



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطبّ البشري

قسم الأمراض الجلديّة والزّهرية

مشاركة حمض الأسيتيك ثلاثي الكلور مع الجراحة القرية كمعالجة تتابعية في

تدبير التقرانات السفعية وتسرطن الحقل

أطروحة علميّة أُعدّت لنيل شهادة الدّراسات العليا في الأمراض الجلديّة والزهرية

إعداد: عمّار بشير البالي

رئاسة

إشراف

أ.م. د كندة فاروق الشّوا

أ.م. د. نضال سعيد حمّادي

كلية الطبّ البشري - جامعة دمشق

كلية الطبّ البشري - جامعة دمشق

العام الدراسي: 2024-2025 م

قرار لجنة الحكم

شُكْرٌ وَتَقْدِيرٌ

شُكْرٌ خَاصٌّ لِلدُّكْتُورِ نِضَالِ حَمَّادِي عَلَى إِشْرَافِهِ عَلَى هَذَا الْبَحْثِ وَعَلَى جُهودِهِ الْمُبَذُولَةِ فِي إِدَارَةِ قِسمِ الْعِلَاجِ الضَّوئِيِّ فِي مَسْتَشْفَى
الْأَمْرَاضِ الْجُلْدِيَّةِ وَالنَّاسِلِيَّةِ فِي دِمَشَقِ

شُكْرٌ عَمِيقٌ لِلدُّكْتُورَةِ كُنْدَا الشَّوَّا عَلَى مَسَاعِدَتِهَا فِي إِجْزَازِ هَذَا الْبَحْثِ وَعَلَى جُهودِهَا فِي إِدَارَةِ الْمَسْتَشْفَى الْأَكَادِمِيِّ لِلْأَمْرَاضِ الْجُلْدِيَّةِ
وَالنَّاسِلِيَّةِ فِي دِمَشَقِ

شُكْرٌ لِلدُّكْتُورِ فَايزِ الدَّغْلَاوِيِّ عَلَى تَوْجِيهِهِ لِلدِّرَاسَةِ الْعِلْمِيَّةِ وَعَلَى تَقْدِيمِهِ لِّلِاسْتِشَارَاتِ فِي مَسْتَشْفَى الْأَمْرَاضِ الْجُلْدِيَّةِ وَالنَّاسِلِيَّةِ فِي دِمَشَقِ

شُكْرٌ لِلْمُسْتَشْفَيْنِ فِي الْقِسمِ الَّذِينَ سَاهَمُوا بِاسْتِمْرَارِ عَمَلِ الْمَسْتَشْفَى رَغْمَ الظُّرُوفِ الصَّعْبَةِ الَّتِي مَرَّتْ بِهَا الْبِلَادُ

وَتَشُكْرُ مُشَاعِرِيَّ مِنْ بَدْءِ مَعِيَ أَوَّلِ خُطَوَاتِي
مَنْ كَانَ مَعِيَ فِي تَشْكِيلِ إِدْرَاقِي وَرِسْمِ أَحْلَامِي

شُكْرٌ إِلَى كُلِّ مَنْ سَاهَمَ فِي إِجْزَازِ هَذَا الْعَمَلِ

المحتويات

4	قائمة المحتويات
10	قائمة الاختصارات
12	قائمة الجداول
14	قائمة المخططات
15	قائمة الصور
16	الجزء التمهيدي
17	مقدمة الرسالة
21	مبررات الدراسة
21	هدف الدراسة
21	أهمية الدراسة
21	محدوديات الدراسة
22	الدراسات المرجعية
23	الجزء الأول: أدبيات البحث
24	الفصل الأول: التقارنات السفعية
24	لمحة تاريخية

26.....	تعريف
26.....	الوبائيات
30.....	الإمراضية
31.....	الآلية الإمراضية
32.....	التظاهرات السريرية
33.....	المتغيرات السريرية
39.....	التشريح المرضي
42.....	التصانيف
44.....	التشخيص
44.....	تنظير الجلد
47.....	الخزعة النسيجية
48.....	التصوير
48.....	التشخيص التفريقي
49.....	الإنذار
50.....	التدبير
50.....	نظرة ومقارنات
53.....	العلاجات الموجهة للآفة

53	الجراحة القزّية.....
53	المقاربات الجراحية.....
54	الليزر
55	العلاجات الموجهة للحقل
55	5-فلورويوراسيل
56	الإيميكيمود
57	ديكلوفيناك الصوديوم
59	البيروكسيكام
59	التيربانيبولين
61	AVX001
61	العلاج الضوئي الحركي
63	التقشير الكيميائي
64	الرتينويدات
66	الإنغينول ميبوتات
68	التقشير القوي
69	تسحيح الجلد
70	محاولات علاجية أخرى.....
71	الوقاية
71	الحماية الشمسية.....
71	الرتينويدات
72	النيكوتيناميد

74.....	الفصل الثاني: ثلاثي كلور حمض الخل
74.....	مقدمة
75.....	آلية التأثير
75.....	مستويات التقشير
76.....	طريقة التطبيق
77.....	مضادات الاستطباب
79.....	الاستخدامات
80.....	التأثيرات غير المرغوبة
86.....	الفصل الثالث: الجراحة القرية
86.....	مقدمة
87.....	آلية التأثير
87.....	أساليب التجميد
88.....	طريقة التطبيق
90.....	مضادات الاستطباب
91.....	الاستطبابات والاستخدامات
94.....	التأثيرات غير المرغوبة

97.....	الجزء الثاني: الدراسة السريرية
98.....	منهج البحث
98.....	خلفيات الدراسة
99.....	طريقة إجراء الدراسة
109	النتائج
109	الدراسة الوصفية للعينة
109.....	توزع المرضى حسب مجموعة العلاج
110.....	توزع المرضى حسب العمر
113.....	توزع المرضى حسب الجنس
114.....	توزع المرضى حسب نمط الجلد
116.....	توزع المرضى حسب طبيعة العمل
120.....	توزع المرضى حسب السوابق المرضية
121.....	توزع المرضى حسب مدة الشكاية
123.....	توزع الآفات حسب الجهة
125.....	توزع الآفات حسب الموقع
126.....	التوزع حسب مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية (AKASI) قبل التداخل
128	تقييم فعالية المعالجة
128.....	مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية
131.....	معدل الشفاء الكلي

132	تقييم التأثيرات الجانبية
132.....	تقييم الألم الآن
133.....	تقييم التأثيرات الجانبية المبكرة
138	تقييم النتائج الجمالية
143	المناقشة
150	المقارنة
167	الاستنتاج
167	التوصيات
168	الملخص
169	المراجع
204	الملاحق
211	صور مختارة من الدراسة السريرية
215	Abstract

قائمة الاختصارات

5-FU	5-فلورويوراسيل
AKASI	مشعر مساحة وشدة التفرانات السفعية
ALA	حمض 5 أمينوليفولوينك
ADL-PDT	العلاج الضوئي الحركي باستخدام ضوء النهار الصناعي
BCC	سرطان الجلد قاعدي الخلايا
BD	داء بوفين
BPH	ضخامة الموثة الحميدة
CAD	داء الشرايين الإكليلية
CCR	معدل الشفاء الكلي لدى المريض
CP	التقشير الكيميائي
C-PDT	العلاج الضوئي الحركي التقليدي
DL-PDT	العلاج الضوئي الحركي باستخدام ضوء النهار

DM-II	الداء السكري النمط الثاني
HTN	ارتفاع ضغط الدم الشرياني
FC	تسربن الحقل
HLD	ارتفاع شحوم الدم
IMIQ	الإيميكيمود
LN	النيتروجين السائل
LNМ	المعالجة المنفردة بالآزوت السائل
MAL	ميثيل أمينوليفولينات
NMSC	سرطانات الجلد غير الميلانينية
PDT	العلاج الضوئي الحركي
SCC	سرطان الجلد شائك الخلايا
SEQ	العلاج التتابعي
SPF	عامل الحماية الشمسية
TCA	ثلاثي كلور حمض الأسيتيك

قائمة الجداول

- الجدول رقم 1: التوزع التكراري والنسبي لأفراد الدراسة حسب طريقة العلاج 109
- الجدول رقم 2: التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الفئة العمرية 110
- الجدول رقم 3: التوزع التكراري والنسبي لأفراد مجموعتي الدراسة حسب الفئة العمرية ونتائج اختبار Fisher- 111
- Freeman-Halton Exact Test 111
- الجدول رقم 4: قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري في مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار t لمقارنة عينتين مستقلتين 112
- الجدول رقم 5: التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة تبعاً لنمط الجلد حسب Fitzpatrick 114
- الجدول رقم 6: التوزع التكراري والنسبي لأفراد مجموعتي الدراسة حسب تصنيف فيتزباتريك لنمط الجلد ونتائج اختبار Fisher-Freeman-Halton Exact Test 115
- الجدول رقم 7: التوزع التكراري والنسبي لأفراد الدراسة حسب طبيعة العمل 116
- الجدول رقم 8: التوزع النسبي والتكراري لأفراد مجموعتي الدراسة حسب طبيعة العمل ونتائج اختبار Fisher- 118
- Freeman-Halton Exact Test 118
- الجدول رقم 9: التوزع التكراري والنسبي للسوابق المرضية لأفراد كلتا المجموعتين ونتائج اختبار Fisher- 120
- Freeman-Halton Exact Test 120
- الجدول رقم 10: قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمدة المرض في المجموعتين ونتائج اختبار Welch's 121
- الجدول رقم 11: التوزع التكراري والنسبي للآفات المعالجة حسب جهة الآفة ونتائج اختبار Chi-Square 123
- الجدول رقم 12: التوزع التكراري والنسبي للآفات المعالجة حسب موقع الإصابة ونتائج اختبار Chi-Square 125

الجدول رقم 13: قيم مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية قبل التداخل لكل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Mann-Whitney U-test	126
الجدول رقم 14: قيم مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية قبل وبعد العلاج لكل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Wilcoxon signed-rank	128
الجدول رقم 15: التحسن في حرز مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية لكل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Mann-Whitney U-test	129
الجدول رقم 16: معدل الشفاء الكلي في كل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Mann-Whitney U	131
الجدول رقم 17: متوسط درجة الألم الآن خلال جلسة التقشير الكيميائي باستخدام 35% TCA وجلسة التجميد باستخدام الآزوت السائل ونتائج اختبار t-test	132
الجدول رقم 18: التوزيع التكراري والنسبي لشدة التأثيرات الجانبية عقب إجراء كل من التقشير الكيميائي باستخدام 35% TCA والتجميد باستخدام الآزوت السائل ونتائج اختبار Mann-Whitney U	133
الجدول رقم 19: التوزيع التكراري والنسبي لشدة التأثيرات غير المرغوبة جمالياً للآفات المعالجة بكلتا المجموعتين	138
الجدول رقم 20: التوزيع التكراري والنسبي للنتائج الجمالية الإجمالية لدى المرضى في كلتا المجموعتين ونتائج اختبار Mann-Whitney U	141
الجدول رقم 21: مقارنة مع دراسة Joseph Jorizzo, Jonathan Weiss وزملائهما (2004)	151
الجدول رقم 22: مقارنة مع دراسة Joseph Jorizzo, Orit Markowitz وزملائهما (2010)	152
الجدول رقم 23: مقارنة مع دراسة Qiao S و Tang H وزملائهما (2023)	154
الجدول رقم 24: مقارنة مع دراسة Holzer وزملائه (2017)	157
الجدول رقم 25: مقارنة مع ورقتي Lawrence, Cox و Withelir, Lawrence	161

