματος/Κλινική Εξέταση του Δέρματος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ιογενείς Νόσοι/Βακτηριακές Νόσοι/Μυκητιασικές Λοιμώξεις/Νόσοι από Πρωτόζωα και Παράσιτα/Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Φωτοδερματοπάθειες/Μεταβολικές Νόσοι/Φαρμακευτικές Αντιδράσεις/Διαταραχές Μελάγχρωσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ - ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αλλεργικές Νόσοι/Δερματίτιδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Βλατιδοθηπιδώδεις Νόσοι/Οζώδες Ερύθημα/Κοκκιοματώδεις και Νεκροβιωτικές Δερματικές Νόσοι/Κνησμός και Κνήφη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΝΟΣΟΙ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

Νόσοι Τριχών/Νόσοι Τριχικού Θυλάκου/Νόσοι Τριχοσημηματογόνων Αδένων/Νόσοι Εκκρινών Αδένων/Νόσοι Αποκρινών Αδένων/Νόσοι Ονύχων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ-ΑΓΓΕΙΤΙΔΕΣ

Νόσοι Αγγείων - Κοηληγόνου/Αυτοάνοσες Πομφουλυγδεις Νόσοι/Αγγειίτιδες/Όυδετεροφιλικές Δερματοπάθειες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

Φθεβικά Έληκη/Αγγειακοί Όγκοι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ - ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ

Μελανοκυτταρικοί Όγκοι/Επιδερμικοί Όγκοι/Μαστοκυτταρώσεις/Διαταραχές Ιστιοκυττάρων και Μακροφάγων/Δερματικά Λεμφώματα και Λευχαιμία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Νευροϊνωμάτωση/Οζώδες Σκλήρυνση/Ιχθυώσεις/Μελάγχρωματική Ξηροδερμία/Πομφουλυγδης Επιδερμίδωση/Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα/Νόσος Darier/Πέμφιγα Hailey-Hailey

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Λευκοπλάκια/Νοσήματα Γλώσσας/Αφθώδης Στοματίτις/Κακοήθη Νεοπλασμάτα Στόματος/Εκδηλώσεις Συστηματικών Νόσων στο Στόμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Δερματοπάθειες της Εγκυμοσύνης/Δερματικά Εξανθήματα Παιδικής Ηλικίας/Γηριατρική Δερματολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Παρασιτικές Ψευδαισθήσεις/Προκλητές Δερματοπάθειες/Αφροδισιοφοβία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δερματοσκόπηση/Βιοψία/Τοπική και Στελεχειαία Αναισθησία/Ηλεκτροχειρουργική/Κρυοχειρουργική/Φωτοθεραπεία/-Μικρογραφική Χειρουργική Mohs/Έκδοχα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

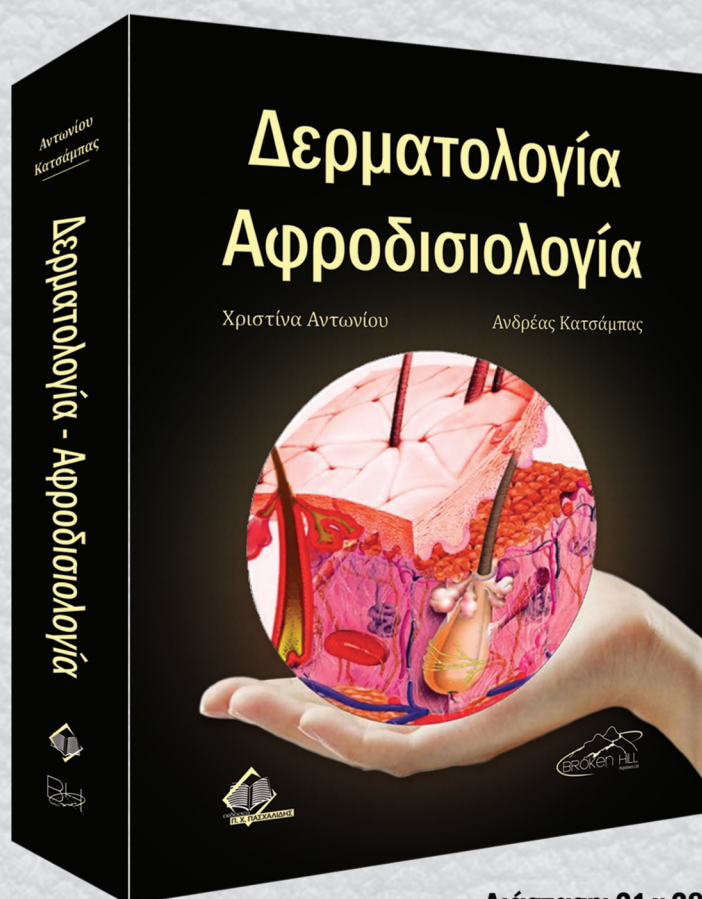
Lasers/Δερματικά Εμφυτεύματα/Βοτουλινική Τοξίνη/Χημική Απολέπιση/Λιποαναρρόφηση/Μεσοθεραπεία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16: ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τοπική Θεραπεία/Συστηματική Θεραπεία

