

Krüoteraapia – lihtne ja tõhus ravimeetod nahamoodustiste ravis

Alina Brokk¹, Kristi Abram^{2,3}

Krüoteraapia ehk ravimine külmaga hõlmab laiemas mõttes mitmeid erinevaid ravimeetodeid. Kitsamalt võttes mõeldakse krüoteraapia all erinevate nahamoodustiste ravi vedela lämmastikuga. Vedel lämmastik toimib kudedesse eri toimemehhanismidega: osmoos, kristalliseerumine, membraanide kahjustamine, vaskulaarne kahjustus, apoptoos. Kolm peamist tehnikat vedela lämmastikuga ravimisel on pihustamis- ehk spreitehnika, metallsondi kasutamine ja vatipulgaga aplitseerimine. Krüoteraapia näidustuseks on healoomulised, piirpahaloomulised ja ka mõned pahaloomulised nahakasvajad.

Artikli eesmärk on anda ülevaade vedela lämmastiku toimemehhanismidest kudedele ja tutvustada lämmastiku aplitseerimise erinevaid tehnikaid. Samuti on käsitletud krüoteraapia ravisoovitusi erinevate nahakasvajate puhul, vastunäidustusi ja võimalikke kõrvaltoimeid.

Krüoteraapia ehk külmaravi hõlmab laiemas vaates kõiki meetodeid, kus kudede ravimiseks kasutatakse nende jahutamist, näiteks jääkoti asetamist turses olevale piirkonnale või spetsiaalses külmkambris viibimist (1). Dermatoloogias kasutatakse kõige sagedamini külmaravi soolatüügaste, teravate kondüloomide, nakkusliku molluski, nahapaksendite, seborroilise ja aktiinilise keratoosi ning solaarlentiigoga haigete ravis (2).

Artiklis on käsitletud kitsamalt krüoteraapia meetodit, mida ingliskeelses kirjanduseks nimetatakse ka krüokirurgiaks (*cryosurgery*) (3). Kuna Eesti meditsiinimaastikul on harjumuspärane kasutada terminit „krüoteraapia“, on artiklis kasutatud just seda Eesti arstidele tuttavat terminit.

AJALUGU

Krüoteraapia esimesed katsetused ulatuvad 1845. aastasse, mil dr James Arnott avastas, et kudede paikne külmutamine võib põhjustada nende hävinemist. Dr Arnott kasutas külmutamiseks soola ja purustatud jää segu. Kuna madalaim temperatuur, mida selle meetodiga oli teoreetiliselt võimalik saavutada, ei langenud alla -24 °C , siis oli ravi eesmärk pigem palliatiivne, s.t nahatuumoritest põhjustatud valu ja veritsuse vähendamine (4).

Järgmise viiekümne aasta jooksul arenes krüoteraapia mitmes suunas – kasutusele

võeti vedel õhk, vedel hapnik ja süsihappelumi. Kõigil neil olid oma miinused: vedel õhk oli kergesti süttiv, vedel hapnik raskesti kättesaadav, süsihappelund oli võimalik kasutada ainult tahkel kujul, mille aplitseerimisel ei langenud pinna temperatuur alla -79 °C . Kirjeldatud puudused piirasid nende ainete kasutamist pahaloomuliste kasvajate ravis (5). Krüoteraapia ajaloo pöördepunkt toimus eelmise sajandi viiekümnendatel aastatel, mil inglise nahaarst Allington võttis esimesena kasutusele vedela lämmastiku (temperatuur -196 °C). Viisteist aastat hiljem hakkasid turule ilmuma juba külmaaerosoolid ning lai valik abivahendeid ja tarvikuid (6).