قائمة المخططات

- المخطط رقم 1: التوزع النسبي لمرضى العينة حسب طريقة العلاج 109
- المخطط رقم 2: التوزع التكراري لأفراد العينة حسب الفئات العمرية 110
- المخطط رقم 3: التوزع النسبي لأفراد الدراسة حسب الفئات العمرية في كلتا المجموعتين 112
- المخطط رقم 4: التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس 113
- المخطط رقم 5: التوزع النسبي لأفراد الدراسة تبعاً لنمط الجاد حسب Fitzpatrick في كلتا المجموعتين 114
- المخطط رقم 6: التوزع النسبي لأفراد الدراسة حسب نمط الجاد ل Fitzpatrick في كلتا المجموعتين 116
- المخطط رقم 7: التوزع النسبي لأفراد العينة حسب طبيعة العمل 117
- المخطط رقم 8: التوزع النسبي لأفراد الدراسة حسب طبيعة العمل في كلتا المجموعتين 119
- المخطط رقم 9: التوزع النسبي للسوابق المرضية في كلتا المجموعتين 121
- المخطط رقم 10: مدة المرض لدى أفراد العينة في كلتا المجموعتين 122
- المخطط رقم 11: التوزع النسبي للآفات المعالجة حسب جهة الآفة في كلتا المجموعتين 124
- المخطط رقم 12: التوزع النسبي للآفات المعالجة حسب موقع الآفة في كلتا المجموعتين 126
- المخطط رقم 13: قيم مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية قبل التداخلات لكلتا المجموعتين 127
- المخطط رقم 14: مقارنة لوسيط مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية بين المجموعتين قبل وعقب التدخل 129
- المخطط رقم 15: تحسن مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية لكلتا المجموعتين 130
- المخطط رقم 16: مقارنة لمعدلات الشفاء الكلي لدى مرضى المجموعتين 131
- المخطط رقم 17: متوسط درجة الألم الآني خلال تطبيق الإجراء 133
- المخطط رقم 18: التوزع النسبي لشدة التأثيرات الجانبية في كلتا المجموعتين 137
- المخطط رقم 19: التأثيرات غير المرغوبة جمالياً في الآفات المعالجة لكلتا المجموعتين 141
- المخطط رقم 20: التوزع النسبي للنتائج الجمالية الإجمالية لدى المرضى في كلتا المجموعتين 142

قائمة الصور

- 32..... الصورة رقم 1: تفرانات سفعية وصفية
- 32..... الصورة رقم 2: مشهد عن قرب لآفة التقران السفعي
- 34..... الصورة رقم 3: تفرانات سفعية ضخامية
- 34..... الصورة رقم 4: تفرانات سفعية مُصطبغة
- 36..... الصورة رقم 5: التهاب شفة سفعي
- 37..... الصورة رقم 6: قرن جلدي
- 38..... الصورة رقم 7: تسرطن الحقل الجلدي
- 40..... الصورة رقم 8: التشريح المرضي للتقران السفعي
- 41..... الصورة رقم 9: التشريح المرضي للتقران السفعي
- 45..... الصورة رقم 10: تنظيف الجلد في التقران السفعي غير المصطبغ على الوجه
- 46..... الصورة رقم 11: تنظيف الجلد في التقران السفعي المصطبغ
- 47..... الصورة رقم 12: نظرة شمولية للتشريح المرضي للتقران السفعي
- 211..... الصورة رقم 13: المريض (أ) قبل تطبيق العلاج التتابعي
- 212..... الصورة رقم 14: المريض (أ) بعد ثلاثة شهور من تطبيق العلاج التتابعي
- 213..... الصورة رقم 15: المريض (ب) قبل وبعد تطبيق العلاج التتابعي بثلاثة أشهر
- 214..... الصورة رقم 16: المريض (ج) قبل وبعد العلاج التتابعي بثلاثة أشهر

الجزء التمهيدي

مقدمة الرسالة

تعد التقرانات السفعية (Actinic Keratosis – AK) من أكثر الأمراض انتشاراً عند مراجعي العيادات الجلدية،¹ وهو ذو انتشار هام في البلاد ذات المناخ الدافئ والمعتدل وخاصة في دول حوض البحر الأبيض المتوسط،^{1,2} يعود ذلك إلى ارتباط المرض بشكل وثيق بالتعرض التراكمي لأشعة الشمس كما أن البشرة الفاتحة أكثر أهبة للإصابة بالمرض،^{3,4} وبهذا فإن سكان المناطق المدارية وتحت المدارية ذوي البشرة المحتوية على كميات أقل من الميلانين أكثر عرضة للإصابة بالأشكال الشديدة للمرض،⁵ وهم تحديداً أكثر عرضة للإصابة بظاهرة تسرطن الحقل التي تحمل خطورة متزايدة لتطويع سرطانات الجلد.^{6,7} بينت الدراسات الجزيئية إمكانية حدوث تبدلات في خلايا التقرانات السفعية على مستوى الجين p16 INK4a لكن بوتيرة أقل من سرطان الجلد شائك الخلايا (Squamous Cell Carcinoma - SCC) حيث تشيع خسارته فيها.⁸ كما أن التقرانات السفعية تبدي تبدلات في جين p53 الكابت للورم وزيادة في البروتينات المضادة للتموت الخلوي مثل Bcl-2 وكلاهما يحفز التطور باتجاه SCC.^{8,9} وعلى الرغم من كون هذه العلاقات موثقة بشكل جيد إلا أن تحديد حالات التقران السفعي التي ستتحوّل إلى سرطان جلد شائك الخلايا لا يزال صعباً، ولذلك فإن التوصيات تتوجه عمومًا نحو علاج جميع آفات AK بهدف خفض التحول إلى SCC.¹⁰⁻¹² من المعلوم أن المصابين بالتقرانات السفعية أكثر أهبة أيضاً للإصابة بسرطان الجلد قاعدي الخلايا (Basal Cell Carcinoma – BCC) وليس من النادر حصول التباس في التشخيص بين الحالتين.^{13,14} يعد ارتباط التقرانات السفعية بالميلانوما غير مثبت، ولكن من الممكن ترافقهما خاصة في المرضى المصابين بخلل على المستوى الجيني مثل جفاف الجلد المصطبغ.¹⁵ فضلاً عن إمكانية السير نحو الخباثة، فإن الآثار السلبية على الناحية الجمالية يجب أن لا تُغفل وعلى الطبيب أن يسعى لمقاربتها حال الاستطاعة.^{16,17}

على الرغم من أن ظاهرة تسرطن الحقل (Field Cancerization – FC) أصبحت موصوفة بشكل جيد في الأدب الطبي،¹⁸⁻²⁰ إلا أن علاجاتها لا تزال غير مرضية تماماً، يعود ذلك إما إلى الفترة الطويلة التي يتطلبها إكمال

العلاج، أو إلى عدم تحقيق فعالية مقبولة. من الجدير بالذكر أن القسم الأكبر من المرضى المصابين بهذه الظاهرة يكونون من كبار السن¹ الذين قد يكون من الصعب ضمان التزامهم ببروتوكول علاجي طويل الأمد.

يعتبر العلاج القري بالآزوت السائل أحد الطرق العلاجية ذات الرواج في طب الجلد، وعلى الرغم من احتمال تسببه بدرجات ألم تتجاوز الخفيفة فإن بلوغه حداً يتسبب برفض المرضى للعلاج يعتبر أمراً نادراً.²¹ يُعد الكثير من الممارسين العلاج القري حجر أساس في تدبير التقرانات السفعية،^{22,23} إلا أن فعاليته تتناقص في حال وجود ظاهرة تسرطن الحقل لدى المريض،^{22,24,25} من هنا يوصى بتطبيق أنظمة علاجية موجهة للحقل في تدبير هذه الحالات.²⁶⁻³⁰ تضم العلاجات الموجهة للحقل عدد لا بأس به من الخيارات، أبرزها مركبات 5-فلورويوراسيل (5-Fluorouracil; 5-FU) والإيميكيمود (Imiquimod – IMIQ) والديكلوفيناك والبيروكسيكام والتيربانيبولين. يُعدّ 5-FU من أكثر العلاجات انتشاراً وأعلاها فعالية إلا أن تطبيقه يجب أن يستمر لفترة لا تقل عن شهر أو أسبوعين في أسرع البروتوكولات، تتراوح نسبة فعالية 5-FU من 46% إلى 91%، إلا أن العديد من المرضى لا يستطيعون تحمل المعالجة.³¹ الإيميكيمود يمثل خيار بديل بحال عدم تحمل الآثار الجانبية لسابقه إلا أنه يجب تطبيقه مرتين لثلاث مرات يومياً ولمدة شهر إلى أربعة أشهر وهو أقل فعالية بشكل واضح من 5-FU،³² الديكلوفيناك قد يمثل خيار أقل كفاءة من كليهما ويجب أن يطبق مرتين يومياً لمدة شهرين إلى ثلاثة شهور،³³ البيروكسيكام يطبق مرتين لثلاث مرات يومياً ولفترة تتراوح من 3 إلى 6 أشهر، أما التيربانيبولين وهو أحد الأدوية الحديثة، يتميز بشروط علاجي سريع حيث يطبق مرة يومياً لخمس أيام إلا أن الشركة الصانعة حدّدت المساحة القصوى لتطبيق المركب ب 25سم² على الأكثر في بادئ الأمر، ولكن في حزيران 2024 سمحت FDA بتطبيقه حتى مساحة 100سم² على نتائج دراسة متعددة المراكز،³⁴ تحمل المعالجة عموماً تأثيرات جانبية قد تستمر لأسبوعين،³⁵ وعلى أية حال، فإن العقبة الأكبر أمام انتشار الدواء الجديد تبقى التكلفة التي تُعتبر باهظة بالنسبة لشريحة واسعة من المرضى. العلاج الضوئي الحركي (Photodynamic Therapy – PDT) من العلاجات المفضلة لدى الكثير من الممارسين

السريرين^{24,28,36-39} وقد يحمل فعالية عالية، إلا أنه قد لا يكون متوافراً في كثير من نقاط تقديم الخدمة الطبية حتى في الدول المتقدمة، وقد لا يكون متاحاً إلا بشكل نادر في دول العالم الثالث.