Δερματολογία Αφροδισιολογία

Χριστίνα Αντωνίου Ανδρέας Κατσάμπας



Διάσταση: 21 x 28

Σελίδες: 1032

isbn: 978-9963-716-48-7

Τιμή: €250

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, τ.κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012

Fax.: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr, site: www.inbooks.gr



ΕΚΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Οι οδηγίες προς συγγραφείς υπάρχουν online στην ιστοσελίδα του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»: <http://www.syggros-hosp.gr>. Επιλέγοντας το εικονίδιο του Περιοδικού, είναι διαθέσιμες οι πληροφορίες για το περιοδικό «Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας».

Author guidelines are available online at the site of “Andreas Syggros” Hospital: <http://www.syggros-hosp.gr>. By clicking on the Journal’s Cover, detailed information for the Journal “Hellenic Dermato-Venerological Review” are available.

Υποβολή άρθρων

Η υποβολή των άρθρων γίνεται: • Ηλεκτρονικά: Γεωργία Κόκλα, e-mail: grgkokla@yahoo.gr • Ταχυδρομικά, στη διεύθυνση:

Για το περιοδικό

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Υπόψη κας Γεωργίας Κόκλα

Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”, Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Αθήνα

Η εργασία υποβάλλεται σε ένα (1) αντίγραφο, καθώς και σε δισκέτα ή CD. Οι εικόνες και οι πίνακες υποβάλλονται σε δύο (2) αντίγραφα και μπορούν να είναι και έγχρωμα. Στο πίσω μέρος των εικόνων να αναγράφεται ο τίτλος της εργασίας. Τα χειρόγραφα των εργασιών που δημοσιεύονται δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ

1. Άρθρα σύνταξης

Σύντομα άρθρα σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με την προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.

2. Ανασκοπήσεις

Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες από-

ψεις, περίπου 3000-5000 λέξεων. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις γραμμένες από έναν ή το πολύ δύο συγγραφείς.

3. Ερευνητικές εργασίες

Κλινικές δοκιμές ή κλινικές παρατηρήσεις και πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα αποτελέσματα. Να έχουν έκταση περίπου 3000 λέξεων.

4. Θεραπευτικές εργασίες

Πρόκειται για εργασίες πρωτότυπες ή ανασκοπήσεις με σκοπό να εξαχθούν θεραπευτικά αποτελέσματα.

5. Κλινικοεργαστηριακές μελέτες

Πρόκειται για εργασίες οι οποίες αφορούν σε μικρό ή μεγάλο αριθμό ασθενών, όπου συνδυάζεται η κλινική παρατήρηση και εμπειρία με την επιλεγμένη εργαστηριακή διερεύνηση, προκειμένου να εξαχθούν διαγνωστικά συμπεράσματα.

6. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Γίνονται δεκτά άρθρα, εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα ή εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μέθοδος με ελεγμένο το αποτέλεσμα.