KRÜOTERAAPIA TOIMEMECHANISMID KUDEDELE

Krüoteraapia mõju kudedele saabub mitme erineva toimemehhanismi kaudu:

1. Osmoos. Aeglasel külmutamisel hakkab esmalt jäätuma ekstratsellulaarne vedelik ja osmootne rõhk rakuvälises ruumis tõuseb. Selle tulemusena hakkab rakusisene vedelik läbi membraani liikuma ekstratsellulaarsesse ruumi ja kutsub esile rakkude dehüdratatsiooni (7), mis omakorda kahjustab raku ensümaatilise süsteemi funktsioneerimist ning põhjustab raku huku.
2. Kristalliseerumine. Kiire külmutamise toime on teistsugune – vesi jäätub

Eesti Arst 2019; 98(1):27–33

Saabunud toimetusse: 13.09.2018
Avaldamiseks vastu võetud: 11.12.2018
Avaldatud internetis: 28.01.2019

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla naha- ja suguhaiguste keskus,
² TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinik,
³ TÜ Kliinilise meditsiini instituudi nahahaiguste kliinik

Kirjavahetajaautor:
Kristi Abram
kristi.abram@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
krüoteraapia, healoomulised nahamoodustised, nahavähk

raku sees enne, kui jõuab liikuda läbi membraanide väljapoole. Osmootne rõhk kummalgi pool rakumembraani ei muutu, kuid intratsellulaarselt tekkinud jääkristallid kahjustavad raku organelle ning see protsess viib samuti rakkude hävinemiseni (8).

3. Membraanide kahjustus. Sulamise käigus, kui temperatuur tõuseb üle $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, moodustuvad suuremad jääkristallide kogumikud. Seda nimetatakse ümberkristalliseerumisprotsessiks (*recrystallization*). Kudedes, kus rakud on tihedalt üksteise kõrval, kahjustavad need kristallid täiendavalt rakumembraane ja seeläbi ka rakke endid. Soojenemisel sulab esmalt rakuväline jää ja ekstratsellulaarne keskkond muutub hüpotooniliseks, sest eelnevalt on rakusisene vedelik liikunud rakuvaheruumi, kust see hiljem liigub tagasi uuesti kahjustunud rakkudesse, suurendades nende mahtu, viies taas kord rakumembraanide purunemiseni (8).
4. Vaskulaarne kahjustus. Vaskulaarset kahjustust peavad eksperdid eelmistest toimemehhanismidest veelgi olulisemaks. See järgneb kudede otsesele kahjustusele, mille on tekitanud jääkristallid, ning määrab lõpliku kahjustuse ulatuse kudede sulamisel. Vaskulaarsed muutused hakkavad toimuma juba temperatuuril $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esiteks tekib vasokonstriksiooni tulemusena tsirkulatoorne staas, mis kutsub esile kudede tsirkulatsioonihäire tõttu hüpoksia/anoksia ja isheemilise kahjustuse (8). Sulamise käigus tekib kompensatoorne vasodilatatsioon. Krüoteraapia tekitab ka endoteelihakjustust, mis suurendab kapillaaride seinte permeaablust, turset, trombotsüütide agregatsiooni ja mikrotrombi moodustumist (8, 9). Sellega võib seletada ka turset, mis tekib nahal pärast protseduuri.
5. Apoptoos. Rakud, mis ei ole külma otsesel toimel veel hävinud, võivad üle minna apoptoosi (rakkude programmeeritud surma). On leitud, et apoptootilised mehhanismid lülituvad sisse 2–8 tundi pärast külmutamist. Punktis, mis oli protseduuri ajal otseselt kontaktis vedela lämmastikuga või krüosondiga, tekib kahjustus eelkõige nekroosi tõttu, perifeerias aga apoptoosi tõttu (10).

Mida kiiremini kudesid külmutada (kudede külmumise kiirus sõltub valitud

metoodikast ja sellest, missugust ainet külmutamiseks kasutati), seda suurem tähtsus on just rakusisese jää formeerumisel. Teadlastele on palju huvi pakkunud rakke hävitava optimaalse temperatuuri leidmine, kuid see on väga koespetsiifiline. Loomkatsete käigus on selgunud paljude rakkude tundlikkus külma suhtes: näiteks koera reieluu rakkudele on letaalne temperatuur $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, neerude, maksa ja eesnäärme rakud hävivad $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures (11).