يمثل التقشير الكيميائي خياراً مطروحاً لاستهداف المصابين بمناطق واسعة من المرض⁴⁰، ويعد التقشير باستخدام ثلاثي كلور حمض الخل (Trichloroacetic Acid – TCA) من أكثرها استخداماً لهذا الغرض، كشفت دراسة مقارنة أن فعالية TCA كانت مقبولة لجيدة كحال معظم العلاجات الموجهة الحقل، لكن سرعة تطبيقه ترشحه كخيار ملائم للمرضى الذين يصعب عليهم الالتزام ببروتوكول علاجي طويل الأمد، وقد تكون هذه ميزة حاسمة في كثير من السيناريوهات السريرية.

ولدت هذه الفجوة في تحقيق الفعالية العلاجية المرجوة فكرة إشراك علاجات متعددة، من أمثلتها إشراك العلاج القري مع العلاج الضوئي الحركي،²⁸ ومشاركة العلاج القري مع 5-فلورويوراسيل،²⁷ ومشاركة العلاج القري مع الإيميكيمود،⁴¹ وغيرها الكثير والتي أبدت برمتها فائدة مضافة من المشاركة مقارنة بالعلاج المنفرد²⁶. وعلى الرغم من هذا التنوع الكبير في المشاركات إلا أن مشاركة TCA مع العلاج القري لا يزال مجالاً يحتاج إلى المزيد من التبحر.

إن المعطيات التي خلصت إليها العديد من الدراسات دفعتنا لإجراء دارستنا هذه. منها الدراسة التي قام بها Velter وزملاؤه في 2019 والتي بينت أن الانتشار الواسع للتقارنات السفعية والمتسبب بعبء اقتصادي كبير خاصة في سياق الظروف المالية العالمية الراهنة يجب أن يدفع للبحث عن خطط علاجية متكاملة.⁴² والدراسات التي أكدت أن بروتوكولات تدبير التقارنات السفعية قصيرة الشوط تقدم فرص أفضل للالتزام المرضى وبالتالي بلوغ الاستجابة المرجوة،^{43,44} ولقد نوهت دراسة سريرية إلى تفضيل بعض المرضى للعلاج الأقل كفاءة حال كونه أفضل تحملاً.⁴⁵ أشارت دراسة نُشرت عام 2017 في المجلة البريطانية لطب الجلد إلى أن تدبير ظاهرة تسرطن الحقل والتقارنات السفعية المعنّدة باستخدام TCA أقل فائدة من PDT إلا أنه أكثر تحملاً.⁴⁶ وفي عام 2019 خلصت دراسة نُشرت في المجلة نفسها إلى أن مشاركة الجراحة القرية مع المعالجات الموضعية كانت ذات فائدة ملحوظة في تدبير

التقرانات السفعية مع بقاء التحمل متقارباً، وأكدت على أهمية اعتماد مذهب المشاركة في ضبط ظاهرة تسرطن الحقل.²⁶ وجدت دراسة منهجية نُشرت عام 2021 بعد مراجعة نتائج دراسات أجريت على 210 مريضاً أن التقشير TCA فعال في علاج الشيوخوخة الضيائية، سواءً كعلاجٍ وحيدٍ أو كعلاجٍ مشتركٍ مع طرق أخرى،⁴⁷ لكن مراجعة منهجية نُشرت عام 2021 أكدت بعد التحليل التلوي لـ 8 تجارب سريرية بإجمالي 170 مريضاً على ضرورة إجراء دراسات مستقبلية عالية الجودة موحدة البروتوكولات لتحديد قيمة التقشير الكيميائي في علاج التقران السفعي.⁴⁰ في عام 2017 قام البروفيسور الألماني T.Dirschka عضو الجمعية الأوروبية لطب الأورام الجلدي (European Association of Dermato-Oncology – EADO) وزملاؤه بتطوير مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية (Actinic Keratosis Area and Severity Index – AKASI) كوسيلة كمية لتقدير عبء التقرانات السفعية على الرأس، ونشر ذلك في مجلة الأكاديمية الأوروبية للأمراض الجلدية والزهرية، وأشار ودراسات أخرى⁴⁸⁻⁵¹ إلى أن استخدامه يقدم فائدة في تقييم ومقارنة علاجات للتقرانات السفعية مستقبلاً، ولهذا تم اعتماد مشعر AKASI كأحد أهم وسائل تقييم الاستجابة في هذه الدراسة.

مبررات الدراسة

يمثل التقشير الكيميائي خياراً مطروحاً لاستهداف المصابين بالتقرانات السفعية مع تسرطن الحقل، وعلى الرغم من توجيه العديد من التوصيات لاستخدام العلاجات التشاركية في تدبير هذه الحالات، إلا أن الدراسات التي تناولت مشاركة TCA مع العلاج القري لا تزال محدودة للغاية.

هدف الدراسة

تسعى دراستنا هذه إلى تحديد فعالية وأمان المشاركة التتابعية للتقشير الكيميائي باستخدام TCA مع العلاج القري باستخدام الآزوت السائل ومقارنتها مع العلاج القري المنفرد، كما تسعى لمقارنة النتائج الجمالية بينهما.

أهمية الدراسة

إن إتمام هذه الدراسة يقدم دليلاً علمياً على مدى جدوى المشاركة الموصوفة، وقد يطرح خياراً يزيد الكفاءة العلاجية لتدبير حالات التقرانات السفعية المترافقة بتسرطن الحقل، وقد يمثل خطوة لإيجاد خطة علاجية أكثر تكاملاً تساعد في ضبط تطور سرطانات الجلد لدى هؤلاء المرضى مستقبلاً.

محدوديات الدراسة

التشخيص السريري وليس المثبت نسيجياً لآفات التقران السفعي.

جميع المرضى الخاضعين للدراسة كانوا من الجنس الذكر.

الدراسة وحيدة المركز مما قيد حجم العينة.

الدراسات المرجعية

الدراسة التي قام بها Heppt MV و Steeb T وزملاؤها²⁶ في عام 2019 تحت عنوان Cryosurgery combined with topical interventions for actinic keratosis حيث خلصت الدراسة إلى أن البروتوكولات التشاركية للجراحة القرية مع التداخلات الموضعية كانت أكثر فعالية من الطرق التي تستخدم الآزوت السائل كمعالجة وحيدة في تدبير التقرانات السفعية، لكن المراجعة لم تتطرق إلى الفائدة من مشاركة حمض ثلاثي كلور الخل مع الجراحة القرية لمحدودية المعلومات المتاحة عنه، بينما أوصت عدة دراسات أخرى بإجراء المزيد من الأبحاث كون ثلاثي كلور حمض الخل يمثل علاج محتمل للمرض.

الدراسة التي أجراها Nikalji N و Godse K وزملاؤها⁵² في عام 2012 تحت عنوان Complications of medium depth and deep chemical peels أكدت على أن شدة وتواتر التأثيرات الجانبية تزداد مع زيادة عمق التقشير، حيث وجد أن التأثيرات الجانبية للتقشير متوسط العمق ملموسة لكنه بقي جيد التحمل. بالمقابل، أكدت الدراسة التي نشرها Zouboulis CC وزملاؤه⁵³ في عام 2015 أن التأثيرات الجانبية للجراحة القرية خفيفة الشدة ومتمثلة بشكل جيد من قبل المرضى.

الدراسة التي نشرها Fanous وزملاؤه في 2017 وجدت أن التأثيرات غير المرغوبة من الناحية الجمالية عقب استخدام TCA كانت منخفضة عموماً⁵⁴ إلا أن الدراسة الراجعة التي قام بها Leow LJ, Zubrzycki N وزملاؤهم في عام 2023 باستطاب الأذية السفعية الشديدة على الوجه بينت أن الحمamy المطولة كانت اختلاط بارز، حيث بلغت نسبة حدوث الحمamy المطولة 12% من جميع أفراد العينة.⁵⁵

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: التقرانات السفعية

لمحة تاريخية

تشير الدراسات المعاصرة إلى أن أبكر نشر يخص التقرانات السفعية يرجع إلى منتصف القرن التاسع عشر، حيث قام أستاذ طب الجلد الفرنسي William Dubreuilh بتقديم وصف أولي للسمات الرئيسية للتقرانات السفعية،⁵⁶ إلا أن البنية النسيجية لها لم توصف بشكل دقيق إلا على يد الألماني Walter Freudenthal عام 1926،⁵⁷ وبذلك أصبحت المفاهيم المرتبطة بالمرض أكثر رسوخاً في الأوساط العلمية، وحتى ذلك الحين كانت تُعرف الحالة باسم التقرانات الشخية لكن اقترح طبيب برلين الشهير Hermann Pinkus لمصطلح "التقرانات السفعية" في عام 1958 لاقى رواجاً كبيراً وغدا أكثر تفضيلاً على غيره من التسميات لتوافقه مع الآلية الإمبراضية الجوهريّة التي تتواسط بها أشعة الشمس فوق البنفسجية تطوّر المرض.⁵⁸

على الرغم من أن المصطلح بشكله الحالي يعد وليد القرون المتأخرة، إلا أن تطور بعض آفات الجلد إلى أمراض أكثر عنفاً كان ملحوظاً لدى أطباء القرون الوسطى، يُذكر في الترجمات عن ابن سينا إبداءه لرأي يفيد بأن الآفة إذا ما ارتشت وازدادت صلابة ولم ينفع معها المرقق فالمريض مقبل على سرطان. كان ابن سينا على قدر من المعرفة فيما يخص الجلد،⁵⁹ وكان يُعتبر مرجعاً لأمراضه في العصور الوسطى،⁶⁰ وخير دليل على ذلك تخصيصه لأربع مقالات تناولت الجلد وأحواله وأمراضه ضمن كتابه الرابع من مرجع القانون في الطب، ومن الملفت للنظر تأليفه لفصل كامل بعنوان حفظ الجلد عن الشمس والريح والبرد، ولهذا ما له من أهمية في الوقاية من كثير الأمراض الجلدية كالتقرانات السفعية التي نتناولها في بحثنا والأكزيما والشرث وغيرها. ويجدر بالذكر أن التوصيف الذي قدمه