7. Ιατρική επικαιρότητα και ειδικά άρθρα

Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων πάνω σε συγκεκριμένο θέμα (highlights). Συγγραφή μικρού αριθμού 3-4 σελίδων πάνω σε εξειδικευμένο θέμα. Βραχείες ενημερωτικές δημοσιεύσεις.

8. Γενικά θέματα

Θέματα που σχετίζονται με τις επιστήμες της υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του

περιοδικού. Ιατροκοινωνικά θέματα και οικονομικές αναλύσεις που αφορούν στη Δημόσια Υγεία.

9. Δερματοχειρουργική

Άρθρα τα οποία δίνουν έμφαση στη χειρουργική σκοπιά της Δερματολογίας.

10. Γράμματα προς τη Σύναξη

Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κλπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

11. Ιστοπαθολογία – Δερματολογία

Άρθρα τα οποία αναφέρονται στην ιστολογική εικόνα των δερματοπαθειών.

12. Αυτο-αξιολόγηση γνώσεων

Είναι γνωστή η μέθοδος της αυτο-αξιολόγησης και γίνεται με βάση τα διεθνή πρότυπα (βλ. American Academy of Dermatology).

13. Επιλεγμένη βιβλιογραφική ενημέρωση

Αφορά στην καταχώρηση περιλήψεων άρθρων, τα οποία έχουν ιδιαίτερη σπουδαιότητα ή πραγματική χρησιμότητα για την ιατρική πράξη και προέρχονται από το διεθνή ιατρικό τύπο. Στόχος είναι η ιατρική πληροφόρηση όσο το δυνατόν ευρύτερου ιατρικού κοινού, που δεν έχει τη δυνατότητα προσπέλασης στο διεθνή ιατρικό τύπο. Πρότυπο: *Excerpta Medica*.

14. Βιβλιοκριτική

15. Διατριβές

16. Διεθνής ενημέρωση

Ορισμένα από τα τεύχη του περιοδικού μπορούν να είναι μονοθεματικά και εκδίδονται από έναν ή δύο προσκεκλημένους, από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού, εκδότες (guest-editors), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τα τεύχη αυτά.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση γράφονται στη δημοτική. Πρέπει να είναι δακτυλογραφη-

μένα από τη μία πλευρά των σελίδων, με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί. Περιλαμβάνουν τίτλο, περίληψη ελληνική και αγγλική, λέξεις ευρετηρίου στα ελληνικά και στα αγγλικά, δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων, κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες. Το ονοματεπώνυμο του/των συγγραφέα/ων να γράφεται ολόκληρο στην ονομαστική. Ακολουθεί η κλινική, το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία, και η διεύθυνση, το τηλέφωνο, και η ηλεκτρονική διεύθυνση του/της συγγραφέα που είναι υπεύθυνος/η για την επικοινωνία. Οι οδηγίες προς τους συγγραφείς αναθεωρούνται συνεχώς και δημοσιεύονται στο πρώτο τεύχος κάθε χρόνου.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Είναι ευθύνη των συγγραφέων να δηλώνουν την παρουσία ή απουσία σύγκρουσης συμφερόντων στην σελίδα τίτλου του άρθρου.

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θεωρείται ότι μπορούν να δημοσιευτούν, με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευτεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται όμως τελικά αποτελέσματα εργασιών που δημοσιεύτηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει –κατά οποιονδήποτε τρόπο– δημοσιευτεί μερικά ή ολικά. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνοψίζονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμάται ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης. Ότι δημοσιεύεται σε περιοδικό του εξωτερικού, μπορεί να αναδημοσιευτεί με γραπτή έγκριση του διευθυντή σύνταξης.

Περίληψη

Η περίληψη και στις δύο γλώσσες (ελληνικά, αγγλικά) να περιλαμβάνει τα μηνύματα της εργασίας το πολύ σε 200 λέξεις.

Λέξεις – κλειδιά

3-6 λέξεις – κλειδιά στα ελληνικά και τα αγγλικά.