Inimkeha koed külmuvad $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures, kuid see ei ole surmav temperatuur. Erandiks on melanotsüüdid – naha kõige tundlikumad rakud, mis hävivad juba $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures. See on ka põhjuseks, miks kaasneb krüoteraapiaga tihti hüopigmentatsioon, mis on reeglina väljendunud eelkõige tumedanahalistel patsientidel.

Karvafolliikli rakud ja rasunäärmete rakud hävivad $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, keratinotsüüdid $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja fibroblastid $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures, olles kõige resistentsamad külma suhtes. Kiiresti jagunevate rakkude (nahas vastavalt basaalsed keratinotsüüdid) veesisaldus on proportsionaalne mitoetilise indeksiga ja need rakud kahjustuvad suurema tõenäosusega. Kristallide formeerumine ja koe hävimine algab $-21,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures. Healoomuliste kasvajate ravis kasutatakse enamasti temperatuuri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, pahaloomuliste kasvajate puhul peavad temperatuurid olema madalamad, enamasti $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (12). Krüoteraapia puhul sõltub kahjustuse ulatus järgmistest parameetritest:

- kudede jahtumise/külmutamise kiirusest,
- minimaalsest temperatuurist,
- minimaalse temperatuuri kestusest,
- sulamise kiirusest (13).

TÖÖVAHENDID

Tavaliselt kasutatakse krüoteraapiaprotseduuri tegemiseks vedelat lämmastikku, krüokannu ning selle erinevaid otsikuid (vt foto 1 ja 2).

Krüokannude mahtuvus on 300–500 ml ning neis säilib vedel lämmastik kuni 24 tundi. Krüokannu otsikute avaused, kust vedel lämmastik väljub, on erinevate diameetritega – mida suurem avaus, seda suuremal hulgal vedelat lämmastikku korruga väljub ja seda suuremat pindala saab korruga külmutada. Otsikute suurust tähistatakse tähtedega A-st F-ini, seejuures

otsikut edasi-tagasi lesiooni ühest äärest teise (vt joonis 1).

2. Sonditsikuga krüokannu kasutades jahutab vedel lämmastik metallist sondi ja lämmastiku madal temperatuur kandub üle sondiga kontaktis olevale nahale. Erialakirjanduses on seda tihti nimetatud suletud süsteemiks. Sõltuvalt sellest kui tugevalt sondile suruda, saab mõjutada kudede jahtumist sügavuti ja lateraalsele. Parema kontakti saavutamiseks otsiku ja naha vahel, samuti otsiku lihtsamaks eemaldamiseks nahalt võib kasutada väikest kogust vaseliini. Sondiga külmutamine sobib paremini kohtades, kuhu on spreiga raske ulatuda (nina ja suu limaskestad), samuti kui ravitakse nahamoodustisi silmalaugudel, kus peab olema väga täpne ning laiale alale pihustamine võib kahjustada ümbritsevad kudesid.

Sonditehnika sobib hästi vaskulaarsete moodustiste (nt kirssangioomide) raviks, sest sondiga vajutamine surub lesioonist vere ajutiselt välja ning vähendab verejooksu ohtu (15). Sonditehnika sobib samuti dermatofibroomide, limasüstide ja ksantelasmiidide raviks. Seda tehnikat kasutatakse ka pindmiste basalioomide ja isegi lamerakk-kartsinoomide ravis (14). Nahavähkide ravi tuleks siiski kindlasti usaldada erialaspetsialistile, sest eelnevalt tuleb kindlaks teha kasvaja sügavus ja kaaluda ka muid ravimeetodeid. Sondi puudumisel võib kasutada ka anatoomilisi pintsette (*forceps technique*), haarates lesiooni pintsettide vahele ja seejärel pihustades lämmastikku pintsettidele (sobib hästi pehmete fibroomide puhul).