ابن سينا لسرطان الجلد - المقلد والاختلاط الأهم للتقرانات السفعية - كان الأكثر دقةً وشمولاً في عصره، ومن المثير للإعجاب تقديم أمير الأطباء - كما يُلقبهُ الأوروبيون - لمفهوم النقائل السرطانية في تفسير أحد الحالات معارضاً تفسير زملائه السابقين التي فسرت الأمر ككتّاب صُدفي لأفتي الخبائث في المريضة.⁶¹ قدم الرازي أيضاً معلومات قيمةً فيما يخص تشخيص سرطانات الجلد وكان رائداً في تدبير الأورام باستخدام الأدوية الكيميائية معتمداً على معرفته الواسعة بعلوم الكيمياء والطب والصيدلة.⁶² كان ابن سينا والرازي ذوا إرث زاخر في تأسيس مفهوم الطب المثبت بالدليل الذي يُعتبر فخر الطب الحديث بشهادة الكثير من المؤلفين.^{63,64} ولا يمكن إغفال ما قدمه كل من الزهراوي وهو صاحب أول مرجع جراحي مُصوّر في التاريخ وخليفته ابن القف الأردني من توصيات هامة في تدبير القرحات الورمية التي نخشى تطور التقرانات السفعية إليها،^{65,66} فتأكيدهما على الوصول لحواف سليمة خلال الاستئصال مع التشديد على أهمية كي النسيج كبديل عن الجراحة في حال تعذر إتمامها لا تزال التوصيات الأساس في العقلية الجراحية حتى وقتنا الراهن، وهي أدلة تُثبت فهمهم العميق لتطور هذه الآفات الجلدية وارتشاحها داخل الأنسجة في حال إهمالها،^{66,67} ولا يُنسى فضل هيبوقراط في وضع التوصيفات الأولية لحالات الخبائث في الخطوات الأولى لمسيرة الطب فهو من أطلق عليها تسمية السرطانات بناءً على شكلها. إن تحقيق كل تلك الإنجازات الذكر في ظل تواضع الإمكانات وبساطة الأدوات أمر يدعو للإعجاب ويستدعي التأمل ماذا كان ليفعل هؤلاء بالتقنيات المتاحة بين أيدينا اليوم.

أما مفهوم تسرطن الحقل فقد طرح في فترة لاحقة من الزمن، ونُشر ذلك لأول مرة في عام 1953 على يد الطبيب Danelly P. Slaughter وزملائه،⁶⁸ ومن المفارقة أن ذلك كان في وصف المخاطية الفموية على ندرة حصول التسرطن فيها مقارنةً بالجلد، إلا أن هذا المفهوم تعمم لاحقاً بشكل كبير وبات يستخدم في العديد من الاختصاصات الطبية، واليوم أصبح مفهوم تسرطن الحقل الجلدي من أظهر الأمثلة وأكثرها استشهاداً عند دراسة هذه الظاهرة.

تعريف

يُعرف التّقران السّفعي أيضًا باسم التقران الشمسي أو التقران الشخي، وهو عبارة عن آفة جلدية ما قبل سرطانية

شائعة تنتج عن التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية.⁶⁹⁻⁷³

عادةً ما يظهر التقران السّفعي على شكل حطاطات أو لويحات حمامية متقشرة خشنة الملمس في المناطق المعرضة

للشمس بشكل مزمن، مثل الوجه وفروة الرأس وظاهر اليدين والساعدين.^{69,71}

يشير مصطلح تسرطن الحقل الجلدي إلى تضرر مناطق واسعة من الجلد بسبب التعرض المزمن لأشعة الشمس ما

يقود إلى تراكم الأذيات في الخلايا الكيراتينية، حتى في الأنسجة التي تبدو طبيعية.⁷⁴⁻⁷⁷

تتسبب هذه الحقول الطافرة جينياً بخلق بيئة مُهيّئة لتطور آفات جلدية متعددة منها ما هو قبل سرطاني (أبرزها

التقرانات السفعية) ومنها ما هو خبيث فعلاً (أشيعها سرطان الجلد شائك الخلايا)، وبالتالي يزداد خطر ظهور آفات

جديدة أو ناكسة ضمن المنطقة وتزداد صعوبة علاج الآفات الموجودة سلفاً.^{20,74,75,77,78}

الوبائيات

التقرانات السفعية وتسرطن الحقل حالتان مرتبطتان ارتباطاً وثيقاً، إذ ينتج كل منهما أساساً عن التعرض المزمن

للأشعة فوق البنفسجية^{6,19,68,79} كلتا الحالتين أكثر شيوعاً لدى الأفراد ذوي البشرة الفاتحة (نمط فيتزباتريك 1 و 2)

وتزداد بشكل ملحوظ مع التقدم في العمر.^{69-72,80}

دراسة الانتشار

على مستوى العالم: تشير التقديرات إلى أن الانتشار الحالي للتقرانات السفعية يبلغ حوالي 14%، بمعدل حدوث يقارب

1,928 لكل 100,000 شخص-سنة. يرتبط انتشار تسرطن الحقل ارتباطاً وثيقاً بمعدل حدوث قرينه ويزداد عالمياً

بسبب شيخوخة السكان وزيادة التعرض للأشعة فوق البنفسجية.⁸⁰⁻⁸² نعرض فيما يلي أهم الإحصائيات ذات الصلة بحسب المناطق الجغرافية.

منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا: لا تزال الدراسات الوبائية للتقرانات السفعية على مستوى الجمهورية العربية محدودة جداً، ومما يؤكد على ضرورة توجيه طاقات القطاع الصحي الحكومي نحو المرض نتائج دراسة سعودية نُشرت في 2020 بينت أن 80.7% من أصل 2443 فرد لم يكونوا على دراية بما هو التقران السفعي أو حتى سرطان الجلد قاعدي الخلايا أصلاً، وأن ما يتجاوز 70% من العارفين بهذه الأمراض كانوا من العاملين بالقطاع الصحي، ولا عجب بالنظر إلى ما سبق أن 92.6% من المشاركين لم يكونوا على دراية بوجود علاقة بين التعرض للشمس وتطور هذه الأمراض.⁸³ قد تكون أبرز المعطيات الإحصائية ذات الصلة ما عرضته دراسة نُشرت في أيار 2025 حول وبائيات سرطانات الجلد غير الميلانينية، والتي راجعت بيانات 21 دولة من دول المنطقة منها دول بلاد الشام والعراق والخليج العربي واليمن والسودان وشمال أفريقيا وتركيا وإيران، بينت الدراسة أن معدل حدوث سرطان الجلد غير الميلانيني المعدّل حسب العمر بلغ 6.7 لكل 100,000 في عام 2021، مع معدلات أعلى في تركيا والأردن، أما دول ليبيا والبحرين والمغرب فكانت ذات المعدلات الأخفض لحدوث الخباثة (حوالي 0.6 لكل 100,000).⁸⁴

تركيا: يُقدّر أن 19.4% من مراجعي العيادات الجلدية الذين يبلغ متوسط أعمارهم حوالي 70 عاماً في تركيا مصابون بالتقرانات السفعية.⁸⁵ في عام 2021، بلغ معدل حدوث سرطان الجلد غير الميلانيني المعدّل حسب العمر 10.8 لكل 100,000، مما يبرز شيوع الأذيات السفعية.⁸⁴

أوروبا: في المملكة المتحدة، تم تشخيص أكثر من 23% من الأفراد الذين تبلغ أعمارهم 60 عاماً أو أكثر بالتقرانات السفعية، بينت دراسة شملت 968 مشاركاً من شمال غرب إنكلترا أن انتشار بنسبة المرض بلغت 15.4% و 5.9% من الذكور والإناث على الترتيب، وارتفعت النسب إلى 34.1% و 18.2% لدى أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 70

عام على الترتيب،⁸⁶ وأشارت دراسة أجري في جنوب ويلز إلى أن الانتشار 23% وأن الوقوع يبلغ 149 آفة لكل 1000 شخص - سنة،⁸⁷ لكن الجمعية البريطانية لأطباء الجلد ترى أن نسب الانتشار هذه أقل مما هي عليه في الواقع. في هولندا، بينت دراسة روتيردام والتي شملت 2061 شخصاً ممن يبلغون 45 عام أو أكثر أن 21% من هؤلاء كان لديهم 1-3 تقرانات سفعية و 9% كان لديهم 4-9 آفات و 8% كان لديهم ما يزيد عن 10 آفات، وبينت أن معدل الانتشار بلغ 49% لدى الذكور مقابل 28% لدى الإناث، وأكدت أن العمر الأكبر والجنس المذكر والأنماط اللونية الأقل اضطباعاً عوامل مرتبطة بشكل هام مع تطوير أذية سفعية شديدة.⁸⁸ أفادت دراسة مجرة في النمسا بأن 39% من الرجال و 24% من النساء فوق سن 30 عاماً مصابون بالتقرانات السفعية، مع زيادة الانتشار مع التقدم في العمر.⁸⁹

أمريكا الشمالية: يبلغ معدل تشخيص التقرانات السفعية 28,656 لكل 100,000 شخص - سنة في الولايات المتحدة الأمريكية، مع معدلات أعلى لدى الرجال والأفراد البيض غير الهسبانيين.⁹⁰

أوقيانوسيا: تظهر الدراسات الأسترالية أحد أعلى الأرقام المسجلة لانتشار التقرانات السفعية، حيث ذكرت أحد الدراسات أن 40-60% من البالغين في أستراليا مصابون بالتقرانات السفعية،⁵ وبينت دراسة أخرى أن 18% من عموم السكان كان لديهم أكثر من 10 تقرانات سفعية.⁹¹ يمكن تفسير ذلك بكون أبناء المستعمرين للقارة هم بغالبهم من ذوي البشرة البيضاء الأكثر أهبة للإصابة بالمرض وتعرضهم لأشعة الشمس الكثيفة في تلك المناطق يجعلهم في خطر مضاعف. من المؤثّق جيداً ارتفاع إصابة هؤلاء بسرطانات الجلد غير الميلانينية أيضاً، حيث تقدر نسبة الوقوع السنوي لها ب 1% من جميع سكان أستراليا على أقل تقدير.⁹²

آسيا: تشير التقارير من شنغهاي واليابان وتايوان إلى انخفاض انتشار المرض (0.75%-5%)، ربما بسبب اختلاف التعرض للأشعة فوق البنفسجية وأنماط البشرة.⁹³

عوامل الخطر

التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية: العامل الأكثر ارتباطاً بكل من التقران السفعي والحقل السرطاني، حيث

يتسبب بضررٍ متراكمٍ للحمض النووي في الخلايا الكيراتينية.^{6,80}

البشرة الفاتحة: الأشخاص ذوو البشرة من النمط الأول والثاني حسب تصنيف فيتزباتريك أكثر عرضة للمرض.⁸²

العمر: الأفراد الأكبر سنّاً يبدون خطر أكبر لحصول المرض بسبب الضرر المتراكم الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية لديهم.^{79,80}