Βιβλιογραφία

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο να αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά

που εμφανίζονται. Στο βιβλιογραφικό κατάλογο αναγράφονται μόνο αυτές που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εξής: **α. Περιοδικά.** Γράφονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων, εφόσον είναι μέχρι τρεις (για πάνω από τρεις να αναγράφεται η ένδειξη και συν ή et al). Ακολουθεί ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό στην καθιερωμένη του συντομογραφία, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του άρθρου, π.χ. Scarborough D, Bisaccia E, Schven W et al. Anesthesia for the dermatologic surgeon. *Int J Dermatol* 1989; 28:629-637. Όταν πρόκειται για συμπλήρωμα, αναφέρεται αμέσως μετά το έπος, π.χ. 1989; 28 (Suppl 1): 629-630. **β. Βιβλία.** Γράφεται το επώνυμο και το αρχικό του ονόματος του συγγραφέα/ων, ο τίτλος του βιβλίου, η έκδοση, ο τόπος έκδοσης, ο εκδότης, το έτος· π.χ., Rook A, Wilkinson DS, Edling FJC et al. *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986. Όταν αναφέρεται ένα κεφάλαιο από ένα βιβλίο, γράφεται ως εξής: Επώνυμο, αρχικά ονόματος συγγραφέα, τίτλος κεφαλαίου. Στο /In: Συγγραφείς βιβλίου, τίτλος βιβλίου, τόπος έκδοσης, εκδότης, έτος, σελίδες· π.χ., Goltz R. Paget's disease, mammary and extra mammary. In: Chun AC,

Edelson RL (eds) *Malignant tumors of the skin*. London: Arnold, 1999: p 294-300.

Φωτογραφίες

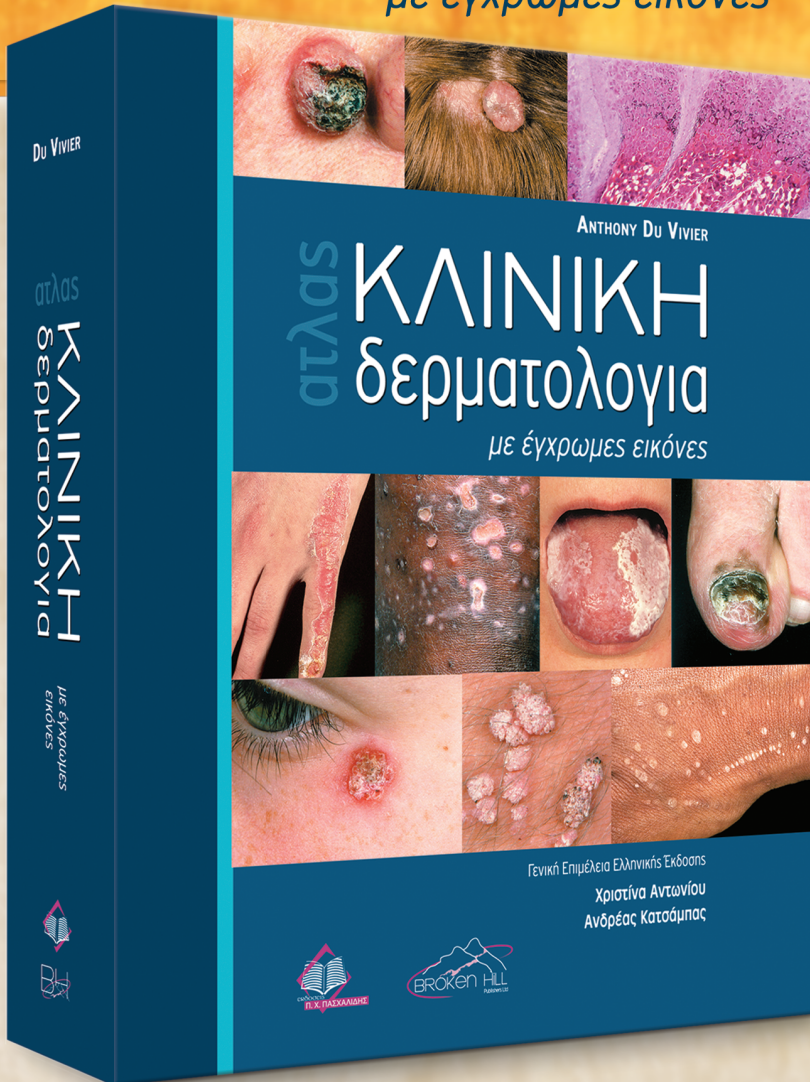
Οι φωτογραφίες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστά αρχεία .jpeg ή .tiff μορφή. Σε περίπτωση που μπορεί να αναγνωριστεί η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να αποστέλλεται **φόρμα συγκατάθεσης φωτογραφιών**. Οι λεζάντες των φωτογραφιών να παρέχονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