3. Vatipulgaga aplitseerimine on vähem eelistatud viis, sest vatitiku vedelast lämmastikust väljavõtmise ja lämmastiku nahale kandmise vältel soojeneb vatitikk kiiresti ja toimib vähem efektiivselt. Surve vatitikule parandab mõnevõrra toimet, sest surub samal ajal kokku veresooneid. Tuleb ka meeles pidada, et kord kasutatud vatitikku ei tohi enam teist korda vedelasse lämmastikku kasta, et mitte kontamineerida krüokannu sisu patsiendi nahalt pärinevate mikroobidega ja viirustega (nt adenoviirus). Seda tehnikat kasutatakse tavaliselt viirustüügaste ravis, kuid eelistatud on siiski kaks eelnevat meetodit (14).

Üks harvemini kasutatav meetod on intralesionaalne krüoteraapia. Kõige rohkem rakendatakse seda keloidarmide raviks (16). Protseduuriks kasutatakse spet-

siaalset pikendust, mis võimaldab ühendada krüospreid ühekordse 20G nõelaga. Protseduur vajab ravitava ala eelnevat tuimastust lidokaiiniga (novokaiini/bupivakaiiniga). Krüokannuga ühendatud nõel sisestatakse ühest otsast keloidi (või muu ravitava lesiooni) sisse, ning läbides nahamoodustist kogu ulatuses, väljutakse teisest otsast. Seejärel alustatakse vedela lämmastiku pihustamist ning jätkatakse, kuni nahamoodustis (nt keloid) ning 5–10 mm marginaalala muutub valgeks (külmub ära). See kestab 10–60 sekundit (17). Protseduuri vältel külmub nõel patsiendi koe külge kinni, seega tuleb enne nõela väljavõtmist oodata ülessulamist.

Krüoteraapias on kasutusel mõiste *freeze-thaw cycle* – see tähendab koe külmutamist ja täielikku sulamist. Tsükli kordamine suurendab ravi efektiivsust ning on pahaloomuliste moodustiste puhul lausa kohustuslik (12).

KRÜOTERAAPIA SOOVITUSLIKUD RAVISKEEMID

Külmutamisaeg varieerub väga suurtes piirides ja sõltub nii nahamoodustise suurusest kui ka selle iseloomust. Oluline on ka mõista, mis toimub krüoteraapia ajal koes kolmemõõtmeliselt. Külmutamise käigus (kandes vedelat lämmastikku otsesel meetodil või sondiga) formeerub nn jääpall. Temperatuur selle sees ei ole ühtlane, olles keskel kõige madalam ning tõustes perifeeria ja sügavuse suunas. Piirpahaloomuliste ja pahaloomuliste moodustiste ravi puhul tuleb arvestada, et eesmärk on hävitada täielikult pahaloomulised rakud, olles samal ajal võimalikult säästlik terve koe suhtes. Et tagada kõikide kasvajakudede hävimine, on piirpahaloomuliste ja pahaloomuliste kasvajate ravis kuldreeglik 5 mm serv – see tähendab, et tuleb külmutada ka 5 mm ulatuses tervet nahka, et temperatuur kasvaja sees oleks selle hävitamiseks piisavalt madal. Samuti on väga oluline arvestada kasvaja ja formeeruva jääpalli sügavust. Külmutamise ulatust saab hinnata lateraalse laienemise põhjal – külmutamise sügavus on umbes 1,5-kordne formeerunud jääpalli raadiusest (14).