الجنس: الرجال أكثر تعرضاً للإصابة مقارنة بالنساء.^{80,82}

كبت المناعة: يزيد من خطر التقران السفعي وتسرطن الحقل بسبب انخفاض المراقبة المناعية.^{78,94}

الاستعداد الوراثي: العديد من الجينات الطافرة المرتبطة بميلانين الجلد والجهاز المناعي تزيد احتمالية الإصابة

بالمرض، وكذلك السوابق المرضية للإصابة بتقران سفعي يجعل المريض على خطر كبير للإصابة بآفات أخرى.⁹⁵

عدوى فيروس الورم الحليمومي البشري: يمكن للفيروس أن يسرع من تحول الخلايا الكيراتينية ويساهم في تطور

الحقل السرطاني.⁹⁶

سوابق للإصابة بالتقران السفعي أو سرطان الخلايا الحرشفية: تكرار الإصابة السابقة يزيد من احتمال تكوين الحقل

السرطاني.^{6,79}

الإمراضية

يتطور التقران السّفعي بشكل أساسي نتيجة التعرض التراكمي للأشعة فوق البنفسجية، مما يؤدي إلى تلف في الحمض النووي للخلايا الكيراتينية في البشرة وبالتالي تكاثر غير طبيعي لها وتكوّن آفات قبل سرطانية.^{71,97-100}

تُعد الطفرات في الجينات الكابحة للورم مثل P53 و P16 و P63 من العوامل الرئيسية التي تدفع إلى تكاثر غير مضبوط للخلايا الكيراتينية وتزيد خطر التحول باتجاه الخباثة.^{101,102} تحمل التقرانات السفعية عموماً عبئاً مرتفعاً من الطفرات المحفزة للورم، ويتواجد فيها العديد من الطفرات المتعلقة بالإشارات الخلوية مثل إشارات عامل النمو للعامل بيتا والمسارات المناعية المرتبطة بتطور سرطان الخلايا الحرشفية الغازي.¹⁰¹⁻¹⁰³

يُعد التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية العامل الرئيسي لتطور تسرطن الحقل أيضاً، تكتسب الخلايا الكيراتينية هنا تغييرات جينية وفوق جينية واسعة النطاق في مادتها الوراثية،^{6,68,79} يؤدي ذلك إلى تلف الحمض النووي وتولد طفرات في الجينات الكابحة للورم وجينات مسار **Notch** وهو ما يعزز عدم الاستقرار الجيني في مناطق واسعة من البشرة وبالتالي يقود إلى المزيد من التورط في حدثيات التسرطن.^{78,98,100}

تنعكس هذه التغييرات الجزيئية على المستوى الخلوي بحصول توسع نسلي للخلايا الكيراتينية المتبدلة وراثياً في كامل الحقل^{68,79,104} وبذلك تغدو هذه المناطق بغض النظر عن مشاهداتها السريرية مصابةً بالتغيرات الجينية ذاتها.^{79,105}

وهذا ما يفسر النسبة العالية لتكوّن آفات متعددة وإمكانية تطورها إلى سرطان الخلايا الحرشفية الغازي.^{6,78,79}

تشمل العوامل المساهمة الأخرى مرض السكري، وحالات كبت المناعة وعدوى فيروس الورم الحليمي البشري، حيث يمكن للفيروس أن يندمج مع الحمض النووي للخلايا الكيراتينية، مما يؤدي إلى تحوير في المادة الوراثية للخلايا الجذعية وتسريع التوسع النسلي داخل الحقل المتأذي سفعياً.^{96,98,102,103}

الآلية الإمراضية

قد تبقى آفات التقران السّفعي مستقرة، أو تتراجع تلقائيًا، أو تتطور إلى سرطان الخلايا الحرشفية الغازي، مما يعكس سلوكها المتباين وغير المتوقع سريريًا.⁹⁸⁻¹⁰⁰

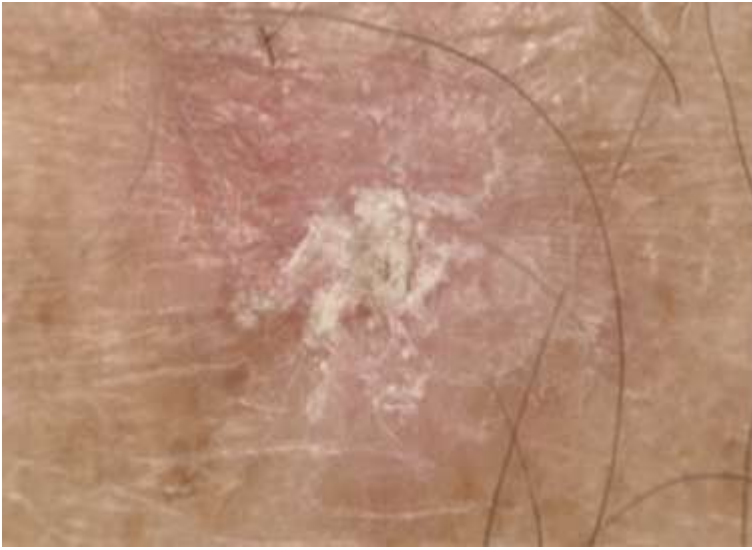
تؤدي الإمراضيات سابقة الذكر إلى زيادة الإجهاد التأكسدي والالتهاب المزمن وضعف عمليات الموت الخلوي المبرمج، تتسبب هذه الحداثيات بدورها باضطراب حاجز الجلد وبالتالي استمرار تراكم الطفريات داخل الحقل المتسرطنة، ينعكس ذلك سريريًا باستمرار ظهور الآفات وتطورها مع الزمن وارتفاع الميل لحدوث المرض متعدد البؤر.^{75,96,106,107}

إن الفهم العميق لهذه الآليات المرضية أدى إلى ولادة فكرة **العلاجات الموجهة للحقل المتسرطن** والتي يعد العلاج الضوئي الحركي وكريم الفلورويوراسيل والإيميكيمود والديكلوفيناك أشيعها، وبات الآن من المثبت أن استخدام هذه العلاجات يقلل معدل النكس وخطر التطور إلى سرطان الخلايا الحرشفية الغازي.^{20,77,106,108-111}

ورغم هذه التطورات، فإن غياب المعايير الموحدة المستخدمة في الدراسات السريرية لتعريف تسرطن الحقل يمثل تحديًا قائمًا لتحديد الخيار العلاجي الأفضل ويقف كعقبة هامة أمام ترجمة النتائج المُستخلصة من عالم الأبحاث إلى أرض الممارسة العملية.^{18,19}

التظاهرات السريرية

يظهر التقران السفعي كلاسيكياً على شكل لطخات أو حطاطات أو لويحات خشنة ومتقشرة ومحمرة على المناطق المعرضة للشمس (الصورة رقم 1 و 2) مثل الوجه، الرقبة، فروة الرأس، الأذنين، وظهر اليدين، قد تكون الآفات النموذجية مسطحة أو مرتفعة قليلاً، ويشبه ملمس سطحها ملمس ورق الرمل، يتراوح لونها من لون الجلد الطبيعي إلى الأحمر، وغالباً ما يُلاحظ المرض لدى كبار السن من ذوي البشرة الفاتحة الذين لديهم تاريخ من التعرض المزمن لأشعة الشمس.^{69,70,99,112} تُعد الآفات المتعددة شائعة، وتعد من أقوى المؤشرات على حدوث تسرطن الحقل الجلدي.¹¹² تكمن الأهمية السريرية الرئيسة للتقرانات السفعية في إمكانية تطورها نحو سرطان الخلايا الحرشفية الغازي، مما يجعل الاكتشاف المبكر والمعالجة أمرين حاسمين.^{69,70,99,112}



الصورة رقم 1: مشهد عن قرب لآفة التقران السفعي
يمكن ملاحظة الوسوف بلون أبيض مصفر



الصورة رقم 2: تقوّنات سفعية وصفية تظهر كآفات وسقية تتركز إلى
قاعدة حمامية على المناطق المعرضة للضياء.

المتغيرات السريرية

ذكرت العديد من الأشكال التي قد يتظاهر بها التقران السفعي إضافة إلى الشكل الوصفي سابق الذكر، فيما يلي أبرز هذه المتغيرات:

التقران السفعي الضخامي

يتظاهر التقران السفعي الضخامي على شكل حطاطة أو لويحة مفردة التقرن بشكل كبير على المناطق المعرضة بشكل مزمن للأشعة فوق البنفسجية (الصورة رقم 3)، وقد تُحفّز أو تتفاقم هذه التغيرات نتيجة الفرك المزمن أو الرضوض المتكررة في المنطقة.¹¹³ في كثير من الأحيان، يصعب تمييزه هذا الشكل عن سرطان الجلد شائك الخلايا، لكن وجود الجسوة والالتهاب والألم والتقرح أدلة يجب أن توجه الطبيب نحو الخباثة.^{99,112,114}

من الناحية النسيجية، يُظهر التقران السفعي الضخامي خلايا ذات مظهر طبيعي (بدون شذوذ خلوي واضح)، لكن مع زيادة ملحوظة في سماكة البشرة، ولهذا يمكن أن للخزعات السطحية من التقران السفعي الضخامي مضلّة. وكما في الأنواع الأخرى من التقران السفعي، يُعتبر هذا النوع آفةً محتملة الخباثة تتطور إلى سرطان شائك الخلايا إذا لم يُعالج.¹¹⁵

التقران السفعي المصطبغ

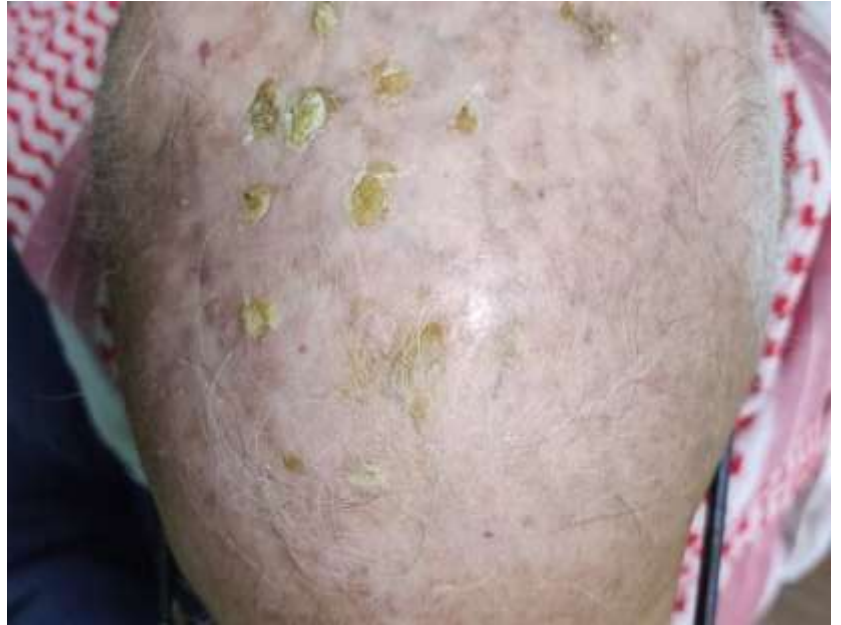
يتظاهر هذا النمط سريرياً كبقعة أو لويحة ذات لون بني بقطر غالباً ما يتجاوز 1 سم مع ميل للانتشار محيطياً (الصورة رقم 4)، وقد يكون من الممكن ملاحظة خشونة عند جس الآفة، يكتسب التقران السفعي المصطبغ أهميته من احتمالية التباسه مع تشخيص أخرى مثل التقرانات الزهمية والشامات الخبيثة أو حتى في الميلانوما.¹¹⁶

نظراً لقدرة هذا النوع على محاكاة الورم الميلانيني في الموضع (melanoma in situ) أو النمش الخبيث (lentigo maligna)، ينبغي على الأطباء الحفاظ على درجة عالية من الاشتباه، والنظر في أخذ خزعة لتأكيد التشخيص النهائي. من الناحية النسيجية، يشبه التقران السفعي المصطبغ (PAK) التقران السفعي الكلاسيكي، لكنه يتميز بزيادة تصبغ الطبقة القاعدية أو تراكم الميلانين في الجزء السفلي من البشرة والجزء العلوي من الأدمة، وغالباً ما يحدث ذلك نتيجة "تداخل" مع آفة مصطبغة مجاورة.

