

Nem termikus atmoszférikus plazma használata a bőr in situ laphámsejtes karcinómájának kezelésére: esetismertetés

The use of non-thermal atmospheric plasma for the treatment of in situ cutaneous squamous cell carcinoma: a case series

FRIEDMAN CSERHALMI PÉTER DR.¹, FRIDMAN GREGORY DR.²,
FRIDMAN ALEXANDER DR.³

The Skin Center Dermatology Group¹, New City, NY, USA

AA Plasma², Philadelphia, PA, USA

C&J Nyheim Plasma Institute, Drexel University³, Camden, NJ, USA

ÖSSZEFOGLALÁS

Magas előfordulása ellenére a bőr laphámsejtes karcinómája (SCC) továbbra is kezelési kihívást jelent. A nem termikus atmoszférikus plazma (NTAP) egy új, elterjedőben levő eljárás széleskörű bőrgyógyászati alkalmazási lehetőségekkel, beleértve az aktinikus keratózis kezelését is. Tekintettel az aktinikus keratózis és az SCC közötti szoros kapcsolatra, három olyan beteget kezeltünk NTAP használatával, akinek biopsziával igazolt in situ SCC-je volt. Mindhárom beteg nagyon jól tolerálta a kezelést, és 2-5 kezelés után mindannyian elérték a lézió teljes klinikai megszűnését. Ez az esetsorozat rávilágít az NTAP lehetséges szerepére az SCC kezelésében.

Kulcsszavak:

laphámsejtes karcinóma – nem termikus
atmoszférikus plazma – bőrcarcinoma –
nem-invazív kezelés

SUMMARY

Despite its high incidence, cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) remains a treatment challenge. Non-thermal, atmospheric pressure plasma (NTAP) is an emerging modality with a broad range of potential applications in dermatology, including the treatment of actinic keratosis. Given the close relationship between actinic keratosis and SCC, we treated three patients with biopsy-proven in-situ SCC, using NTAP. All three patients have tolerated the treatment very well, and they all reached full clinical resolution of their lesion after 2-5 treatment sessions. This case series highlights the potential role of NTAP in the treatment of SCC.

Key words:

squamous cell carcinoma – non-thermal
atmospheric plasma – skin cancer,
non-invasive treatment

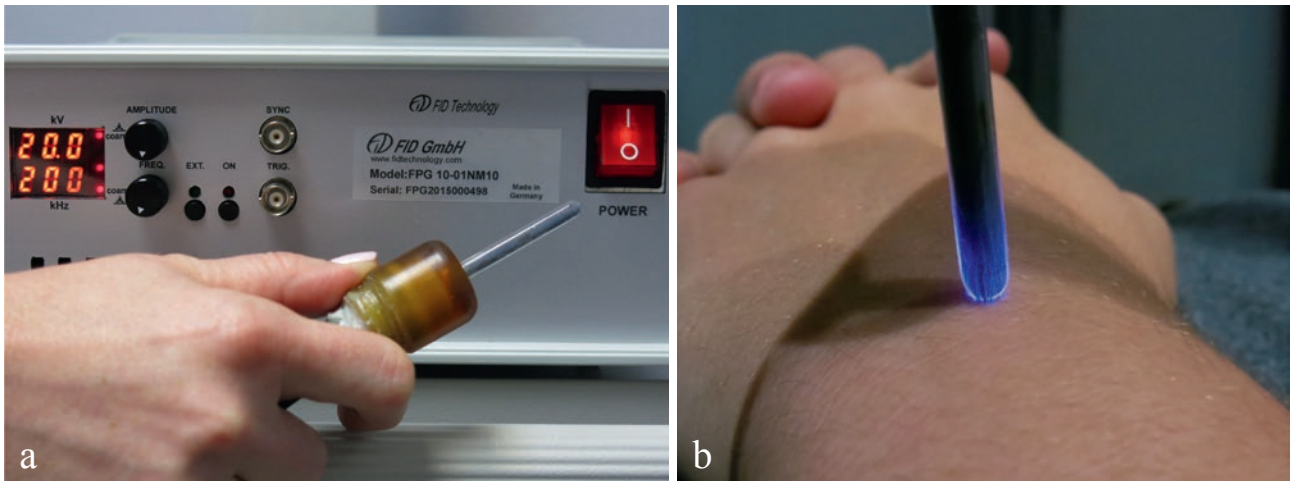
A bőr laphámsejtes karcinómája (SCC) a második leggyakoribb bőrrák. Noha a kezelési lehetőségek széles skálája áll rendelkezésre, beleértve a sebészeti kezelést (kimetszés, Mohs-mikroszkópos műtét, küret és elektrodesikáció, kriosebészet), helyi farmakoterápia és energiaalapú eszközök (lézer, sugárkezelés, fotó-dinamikus terápia), minden jelenleg használt kezelésnek vannak hátrányai (1). Korábban, csoportunk úttörő szerepet játszott a nem termikus atmoszférikus plazma (NTAP) alkalmazásában az aktinikus keratózis (AK) kezelésére (2), amit később több csoporttól származó hasonló közlések követték (3, 4). Az aktinikus keratózist a keratinocita bőrrák potenciális előfutárának tekinthetjük, és az klinikai és bizonyos szövettani hasonlóságokat mutat az SCC-vel, különösen az in situ SCC-vel (isSCC).