Krüoteraapia ei sobi siiski kõigi naha pahaloomuliste kasvajate raviks ja võiks olla pigem teise valiku ravimeetod kirurgilise ravimeetodi järel. Kindlasti ei ole lubatav raviga krüoteraapia meetodil melanoome,

Tabel 1. Nahakasvajate krüoterapia soovituslikud raviskeemid

Kasvaja iseloom	Külmutamise aeg (s)	Külmumis-/sulamistsüklite arv	Protseduuride kordamise sagedus
Healoomulised			
Nakkuslik mollusk	5–10	1	1 kord kuus
Seborroiline keratoos	10–15	1–2	Ühekordselt
Pehme fibroom	5	1	Ühekordselt
Solaarlentiigo	5	1	Ühekordselt
Viiruslik tüügas	10–60	1–2	1 kord kuus 3 korda
Terav kondüloom	10–20	1–2	1 kord kuus 3 korda
Prekantseroosid			
Aktiiniline keratoos	5–20	1	Ühekordselt
Boweni haigus	15–30 (marginaal 3 mm)	1–2	1 kord kuus 3 korda
Pahaloomulised NB! Serv 5 mm			
Basaalrakk-kartsinoom	60–90	2–3	Ühekordselt
Lamerakk-kartsinoom	60–90	2–3	Tavaliselt ühekordselt
Kaposi sarkoom	20–40	2–3	Üks kord kuus 3 korda

nodulaarseid või infiltratiivseid basaliome ning nahamoodustisi, mille loomus on ebaselge. Üldjuhul otsustatakse krüoterapia kasuks siis, kui PDT (fotodünaamiline ravi) ja muud võimalused ei ole kättesaadavad või ei ole mingil põhjusel teostatavad (nt koostööd mitte tegev patsient, palliatiivne ravi).

Basalioomi ja lamerakulise kartsinoomi puhul on eksperdid välja töötanud konkreetsed kriteeriumid, mille puhul krüoterapiat tohib kasutada: kasvaja sügavus vähem kui 3 mm (vajalik biopsiaga kinnitada), seejuures ei ole kasvaja fikseeritud allasetsevate kudede külge, läbimõõt väiksem kui 2 cm, väikese riskiga alad (keha, jäsemed, põsed, laup, kael, juustega kaetud peanahk), pindmine basaalrakk-kartsinoom (mitte skleroseeriv), selgelt piiritletud kasvaja, primaartuumor (mitte retsiidiiv) (18). Soovituslikud ekspositsiooniajad ja protseduuride sagedus on esitatud tabelis 1.

KRÜOTERAAPIA EELISED TEISTE RAVIMEETODITE EES

Krüoterapia on lihtne, tõhus ja odav ravimeetod, millel on tavakirurgia ees mitmeid eeliseid. Külmutamisel on nii valuvaigistav kui ka raviv toime. Protseduur on kohe tehtav ega vaja pikka ettevalmistamisega. Anesteesia ei ole enamasti vajalik, vaid sõltub ravitava lesiooni iseloomust ja patsiendi eripäradest (nt väikesed lapsed). Protseduur on suhteliselt ohutu: sellega ei kaasne haavandeid ja infektsiooni risk on

väga väike ning see tagab omakorda suurepärase kosmeetilise tulemuse. Protseduuri järel ei ole vaja erilist haavahooldust ega õmbluste eemaldamist. Puuduvad piirangud töö või sportimise suhtes. Krüoterapia seadmeid on lihtne transportida. Krüoterapiat tohib kasutada rasedatel (18).

KRÜOTERAAPIA VASTUNÄIDUSTUSED

Nagu igal ravimeetodil, on ka krüoterapias mõned piirangud. Krüoterapia on vastunäidustatud inimestele, kellel on krüoglobulineemia, krüofibrinogeneemia külmaurtikaaria, külmatalumatus (s.o ebanormaalne tundlikkus külma keskkonna või madala temperatuuri suhtes), agammaglobulineemia, tugev ateroskleroos ravitava alal, hulgemüeloom, gangrenoosne püoderma, Raynaud' sündroom (eriti sõrmedel/varvastel), ebaselge põhjusega düskraasia veres. Suhtelisteks vastunäidustusteks peetakse veel immuunsupressiooni, villilisi haigusi või antikoagulantide tarvitamist.