يمكن بتنظير الجلد تمييز التقران السفعي المصطبغ عن التقران السفعي غير المصطبغ بوجود شبكة كاذبة مصطبغة (pigmented pseudo-network) وأنماط على شكل معينات (Rhomboidal patterns) للتمييز بينهما. تعد العلاجات التدميرية مثل العلاج بالتجميد الخيار الموصى به. أشارت إحدى الدراسات إلى صعوبة بالغة في التمييز بين التقران السفعي المصطبغ والشامات الخبيثة حتى باستخدام منظار الجلد وأن الفحص النسيجي لا يزال المعيار الذهبي للتمييز بينهما،^{117,118} ورأت دراسات أخرى أن تنظير الجلد قد يكشف عن بعض الموجودات التي قد تساعد جزئياً في التوجه نحو المرض، لكن اللجوء لإجراء الخزعة النسيجية قد يكون ضرورياً في العديد من الحالات.



الصورة رقم 3:
تقرانات سفعية
مصطبغة على
الفروة عند مريض
مع قصة حكة خفيفة
الشدة، بالفحص
السريري تبين وجود
علامة ملمس ورق
الورمل.



الصورة رقم 4: تقرانات سفعية ضخامية على الفروة
لا يمكن الخرم بنفي الخبثات نون إجراء خزعة نسيجية.

التقران السفعي الحزازاني

يتميز هذا النمط بإبدائه لمظاهر التقران السفعي مع تفاعلٍ التهابيٍّ شبيهٍ بالحزاز المسطح. يظهر هذا النمط عادةً كآفة متقشرة وحُمامية على الجلد المعرض للشمس وغالبًا ما يُصيب كبار السن. من الناحية النسيجية، يتميز التقران السفعي الحزازاني برشاحة لمفاوية شريطية (رشاحة حزازانية) وفرط تقرن وفرط تحبب وشواكٍ بؤري مع نظير تقرن في بعض البؤر لكنه يفتقر عادةً إلى الخلل الواضح في الخلايا الكيراتينية.¹¹⁹

ليس من النادر الخلط بين التقران السفعي والحزاز المسطح أو غيره من الأمراض الجلدية الشبيهة بالتقران السفعي، ولكن وجود المران الضيائي والتوضع على الجلد المتضرر من الشمس يُساعد على تمييزه. يُعتبر التقران السفعي الحزازاني على غرار نظيره آفةً قبل ورمية قادرة على التطور نحو سرطان الخلايا الحرشفية، ولا اختلاف هام فيما يخص التوصيات العلاجية.¹²⁰

التقران السفعي الضموري

ويظهر عادةً على شكل آفة رقيقة ومسطحة وغالبًا أقل تقشرًا بنفس التوزعات، من الملاحظ بطء التئام الآفات بعد تلقيها للعلاجات المختلفة ولذلك يجب توخّي الحذر عند علاج مساحات واسعة.¹²¹

تزداد نسبة الإصابة بهذا النمط مع التقدم في العمر ومع التعرّض التراكمي لأشعة الشمس، وقد يكون أكثر شيوعًا لدى الأشخاص الذين يعانون من شيخوخة ضوئية واضحة أو تبدلات ضمورية أخرى في الجلد.¹²²

وكما هو الحال في معظم الأنماط الأخرى للتقران السفعي، يُعتبر الشكل الضموري للمرض آفةً محتملة التسرطن يمكن لها التطور إلى SCC.

تشبه خيارات العلاج تلك المستخدمة في الأنواع الأخرى من التقران السفعي، لكن يجب تعديلها لتتناسب مع بطء التئام الجلد الضموري. كما يُنصح بالمتابعة الدورية مع طبيب الجلدية نظرًا لخطر تطور الحالة أو تكرارها.

التهاب الشفة السفعي

هو حالة ما قبل سرطانية غالبًا ما تصيب الوجه الظاهر للشفة السفلية نتيجة التعرض المزمن لأشعة الشمس، يمكن أن تتطور الحالة إلى سرطان الخلايا الحرشفية إذا لم تُعالج. من الناحية السريرية، يظهر المرض على شكل تقشر مستمر وجفاف وضمور أو تآكل في الشفة، وغالبًا ما يُشاهد لدى الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة (الصورة رقم 5).¹²³

وصفت العديد من المقاربات العلاجية لهذه الحالة منها العلاج الضوئي الديناميكي وديكلوفيناك الصوديوم 3% في حمض الهيالورونيك 2.5% والإيميكويمود 5% والفلورويوراسيل والإنجينول ميبوتات 0.015% و حمض الأسيتيك ثلاثي الكلور 50%، لكن أكثر المقاربات فعالية بحسب دراسة منهجية أجريت في 2020 كانت الليزر والمقاربات الجراحية، كما تم تجربة العديد من ثنائيات المشاركة بين العلاجات السابقة بنجاح.¹²⁴



الصورة رقم 5: التهاب شفة سفعي عند مريض ذي بشرة قليلة التصبغ وعيون زرقاء وشعر أشقر

القرن الجلدي

هو نتوء مخروطي الشكل من فرط التقرن يظهر غالباً في المناطق المعرضة لأشعة الشمس (الصورة رقم 6). يمكن أن ينشأ القرن على أرضية خبيثة في 16-20% من الحالات، أو قبل ورمية، أو قد يحدث تبعاً لأسباب حميدة مثل التقران الزهمي أو الثآليل الفيروسية.

تشمل عوامل الخطر لترجيح الخباثة التقدم في العمر، والجنس الذكر، ووجود الآفة في مناطق معرضة للشمس، أو كون القرن ذي قاعدة عريضة (نسبة الارتفاع إلى القطر منخفضة). إن الفحص النسيجي لقاعدة القرن ضروري لوضع التشخيص الصحيح وتحديد خطة العلاج المناسبة.

أشيع ما تكون الخباثة المسببة للقرن الجلدي سرطان الجلد شائك الخلايا، ومن الممكن مصادفة داء بوفين كسبب محتمل، إلا أن هناك تقارير حالة كشفت أن الميلانوما قد تكون السبب في حالات نادرة.¹²⁵



الصورة رقم 6: قرن جلدي تطور لدى مريض مصاب بتسرطن الحقل معالج منذ عدة سنوات دون استجابة مرضية.

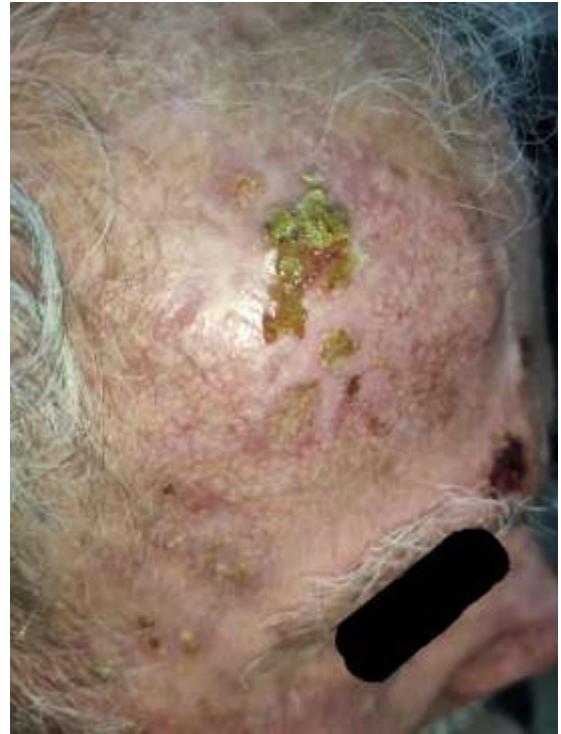
تسرطن الحقل

يُعد وجود التقرانات السفعية المتعددة من أفضل المؤشرات على وجود تسرطن الحقل، تشمل المظاهر السريرية أيضاً سرطان الخلايا الحشفية في الموضع، وسرطانات الخلايا الحشفية الغازية في الجلد (الصورة رقم 7)، وعادةً ما تحدث في المناطق المعرضة للشمس بشكل مزمن مثل الوجه، فروة الرأس، الساعدين، واليدين.^{6,126}

غالباً ما يظهر الجلد المصاب علامات واضحة للأذيات المحرصة بالتعرض المزمن لأشعة الشمس، بما في ذلك الاحمرار، الترقق، توسع الأوعية الدموية الصغيرة، اضطرابات التصبغ، حتى في المناطق التي قد تبدو خالية من التقرانات السفعية.^{18,77} إن التواجد الكثيف لخلايا كيراتينية متبدلة وراثياً في المناطق المصابة بتسرطن الحقل ينعكس نسيجياً بتطور آفات تحت سريرية، مما يبرز الطبيعة المنتشرة ومتعددة البؤر للمرض، وهذا ما يفسر معاناة هؤلاء المرضى من آفات جديدة وناكسة ضمن نفس الحقل. يمكن أن يكون عبء المرض كبيراً، خاصةً بوجود مساحات واسعة من الجلد المتضرر ما يتطلب تداخلات مكثفة ومتكررة ومتابعة مستمرة للكشف عن أية أورام جديدة أو

ناكسة.^{6,18,74,126-128}

يرتبط تسرطن الحقل كلاسيكياً بسرطان الجلد شائكة الخلايا إلا أن هناك مجموعة من التقارير السريرية التي تشير إلى ارتباطه بسرطانات الجلد الأخرى، وعلى الرغم من أن هذه العلاقات غير مثبتة تماماً، إلا أنها غير مستبعدة، خصوصاً بتشارك هذه الحالات بعامل خطر واحد وهو كم التعرض للأشعة فوق البنفسجية. فيما يلي عرض لأبرز هذه التقارير



الصورة رقم 7: تسرطن الحقل الجلدي لدى مريض مهمل أدى إلى تطور سرطان جلد شائكة الخلايا على أرضية الأذنية السفعية الشديدة

ذكر تقرير في 2020 لحالة لمريض بعمر 74 سنة مصاب بتسرطن حقل جلدي، عانى من نكس متكرر ل SCC على الساعد الأيمن رغم حواف الاستئصال السليمة بعد الجراحة في كل مرة، تلاها حدوث 4 شوكرات قرنية بعد تشعيع المنطقة،¹²⁹ لم يكشف الطبقي المحوري لدى المريض عن أية نقائل في الصدر أو الذراع الأيمن. في نهاية المطاف نجح الباحثون بتدبير الحالة من خلال استخدام 5-FU ما أدى إلى تراجع جميع الشوكومات. تبرز هذه الحالة مدى مقدرة تسرطن الحقل على التسبب بالمزيد من الخباثات وفائدة استهدافه بعلاج موجه للحقل.