Ezen hasonlóság és a két elváltozás közötti szoros kapcsolat miatt, és az AK kezelésében a lézióra irányított NTAP alkalmazásában elért sikerünk alapján úgy döntöttünk, hogy teszteljük ezt a módszert az isSCC-k kezelésére is.

Esetismertetés

1. beteg

Egy 47 éves nő, akinek a kórtörténetében több, nem-melanómás bőrrák is szerepelt, a bal arcon körülbelül 6 mm-es, hámló vörös elváltozással jelentkezett rendelésünkön (2. ábra). A biopszia in situ laphámsejtes karcinómát igazolt. A biopsziás területet NTAP-vel kezeltük a korábban leírt módszerrel (röviden: egy kvarccal borított rézelektroda csúcsát mozgattuk a

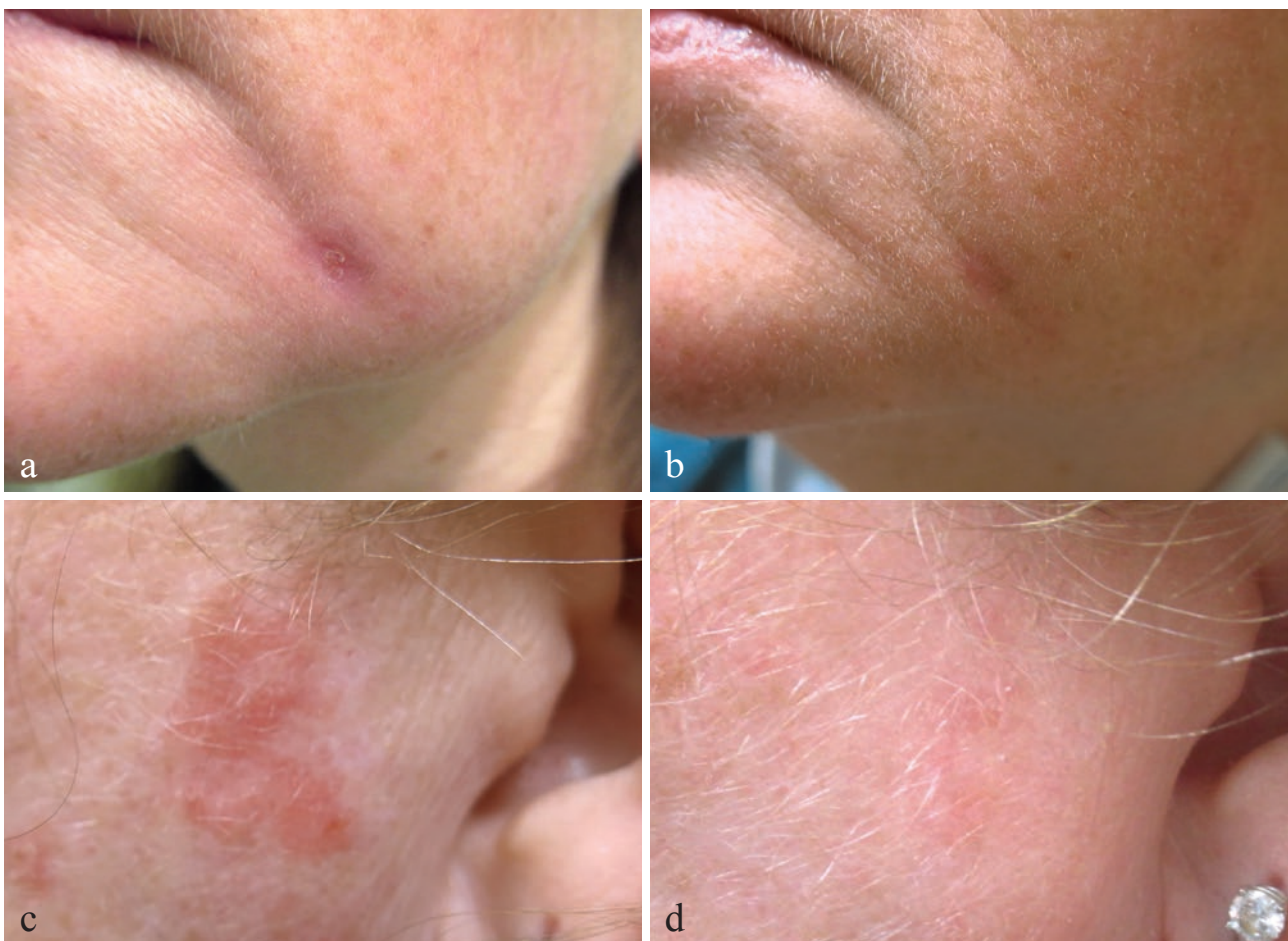


1. a, b ábra

a: NTAP elektród és impulzusgenerátor; b: NTAP elektród működés közben a bőr felszínén

területen, miközben egy impulzusgenerátorhoz csatlakoztattuk, amely 20 kV-os, 20 ns-os impulzust 200 Hz-en szolgáltatott) (1. a, b ábra) (2). A kezelés időtartama két perc volt, és a beteg két kezelést kapott egy hónap különbséggel. Mellékhatások nem

jelentkeztek, és a beteg a kezelést jól tolerálta. Egy hónappal a második kezelés után nem volt jele visszatérő elváltozásnak, csak enyhe bőrpír és heg volt megfigyelhető, ami megfelelt a korábbi biopszia helyének (2. b ábra). A beteget további 2 évig



2. a, b, c, d ábra