Συνοδευτική επιστολή παραχώρησης copyright

Όλα τα χειρόγραφα να συνοδεύονται από επιστολή που να υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η **συνοδευτική επιστολή** πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς, καθώς και ότι ο συγγραφέας μεταβιβάζει το copyright της εργασίας και των φωτογραφιών στη Σύμβαση του περιοδικού.

ANTHONY DU VIVIER

ατλας ΚΛΙΝΙΚΗ δερματολογία με έγχρωμες εικόνες



Διάσταση: 25 x 30 • Σελίδες: 856 • isbn: 978-960-489-297-6 • Τιμή: 105 €

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Η δερματολογική διάγνωση
- κεφ. 2 Η δομή και η λειτουργία του φυσιολογικού δέρματος
- κεφ. 3 Έκζεμα
- κεφ. 4 Δερματίτιδα εξ επαφής
- κεφ. 5 Ψωρίαση
- κεφ. 6 Ροδόχρους πιτυρίαση και ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση
- κεφ. 7 Ομαλός λειχήνας και Λειχηνοειδή εξανθήματα
- κεφ. 8 Σπίλοι και αναπτυσσόμενες ανωμαλίες
- κεφ. 9 Καλοήθεις όγκοι του δέρματος
- κεφ. 10 Δερματικός καρκίνος εκτός του κακοήθους
- κεφ. 11 Σπίλοι και μελάνωμα
- κεφ. 12 Σπογγοειδής μυκητίαση και λεμφοϋπερπλαστικά
- κεφ. 13 Βακτηριακές και σπειροχαιτικές λοιμώξεις δέρματος
- κεφ. 14 Ιογενείς λοιμώξεις του δέρματος
- κεφ. 15 Επιπολής μυκητιάσεις του δέρματος
- κεφ. 16 Παρασιτώσεις του δέρματος
- κεφ. 17 Τροπικά νοσήματα (λοιμώξεις) του δέρματος
- κεφ. 18 Παθήσεις του δέρματος από υπερευαισθησία
- κεφ. 19 Πομφολυγώδη νοσήματα
- κεφ. 20 Νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχές ανάπτυξης του δέρματος
- κεφ. 21 Νοσήματα του συνδετικού - αγγειακού ιστού
- κεφ. 22 Συστηματικά νοσήματα και δέρμα
- κεφ. 23 Δερματικές εκδηλώσεις κυκλοφορικών διαταραχών
- κεφ. 24 Παθήσεις των Σμηγματογόνων, ιδρωτοποιών
- κεφ. 25 Παθήσεις των ονύχων
- κεφ. 26 Παθήσεις του τριχότου της κεφαλής και των τριχών
- κεφ. 27 Διαταραχές της μελάγχρωσης του δέρματος
- κεφ. 28 Ψυχοσωματικά νοσήματα του δέρματος
- κεφ. 29 Παθήσεις της νεογνικής και της νηπιακής περιόδου
- κεφ. 30 Εγκυμοσύνη και γυναικείες παθήσεις
- κεφ. 31 Διαφορική διάγνωση
- κεφ. 32 Γλυκοκορτικοστεροειδή

Ο Άτλαντας της Κλινικής Δερματολογίας περιλαμβάνει μία συλλογή με πάνω από 2.500 έγχρωμες εικόνες συχνών δερματικών παθήσεων που συνοδεύονται από μία σειρά κειμένων πάνω στα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Το βιβλίο αυτό προκαλεί το ενδιαφέρον τόσο των γενικών ιατρών όσο και των Δερματολόγων.