تعد القرون الجلدية كما سبق ظاهرة قد تخفي سرطانات شائكة الخلايا أو تقرانات سفعية وكلاهما من أهم مظاهر تسرطن الحقل، ولأرب توارد تقارير عن ترافق تسرطن الحقل بالقرون الجلدية كما جاء في الحالتين اللتين نشرهما Gündüz في عام 2025.¹³⁰

تبقى الميلانوما أكثر أورام الجلد إشغالاً لذهن طبيب الجلدية، إن مدى ترافق تسرطن الحقل بالميلانوما ومدى قدرته على مضاعفة حدوثها لا تزال أسئلة لم تلد الإجابات الشافية بخصوصها.

التشريح المرضي

يُعتبر التقران السفعي حالياً شكلاً مبكراً من سرطان الخلايا الحشفية في الموضع (in situ)، وتُصنّف الآفات بناءً على مدى انتشار الخلايا الكيراتينية غير النمطية في طبقات البشرة.^{71,97,131,132} (انظر "التصنيف" لاحقاً)

إن السمة الرئيسة للتقران السفعي في التشريح المرضي الجلدي هي تواجد خلايا كيراتينية شاذة تتركز في الطبقات السفلية من البشرة مُبديةً شذوذات نووية. من الشائع مشاهدة خلل في عملية النضج وخسارة قطبية البشرة في محضرات التقران السفعي، كما أن فرط التقرن (زيادة سماكة الطبقة القرنية) وخطّ التقرن (احتفاظ النوى في الطبقة القرنية) من الموجودات البارزة عادةً، إذ تعد علامة العَلَم من العلامات الموجه بشكل كبير للمرض. إضافة لما سبق، فإن مشاهدة التتسكس الضيائي المزمن (أذية النسيج الضام الأدمة نتيجة التعرض لأشعة لشمس)، والتسلل التهابي متباين الشدة أمر مألوف في كثير من المحضرات النسيجية للمرض.¹³³ (الصورة رقم 8 و 9)

يمكن أن يساعد التلوين المناعي النسيجي، مثل صبغة p53، في إبراز الخلايا الشاذة وتقليل الاعتماد على نظرة ورأي المشرح المرضي في التشخيص.¹³⁴

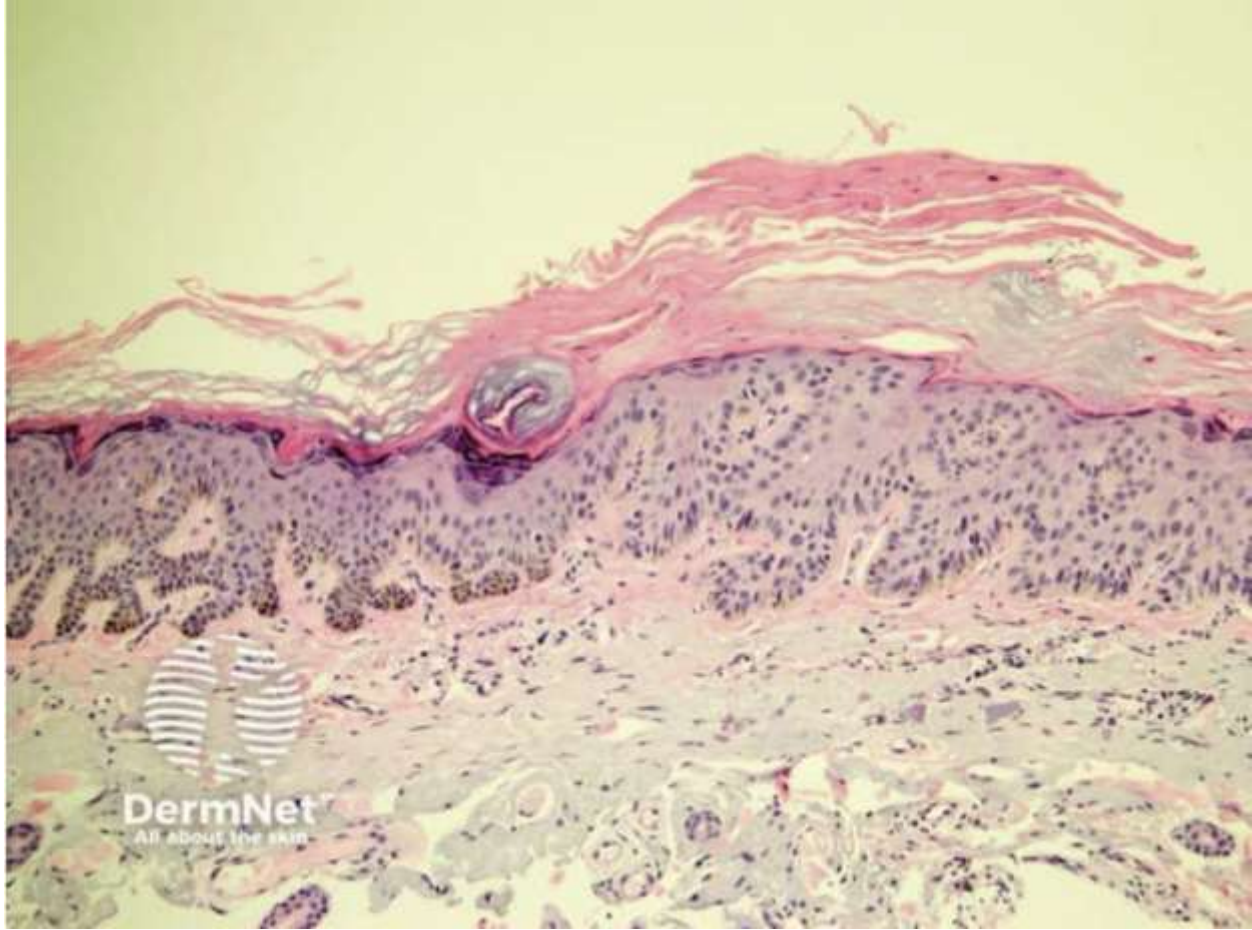


Image courtesy of DermNet New Zealand; [Pathology of actinic keratosis image](#)

الصورة رقم 8: التشريح المرضي للتقران السفعي (تلوين هيماتوكسيلين إيوزين، عدسة 10)

يبدو عمود من خطل التقرن واضحاً في البشرة مع اضطراب في نضجها، إضافة إلى المران الضيائي الملحوظ والرشاحة الالتهابية الخفيفة لمفاوية الطبيعة ضمن الأدمة. لا يوجد أي ارتشاح للخلايا الشاذة تحت الغشاء القاعدي المستمر غير المنتظم.

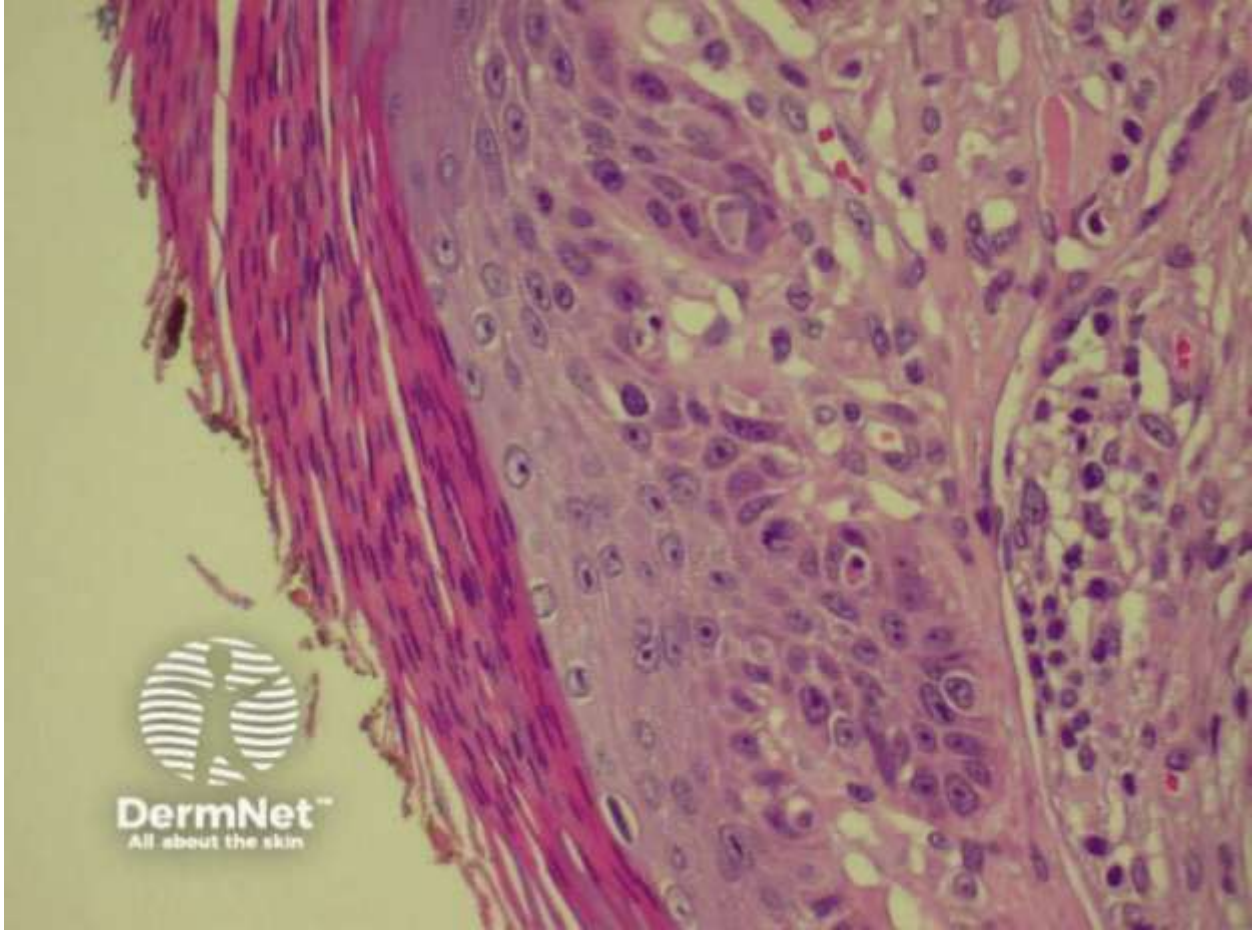


Image courtesy of DermNet New Zealand; [Pathology of actinic keratosis image](#)

الصورة رقم 9: التشرح المرضي للتقران السفعي (تلوين هيماتوكسيلين إيوزين، عدسة 40)

تظهر الكشمية الخلوية وتعدد الأشكال وزيادة حجوم النوى ضمن الطبقة المالبكية مع فقدان لقطبيتها، إضافة لخلل تفرز بارز في الطبقة المتقرنة.