Biopsziával igazolt isSCC léziók az arcbőrön kezelés előtt (a, c) és kettő (b) illetve öt (d) NTAP kezelés után egy hónappal

klinikailag követték, visszatérő laphámsejtes karcinóma nem volt megfigyelhető.

2. beteg

Egy 53 éves nőnél, akinek az anamnézisében többszörös nem-melanómás bőrrák szerepelt, hámló, vörös, körülbelül 3,2 cm-es alig kiemelkedő plakk jelent meg a bal preauricularis területen (2. c ábra). A teljes lézió egy kis területének bőrbioptíziája isSCC-t mutatott. A beteg, tekintettel a lézió nagy méretére, a sebészeti kezelést el akarta kerülni. Ugyanakkor, a megelőző években más léziókra kapott helyi 5-fluorouracil- és imiquimod-kezelések jelentős mellékhatásairól számolt be, amelyeket emiatt szintén visszautasított. A kiváló biztonsági profil, a mellékhatások hiánya és az NTAP kezelés ragyogó tolerálhatósága miatt ebbe a kezelési eljárásba a beteg beleegyezett. Az elváltozást 3 részre osztottuk, és mindegyik területet 2 percre kezeltük úgy, hogy az elektródát folyamatosan mozgattuk a felszínen. Mellékhatás nem jelentkezett, a beteg a kezelést jól tolerálta. 5 kezelést végeztünk egy hónapos időtartamokban, és a beteg az utolsó kezelés után 6 hónappal nem mutatott megmaradó vagy visszatérő elváltozást (minimális vörösség mellett) (2. d ábra).