Αναλύεται κάθε νοσολογική κατάσταση και προσδιορίζεται η αιτιολογία της, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η ιστοπαθολογία της.

Περιλαμβάνονται κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές εκδηλώσεις των αντιδραστικών, των αναπτυσσόμενων και των συστηματικών νοσολογικών καταστάσεων που αφορούν κυρίως του Δερματολόγου.

Υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στους σπύλους, το κακόηθες μελάνωμα και σε άλλους δερματικούς όγκους, για χάρη του Χειρουργού.

Υπάρχουν επίσης κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές παθήσεις των γυναικών (συμπεριλαμβάνονται αυτές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και στις δερματικές παθήσεις της νηπιακής ηλικίας.

Τέλος σε μια προσπάθεια να βοηθηθεί η διάγνωση, δίνεται μία σειρά φωτογραφιών που απεικονίζουν παθήσεις που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση ενός εξανθήματος, που, κατά κύριο λόγο, προσβάλλει μία ειδική περιοχή του ανθρώπινου σώματος (π.χ. το πρόσωπο ή τη βουβωνική περιοχή).

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

BROKEN HILL

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αθήνα, ΤΚ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012, Fax.: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr, site: www.inbooks.gr

Παιδιατρική Δερματολογία

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρούσος

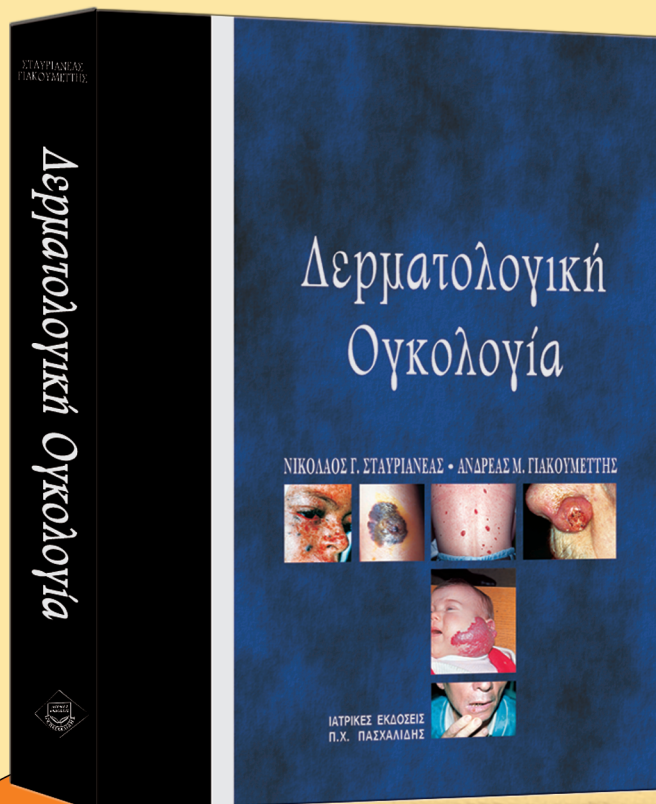
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ
ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΗΜΗΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΧΟΡΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗΣ • ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΣ • ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΕΞ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΙΘΗΣΙΑΣ • ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΙΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ • ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΙΣΤΟΥ • ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΚΤΥΟΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ • ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΡΙΚΕΤΣΙΑ • ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΥΔΑΤΟΣ • ΔΗΓΜΑΤΑ ΕΝΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ



€80

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΑΚΟΥΜΕΤΤΗΣ

Δερματολογική Ογκολογία



€100

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξαρτήματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοϊστοχημεία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνοι Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδος • Σμηματοροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακίνθωμα • Όγκοι εξ Εναποθέσεως - Ξανθελασμάτα • Πολυκεντρική Δικτυοϊστοκυττάρωση • Νευροϊνωμάτωση • Τενοντοελυτρίτιδες, Υμενικές Κύστεις, Ορογόνο Θύλακο, Γάγγλια, Οξεία/Χρόνια • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αιθνητικοί Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφοειδών Εξογκωμάτων Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφωματοειδής Βλατίωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγώδης Μυκτιάση • Λανγκερχανόσις • Όγκοι των Εξαρτημάτων Δέρματος • Μελαγχρωματικό Ξηρόδερμα • Αμαγγείωματα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Τα Πλάσμα Laser της Επιλεκτικής Φωτοθερμολύσης στη Θεραπεία Αγγειακών και Μελαγχρωματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO2 και ND: YAG Laser • Προ-

φυλάξεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δυσνηκτικά Παρανεοπλασματικά Δερματικά Εκδηλώσεις • Δερματομυοσπόδια-Πολυμυοσπόδια: Ό,τι Νεότερο • Βιοψία Όγκων Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδος • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τριχωτού της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασιών των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μύτης - Καρκίνου του Έξω Οτίου - Καρκίνου του Χειλιού • Ο Καρκίνος της Παρείας και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκοφόροι Σχηματισμοί των Μαλακών Μορίων των Άνω Ακρών • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Χέρι - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρεος - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεος • Ρινοίωμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γγναθιαίο Μελαγχρωματικό Σπύδο • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χάρας • Μαλαχαιός Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονομυοβροβονχική Λεμφαδεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοϊνωμάτων, των Προεχόντων Δερματοϊνωσάρκωμάτων και των Σαρκαμάτων των Μαλακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

βιβλιοπωλείο **ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Βιβλιοπωλείο **ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**
Τετραπόλεως 14 Αμπελόκηποι, Τ.Κ. 115 27
Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012,
Fax.: 210 7759 141
e-mail: info@inbooks.gr
site: www.inbooks.gr

Καρδιά και Δέρμα

Δερματολογική Προσέγγιση Ασθενών με Καρδιακές Παθήσεις

Χαρτόδετο • 583 σελίδες • ISBN: 978-960-399-667-5

Τιμή: €45

**Διονύσιος Τσαμπάος
Γεώργιος Μπανταβάνης**

Η καρδιολογία
και η Δερματολογία,
δύο εκ πρώτης όψεως
άσχετες μεταξύ τους
ειδικότητες,
στην πραγματικότητα
έχουν πολλαπλά σημεία
επαφής κυρίως
σε κλινικό επίπεδο.

**Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Βιβλιοπωλείο Εκδόσεων Επιστημών**

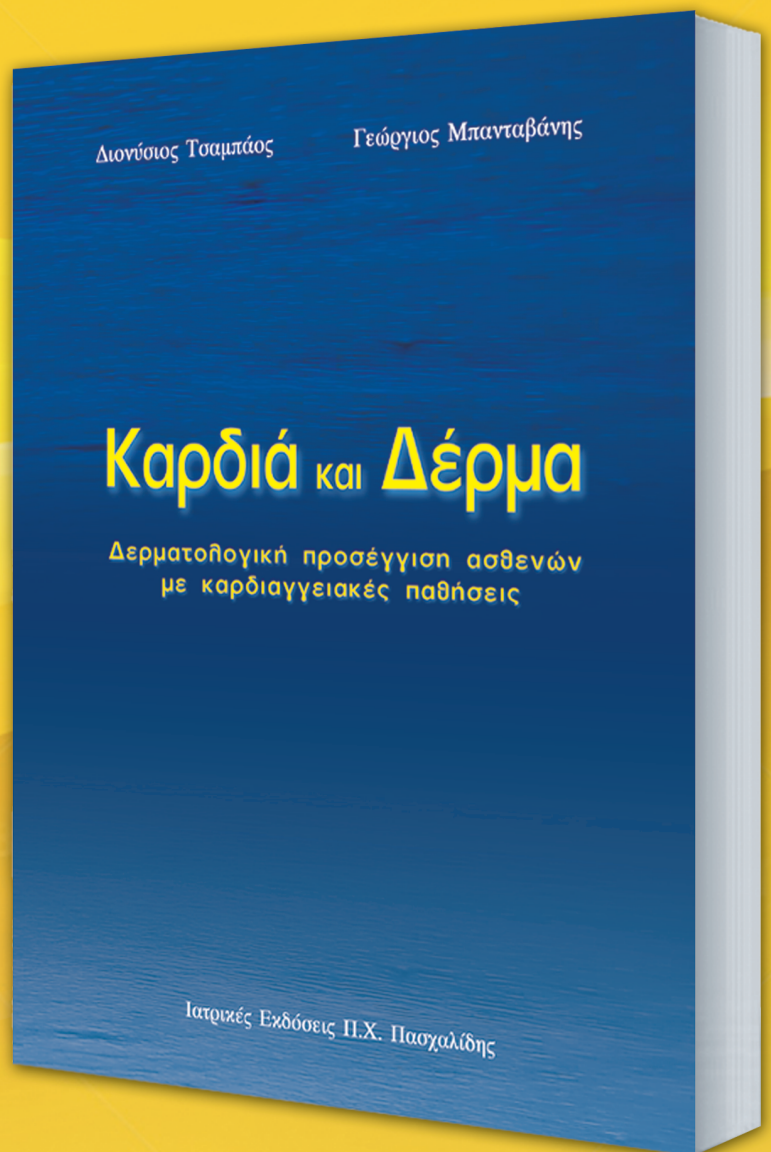
Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, τ.κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012

Fax: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr,

site: www.inbooks.gr



βιβλιοπωλείο
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

BROKEN HILL
Publishers Ltd

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επitrέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα: Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος. Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) έναντι της πρωτεΐνης ιντερλευκίνη (IL)-23, που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωθηθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. **Αντενδείξεις:** Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ιχθυλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και η παρτίδα του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται σαφώς. **Λοιμώξεις:** Το Tremfya μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία με Tremfya δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tremfya θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και το Tremfya θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη. **Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση:** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tremfya, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Tremfya θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας με το Tremfya σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας. **Υπερευαισθησία:** Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία. Ορισμένες περιπτώσεις εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του Tremfya θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. **Ανοσοποιήσεις:** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tremfya, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανολογούμενα εμβόλια. Πριν του εμβολιασμού με ζώντες ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το Tremfya θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευονται την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (ΑΕ) ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Στον Πίνακα 1 παρατίθεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	ADR
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού
	Συχνές	Γαστρεντερίτιδα
	Συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Συχνές	Λοιμώξεις τριχοφυτίας

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια
	Όχι συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Κνίδωση
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	ADR
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Ερύθημα της θέσης ένεσης
	Όχι συχνές	Άλγος της θέσης ένεσης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: **Γαστρεντερίτιδα:** Σε δύο φάσης III κλινικές μελέτες κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Tremfya (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 156, το 4,9% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tremfya ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του Tremfya έως την Εβδομάδα 156. **Αντιδράσεις της θέσης ένεσης:** Σε δύο φάσης III κλινικές μελέτες έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το Tremfya και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Έως την Εβδομάδα 156, το 0,5% των ενέσεων Tremfya σχετίζονταν με αντιδράσεις στη θέση της ένεσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ερυθήματος της θέσης ένεσης και του άλγους της θέσης ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και καμία δεν οδήγησε σε διακοπή του Tremfya. **Ανοσογονικότητα:** Η ανοσογονικότητα του Tremfya αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία. Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις φάσης II και φάσης III, λιγότερο από 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 7% είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya. Σε συγκεντρωτικές φάσης III αναλύσεις, περίπου το 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tremfya ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 156 εβδομάδες θεραπείας. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων της θέσης ένεσης. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/17/1234/002 (1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα). **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 19 Σεπτεμβρίου 2019. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
INJ.SOL 100MG/1ML	BT x 1 PF. PEN x 1ML	1.747,22 €	2.126,82 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Α. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.