Protseduuri tegemisel tuleks olla ettevaatlik tumedanahaliste patsientidega (sest melanotsüüdid on külmutamise suhtes kõige tundlikumad naharakud ja on oht hüpopigmentatsiooniks), vanuritega, tundlikkushäirete korral, kiirguskahjustusega (sh ka ultraviolettkiirgus) nahal ja luuliste väljavõlvumuste piirkonnas (12, 18). Imikute ja väikelaste puhul tuleb arvestada, et prot-

seduur on valulik ja kaaluda tuleks teisi võimalikke ravimeetodeid (nt peitsimine paiksete ravimitega või spontaanne paranemine). Kui otsustatakse siiski krüoteraapia kasuks, on väiksematel lastel soovitatav kasutada tuimastust EMLA-kreemiga (lido-kaiini ja prilokaiini kreem).

KRÜOTERAAPIA TÛSISTUSED JA NENDE VÄLTIMINE

Vedela lämmastikuga töötamisel tuleb meeles pidada, et selle temperatuur on $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, mis võib põhjustada tõsist nahakahjustust, ning alati peab jälgima ohumeetmeid.

Krüoteraapia tÛsistusi saab jaotada sõltuvalt tekkimise kiirusest ja kestusest, kas kohesteks ning hilisteks või ajutisteks ja püsivateks. Kohe võivad avalduda veritsus, villid, tursed, lämmastiku põhjustatud emfüseem, valu, vaskulaarne peavalu ja vasovagaalne sünkoop. Hilisemate tÛsistustena, mis tekivad vahel päevi ja isegi kuid hiljem, võivad esineda veritsus, liigne granulatsioonkoe vohamine, infektsioon, kõõluserebend või haavandid. Ajutiste tÛsistuste alla kuuluvad muutunud tundlikkus, hüperpigmentatsioon, hüpertroofiline armistumine, miiliad, püogeenne granuloom. Alopeetsia, atrofia, kõhre nekroos ja hüpopigmentatsioon võivad aga olla permanentsed (18).

Healoomuliste nahamuutuste korral saab paljude tÛsistuste riski vähendada, kui külmutamise kestus ei ületa 30 sekundit. Pahaloomuliste kasvajate ravil näo piirkonnas tuleb alati võimaluse korral eelistada kirurgilist ravi, sest krüoteraapiaga võib kaasneda kehvem kosmeetiline lõpptulemus kui kirurgilise raviga (19), lisaks on suure riskiga piirkondades (nina, periorbitaalne piirkond, huuled) krüoteraapia seotud retsidiivide suurema riskiga. Krüoteraapiaga tuleb olla väga ettevaatlik piirkondades kus esineb loomulik karvakasv: juustega kaetud peanahk, kulmud, sest tÛsistusena võib tekkida armistuv alopeetsia (2).

KOKKUVÕTE

Krüoteraapia on lihtne, kiire, tõhus ja veretu protseduur, mida saab rakendada otse arstikabinetis vastuvõtu ajal. Healoomuliste nahakasvajate puhul teevad protseduure ka vastava väljaõppe saanud õed. Sageli tõstatub küsimus, miks ei saa patsiendid pöörduda protseduuride kabinetti omal algatusel, vaid nõutav on nahaarsti saate-

kiri. Tuleb siiski arvestada, et krüoteraapia käigus nahamoodustis hävitatakse ja seda pole hiljem võimalik histoloogiliselt uurida. Sellel põhjusel peab enne protseduuri olema spetsialist nahamoodustise diagnoosi dermatoskoopiliselt ja/või histoloogiliselt kinnitanud, et tagada patsiendile kõige sobivama ravimeetodi valik (seda eelkõige naha pahaloomuliste kasvajate ravis). Ebaselge loomusega nahakasvajate puhul ei ole külmutamine lubatud, eelistada tuleks kirurgilist ravi, mis võimaldab moodustise histoloogilist kontrolli.

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvide konflikt.