3. beteg

Egy 79 éves férfi, akinek a kórtörténetében többszörös nem-melanómás bőrrák szerepelt, egy körülbelül 1,3 cm nagyságú vörös, hámló plakkal jelentkezett rendelésünkön. A plakk egy részén biopsziás heg volt látható. A biopszia, amelyet előző bőrgyógyászta végzett, isSCC-t mutatott. Az elváltozást a biopszia óta nem kezelték. Tekintettel a terület nagyságára, az NTAP kezelést két részletben, részenként 2 percre adtuk a kezelt elváltozásra. Mellékhatás nem jelentkezett, a beteg a kezelést jól tolerálta. Összesen 3 kezelést végeztünk, egy hónaponként. Egy hónappal a harmadik kezelés után a teljes elváltozás klinikailag elmúlt. Ennél a betegnél hosszú távú követési adatok még nem állnak rendelkezésre.

Megbeszélés

Az SCC kezelése gyakori kihívást jelent, tekintettel arra, hogy a sebészeti eljárások invazívak, hegesedéshez vezetnek, és a nem sebészeti terápiák nemcsak kevésbé megbízhatóak, a mellékhatások kockázata is nagy, és tolerálhatósági korlátok is befolyásolják alkalmazhatóságukat. Mi az NTAP-nek az SCC-k kezelésében játszott lehetséges szerepét vizsgáltuk. Az NTAP egy új kezelési eljárás, amelyet különféle bőrbetegségek kezelési lehetőségeként vizsgálnak világszerte (5). Az NTAP alapja ionizált gáz, aminek előállítása atmoszférikus körülmények között és szobahőmérsékleten történik, szemben a forró plazmával, ahol az ionizált nagy energiájú állapot rendkívül magas hőmérsékleten alakul ki. A forró plazma köznapi példái a hegesztőív és a nap koronája. Az NTAP többféleképpen is előállítható, de ez jellemzően nagyfrekvenciás elektromos impulzussal történik (6). Egyes készülékekben gáz (például hélium vagy argon) 'sugarat' használnak az NTAP-nek a kezelt felületre juttatásához (jet-plazma). Más eszközök a plazmát magán a kezelt felületen hozzák létre, a

célterület és az elektróda közötti elektromos kisülés felhasználásával (lebegő elektródás – dielektromos barrier kisülési plazma, FE-DBD vagy DBD). Az NTAP egy összetett entitás, amely rövid és hosszú élettartamú reaktív anyagokat, elektromos töltésű molekulákat, például reaktív nitrogén- és oxigénfajokat tartalmaz. Az NTAP pontos összetétele függ attól, hogy a plazmát milyen gázból vagy gázkeverékből állítják elő, valamint a folyamatban használt elektromos tér típusától is (7). Az NTAP első alkalmazása a krónikus sebek és lábszárfekélyek kezelésében azon a képességén alapult, hogy gátolja a baktériumok növekedését (8). Laboratóriumi kutatások kimutatták, hogy az NTAP szelektíven képes rosszindulatú sejtvonalakban sejthalált indukálni (9). Ez szolgáltatta az elméleti alapot a NTAP technológia alkalmazásához aktinikus keratózisok kezelésében. Erről az alkalmazásról szóló kezdeti jelentésünk egy DBD NTAP eszköz használatán alapult (2). Más kutató csoportok jet-plazmát és területi kezelést használó későbbi vizsgálatai további klinikai és képalkotó-vizsgálatos bizonyítékot szolgáltattak ennek a módszernek a hatékonyságára. A sejt tenyésztésben igazolt szelektív tumor-sejt ellenes hatás, természetesen alátámasztja a NTAP használatát nem csak AK, de SCC kezelésben is.

Jelen közleményünkben beszámolunk a DBD NTAP alkalmazásáról az isSCC kezelésére, ugyanazon eljárással, amelyet korábban AK betegeknek alkalmaztunk. A kezelési protokoll annyiban volt eltérő, hogy az AK vizsgálatunkban minden elváltozást csak egyszer kezeltünk, míg az itt közölt isSCC betegeket havonta kezeltük addig, amíg teljes klinikai javulást értek el. Ez betegeink esetében 2-5 kezelést igényelt. A leírt esetek mindegyike biopsziával igazolt isSCC volt olyan Fitzpatrick I-es típusú betegek arcborján, akiknek a kórtörténetében többszörös nem-melanómás bőrrák szerepelt. Mindhárom beteg nagyon jól tolerálta a kezelést, a kezelés alatt vagy után mellékhatásokról nem számoltak be. A kezelés utáni követési időszak 2 év és 6 hónap volt az 1. és 2. betegnél, de csak egy hónap a 3. betegnél. A kezelés után bőrbioptíziát nem végeztünk, részben azért, mert az NTAP kezelést azért választottuk, hogy elkerüljük az invazív beavatkozásokat. Másrészt a 2. és 3. beteg esetében a teljes, nagy területről kellett volna biopsziát venni, ami egyenértékű lett volna a sebészeti kezeléssel, és így megsemmisítette volna az NTAP kezelés alkalmazásának előnyeit. Ennek az esetismertetésnek korlátai a betegek alacsony száma, a kontrollok hiánya, a hatásosság igazolásának klinikai vizsgálaton kívüli diagnosztikus (például képalkotó) eljárások hiánya és a 3. beteg esetében a rövid követési intervallum. Tudomásunk szerint ez az első jelentés NTAP alkalmazásáról a bőrön megjelenő SCC kezelésére humán alanyokban. Bár további, kiterjedt vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy eredményeinket nagyobb beteganyagban, különféle diagnosztikus eljárások felhasználásával megerősítsük, ez az esetsorozat azt mutatja, hogy a NTAP egy nagyon jól tolerálható, hatékony új módszer lehet a bőrön megjelenő SCC kezelésére.

IRODALOM

1. *Alam M, Armstrong A, Baum C és mtsai.*: Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* (2018) *78(3)*, 560-578. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.007
2. *Friedman PC, Miller V, Fridman G és mtsai.*: A. Successful treatment of actinic keratoses using nonthermal atmospheric pressure plasma: A case series. *J Am Acad Dermatol.* (2017) *76(2)*, 349-350. doi:10.1016/j.jaad.2016.09.004
3. *Arisi M, Soglia S, Guasco Pisani E és mtsai.*: Cold Atmospheric Plasma (CAP) for the Treatment of Actinic Keratosis and Skin Field Cancerization: Clinical and High-Frequency Ultrasound Evaluation. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2021) *11(3)*, 855-866. doi:10.1007/s13555-021-00514-y
4. *Koch F, Salva KA, Wirtz M és mtsai.*: Efficacy of cold atmospheric plasma versus diclofenac 3% gel in patients with actinic keratoses: a prospective, randomized, and rater-blinded study (ACTICAP). *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) *34(12)*, e844-e846. doi:10.1111/jdv.16735
5. *Friedman PC*: Cold atmospheric pressure (physical) plasma in dermatology: where are we today? *Int J Dermatol.* (2020) *59(10)*, 1171-1184. doi:10.1111/ijd.15110
6. *von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann KD.*: Plasmas for medicine. *Phys Rep.* (2013) *530(4)*, 291-320. doi:10.1016/j.physrep.2013.05.005
7. *Isbary G, Shimizu T, Li YF és mtsai.*: Cold atmospheric plasma devices for medical issues. *Expert Rev Med Devices.* (2013) *10(3)*, 367-377. doi:10.1586/erd.13.4
8. *Assadian O, Ousey KJ, Daeschlein G és mtsai.*: Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* (2019) *16(1)*, 103-111. doi:10.1111/iwj.12999
9. *Lee JH, Om JY, Kim YH és mtsai.*: Selective killing effects of cold atmospheric pressure plasma with no induced dysfunction of epidermal growth factor receptor in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One.* (2016) *11(2)*, 1-17. doi:10.1371/journal.pone.0150279

Érkezett: 2023.08.28.

Közlésre elfogadva: 2023.09.21.