SUMMARY

Cryotherapy – a simple and effective method for treatment of skin tumours

Alina Brokk¹, Kristi Abram^{2,3}

Cryotherapy, or treatment with cold, involves several different therapies. More specifically, cryotherapy means the treatment of various skin tumours using liquid nitrogen. Liquid nitrogen works on tissues through several different mechanisms of action: osmosis, crystallisation, membrane damage, vascular damage, and apoptosis. The three main techniques are open-spray technique, cryoprobe technique, and dipstick applicator method. Cryotherapy is indicated for treatment of benign skin tumours, precancerous skin lesions, and non-melanoma skin cancer. The aim of the current review was to give an overview of the mechanisms of action of liquid nitrogen on tissues and to introduce different techniques of the application of liquid nitrogen. Recommendations for treatment of different skin tumours, contraindications, and possible side effects of cryotherapy are also presented.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Medical Definition of Cryotherapy. Medterms medical dictionary a-z list; viimati muudetud 13.05.2016. <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=63829>.
2. Afsar FS, Erkan CD, Karaca S. Clinical practice trends in cryosurgery: a retrospective study of cutaneous lesions. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32:88–93.
3. Collins English Dictionary. COBUILD Advanced English Dictionary. HarperCollins Publishers. <https://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/surgery>.
4. Desarda KK, Kaluskar (Foreword) SK. *Cryosurgery: Clinical application of Otorhinolaryngology*. 1st ed. India: Jaypee Brothers Medical Pub; 2013.

¹ Internal Medicine clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ² Department of Dermatology, University of Tartu, Tartu, Estonia, ³ Dermatology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kristi Abram kristi.abram@kliinikum.ee

Keywords: cryotherapy, benign skin tumours, non-melanoma skin cancer

- Cooper SM, Dawber RP. The history of cryosurgery. *J R Soc Med* 2001;94:196–201.
- Pasquali P. *Cryosurgery a practical manual*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015.
- Zhang A, Xu LX, Sandison GA, Cheng S. Morphological study of endothelial cells during freezing. *Phys Med Biol* 2006;51:6047–60.
- Theoderescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. *Rev Urol* 2004;6:S9–19.
- Xu K, Korpan NN, Niu L. *Modern Cryosurgery for cancer*. 1st ed. London: World Scientific; 2012.
- Forest V, Pech M, Campos L, Guyotat D, Vergnon JM. Effects of cryotherapy or chemotherapy on apoptosis in a non-small-cell lung cancer xenografted into SCID mice. *Cryobiology* 2005;50:29–37.
- Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology* 2009;59:229–43.
- Zouboulis CC. Principles of cutaneous cryosurgery: an update. *Dermatology* 1999;198:111–7.
- Hoffmann NE, Bischof J. C. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002;60:40–9.
- Cranwell WC, Sinclair R. Optimising cryosurgery technique. *Aust Fam Physician* 2017;46:270–4.
- Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician*. 2004;69:2365–72.
- Goldenberg G, Lubner AJ. Use of intralesional cryosurgery as an innovative therapy for keloid scars and a review of current treatments. *Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:23–6.
- O'Boyle CP, Shayan-Arani H, Hamada MW. Intralesional cryotherapy for hypertrophic scars and keloids: a review. *Scars Burn Heal* 2017. DOI: 10.1177/2059513117702162
- Zimmerman E, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician* 2012;86:1118–24.
- Smith V, Walton S. Treatment of facial basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer* 2011. DOI: 10.1155/2011/380371.

AKEI-d võivad suurendada kopsuvähi tekkeriski

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEI) on tõhusad hüpertooniatõve ravimid, mis on lühiajalisel tarvitamisel suhteliselt ohutud. Küll aga on pakkunud kõneainet kahtlus, et AKEI pikaajaline tarvitamine on seotud pahaloomulise kasvaja, sealhulgas kopsuvähi suurenenud tekkeriskiga. Võimalikul seosel on ka bioloogiline alus – nimelt põhjustavad AKEI-d kopsudes bradükiniini kuhjumise, mis stimuleerib kopsuvähi kasvu. Lisaks põhjustavad AKEI-d ka substants P sisalduse suurenemise, kuid substants P-d esineb kopsuvähi koes ning see on seotud tuumori proliferatsiooni ja angiogeneesiga.

Juhuslikustatud kontrolluuringute metaanalüüside tulemusel ei ole AKEI-de tarvitamise ja vähi tekkeriski suurenemise vahel seost leitud, kuid tegemist on olnud väikeste kohortide ja lühikese jälgimisperiodiga (keskmiselt 3,5 aastat) uuringutega.

Rohkete vastukäivuste ja piiratud info tõttu viidi 1988.–2015. aastal Ühendkuningriigis läbi suur rahvastiku-uuring, et hinnata, kas AKEI-d suurendavad angiotensiini retseptorite blokaatoritega (ARB) võrreldes kopsuvähi tekkeriski. Uuriti, kas esineb

seos AKEI pikaajalise tarvitamise ja kopsuvähi esinemissageduse vahel, ning kui seos eksisteerib, siis millise aja möödudes vähi tekkerisk oluliselt suureneb.

Kohorti kuulus 992 061 inimest, keda jälgiti keskmiselt 7 aasta jooksul. Jälgimisperiodi jooksul tarvitas AKEI-d 335 135, ARBi 29 008 ja mõlemasse klassi kuuluvaid ravimeid 101 637 inimest. Kõige rohkem tarvitati AKEI-d ramipriili (26%, 257 420 patsienti), lisinopriili (12%, 120 641 patsienti) ja perindopriili (7%, 70 955 patsienti). AKEI tarvitajad olid suurema tõenäosusega mehed, alkoholi liigtarvitajad, suitsetajad ning ülekaalulised. Sageli tarvitasid nad lisaks AKEI-le ka statiine ja teisi retseptiravimeid. Kopsupõletike, tuberkuloosi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse esinemises AKEI ja ARBide tarvitajatel statistiliselt olulist erinevust ei olnud.

6 350 584 inimaasta jooksul diagnoositi 7952 inimesel kopsuvähk, esinemissagedus 1,3 juhtu 1000 inimaasta kohta. Võrreldes ARBidega olid AKEI-d seotud 14% võrra suurema riskiga kopsuvähi tekkeks (1,6 vs. 1,2 juhtu 1000 inimaasta kohta). Kopsuvähi tekkeriski suurenemist ei täheldatud alla 5 aasta pikkuse AKEI-de tarvitamise järel, kuid pikemaajalisel tarvitamisel risk suurenes. 5 kuni 10 aasta jooksul

tarvitamisel oli risk 22% ja üle 10 aasta väldanud ravi korral 31% suurem.

Seos AKEI ning kopsuvähi vahel on ka bioloogiliselt seletatav. Lisaks angiotensiin I-le metaboliseerib angiotensiini konverteeriv ensüüm ka vasodilataator bradükiniini. AKEI-d põhjustavad bradükiniini kuhjumise kopsudes. Mitmetest kasvajalistest kudedest (ka kopsuvähist) on leitud bradükiniini retseptoreid ning bradükiniin stimuleerib otseselt vähikoe kasvu ja angiogeneesi. Lisaks suurendab bradükiniin maatriksi metalloproteinaaside aktiveerimise kaudu veresoonte läbilaskvust, hõlbustades nõnda kasvaja invasiooni ja metastaseerumist. AKEI-d põhjustavad ka kasvajarakkude paljunemist ja angiogeneesi stimuleeriva substants P kuhjumist.

Olgugi et riski suurenemine on tagasihoidlik, tuleb meele pidada, et AKEI-d on ühed sagedamini määratavatest ravimitest. Seetõttu võib ka vähene suhteline toime tähendada, et suurema kopsuvähiriskiga inimeste hulk on märkimisväärne ning täpsemaks riski hindamiseks oleksid vajalikud pikemaajalised uuringud.

REFEREERITUD:

Hicks B, Filion K, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4209.