تشمل الأنماط الرئيسية للتقرانات السفعية بالتشرح المرضي التقران السفعي الضخامي والتقران السفعي الضموري والتقران السفعي البوينويدي الذي يشبه بشكل كبير سرطان الخلايا الحشرية في الموضع.^{114,131,135} تشمل تحت الأنماط النسيجية للمرض التقران السفعي المصطبغ الذي يكتسب أهميته من مشابهاته والنمط الباجيتاني الذي يتميز بانتشار الخلايا الكيراتينية غير النمطية داخل البشرة بطريقة مشابهة لمرض باجيت خارج الندي.¹³⁶⁻¹³⁹ من الأنماط

الأقل شيوعاً التقران السفعي الحال للأشواك الذي يتميز بفقدان الترابط بين الخلايا الكيراتينية والتقران السفعي المصطبغ المنتشر الذي قد يكون أكبر ويمتد عرضياً.¹³⁷

تُظهر مناطق تسرطن الحقل نسيجياً علامات مبكرة لتلف الحمض النووي، وتكاثراً غير طبيعي للخلايا الكيراتينية واضطراباً في تمايزها، مع حالة التهابية نشطة تعكس ارتفاع السيتوكينات الالتهابية والإجهاد التأكسدي، حتى في الجلد الذي يبدو طبيعياً ظاهرياً،^{75,76} ويُعد وجود جلد شاذ نسيجياً في محيط الآفات السريرية سمة بارزة،^{79,105} وهو ما يفسر إمكانية نشوء آفات وسرطانات جديدة في مناطق سبق علاجها، وتؤكد أهمية العلاجات الموجهة للحقل السرطاني التي تستهدف كلاً من المرض الظاهر ودون السريري.^{6,79,105}

التصنيف

تم اقتراح عدة أنظمة لتصنيف التقرانات السفعية، منها ما يعتمد السمات السريرية ومنها ما يعتمد الموجودات النسيجية. يقسم تصنيف أولسن آفات التقران السفعي حسب السماكة ودرجة فرط التقرن (الدرجات 1-3)، بينما يقيم التصنيف النسيجي لروويرت-هوبر مدى انتشار الخلايا الكيراتينية غير النمطية داخل البشرة (I-III) وذلك بشكل مشابه للتصنيف المستخدم في الأورام داخل ظهارة عنق الرحم.¹⁴⁰⁻¹⁴²

من التصنيفات الأخرى تصنيف IDRBEU الذي يشمل معايير اختُصرت في الحروف الأولى لتسميته ألا وهي التصلب/التهاب، القطر، التطور السريع، النزف، الاحمرار، والتقرح.¹⁴² وتشمل المقترحات الحديثة أيضاً مقياس تقييم حقل التقرانات السفعية، الذي يصنف شدة المرض بناءً على المساحة الإجمالية المتأثرة، وفرط التقرن، والأذية السفعية، بهدف توحيد تقييم كلٍّ من الآفات الظاهرة والحقل السرطاني المحيط بها، علماً أن المعيارين الأخيرين يصنفان إما كموجودة أو غائبة فقط.¹⁴³

تم اقتراح إجراء التصنيف النسيجي للتقرانات السفعية اعتماداً على نمط النمو القاعدي (PRO I-III)، مع التركيز على تكاثر الخلايا الكيراتينية الشاذة في الطبقة القاعدية ومدى امتدادها، وهو ما يعين على التنبؤ بمدى احتمال

التطور نحو آفات أكثر خطورة.¹⁴²

يوصي العديد من الخبراء بإعادة تصنيف التقران السفعي كشكل مبكر من سرطان الخلايا الحرشفية حيث يشجعون على استخدام مصطلحات مثل "سرطان الخلايا الحرشفية الموضعي المبكر نوع التقران السفعي نمط I-III" أو "الأورام داخل البشرة كيراتينية الخلايا" وذلك تأكيداً على مقدرته الكامنة في التحول إلى الخباثة.^{140,144,145}

إن مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية (Actinic Keratosis Area and Severity Index – AKASI) هو أداة سريرية كمية تهدف إلى تقييم ضراوة وامتداد التقرانات السفعية بشكل موضوعي، وهو مصمّم للمرض المتوضع على الفروة والوجه.⁴⁸ يقيم المؤشر كلاً من شدة الأذية وامتدادها، وبذلك يقدر درجة تسرطن الحقل، حيث يتضمن تسجيل معايير الاحمرار والسماكة وطبيعة التوزع والنسبة المئوية المتأذية سفحياً ثم تُضرب بثابت، يقدم المشعر نتيجة مركبة مما سبق تعكس العبء الكلي للمرض.^{49,146} (انظر الملاحق: الملحق رقم 1) يتيح هذا المؤشر للأطباء متابعة نتائج العلاج بدقة أكبر من مجرد عدّ الآفات، ويوفر حدوداً رقمية تساعد على تحديد المرضى الأكثر عرضة للإصابة بسرطان الجلد؛ على سبيل المثال، ارتبطت الدرجات فوق 5.1 بزيادة خطر الإصابة بسرطان الجلد غير الميلانيني.⁴⁹

وقد تم التحقق من صلاحية وموثوقية استخدام AKASI في كمقياس في البحوث العلمية لمتابعة فعالية العلاجات المختلفة سريرياً، بما في ذلك العلاجات الموضعية والعلاج الضوئي الحركي، حيث أن الانخفاض في درجات المشعر يدل على نجاح العلاج ويسمح بتوقع مدى الاستجابة.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰

يمكن استخدام هذا المشعر لدى كل من المرضى ذوي المناعة الطبيعية والمضعفة بأمان لكونه غير غازٍ على عكس التصانيف النسيجية التي تتطلب الخزع، ويوصى باستخدامه في الممارسة الروتينية والدراسات السريرية لتوحيد طريقة تقييم شدة التقرانات السفعية واستجابتها للعلاج.^{49,148,149}

التشخيص

يتم تشخيص التقران السفعي بشكل رئيس من خلال الفحص السريري، حيث يحدد أطباء الجلد الآفات المميزة

بالخشونة والتوسع والتوضع على الجلد المعرض للشمس.^{151,152}

يمكن لتقنية تنظير الجلد، وهي تقنية تصوير غير راضة، تحسين دقة التشخيص عن طريق كشف أنماط محددة غير

مرئية للعين المجردة، مما يزيد كلاً من الحساسية والنوعية.^{151,153,154}

في الحالات التي يكون فيها التشخيص غير مؤكد أو تكون الآفة غير نمطية أو مصطبغة، يُستخدم الفحص

المجهري (الخزعة النسيجية) لتأكيد التشخيص واستبعاد سرطانات الجلد الأخرى.^{151,155}

كما يتوفر طرق تصوير متقدمة غير راضة، مثل الفحص المجهري متحد البؤر الانعكاسي والتصوير المقطعي للترابط

المنطقي البصري والتصوير المقطعي للترابط المنطقي البصري متحد البؤر ذي الحقل الخطي لتفريق التقران السفعي

عن الآفات المماثلة وتقييم عمق وشدة تكاثر الخلايا الكيراتينية الشاذة^{95,153-156} إلا أنها لا تزال محدودة الاستخدام

في الممارسة السريرية العملية.

يتم الآن تطوير نماذج ذكاء اصطناعي وتعلم عميق للمساعدة في التشخيص الآلي والدقيق للتقران السفعي عبر

الصور الرقمية، مما يتوقع أنه سيحسن كفاءة التشخيص.^{132,156}

ورغم هذه التقدّمات، لا يزال هناك تفاوت في تقدير الأطباء للمرض، مما يبرز الحاجة إلى أدوات ومعايير تشخيصية

موحدة.¹⁵⁷ كان هذا منطلق صياغة العديد من المشعرات والمقاييس والتصانيف للتقرانات السفعية في الآونة الأخيرة،

والتي تم عرضها مسبقاً. (انظر "التصانيف" أعلاه).

تنظير الجلد

من أكثر الموجودات المميزة للتقران السفعي عند فحصه باستخدام منظار الجلد ما يُعرف بـ "تمط الفراولة"، ويتميز

بخلفية من الاحمرار أو الشبكة الحمراء الزائفة مع أوعية كبيرة بين الجريبات الشعرية وقد تكون فتحات الجريبات بارزة

ومحاطة بهالة بيضاء (الصورة رقم 10)،¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ لكن أشارت دراسات إلى أنه لا يمكن ملاحظة هذا النمط إلا فيما يقارب 36% من الحالات الكلاسيكية للمرض¹⁶¹ بينما بيّن Zalaudek الذي وصف العلامة لأول مرة أنه لاحظها في 95% من الآفات المشمولة في دراسته.¹⁵⁸ من المهم معرفة أن العينة في دراسة Zalaudek ركزت على آفات الوجه إلى حد بعيد، وعلى أية حال فإن هذه العلامة قد أطلقت على آفات الوجه في الأنماط غير المصطبغة من المرض وليس مختلف آفات التقران السفعي ما قد يحدد من استخدامها كمعيار ذهبي لتشخيص المرض. تشمل السمات الشائعة الأخرى الوسوف البيضاء أو الصفراء والمظاهر الشبيهة بالهدف ومظهر الزهيرات (أربع نقاط بيضاء مرتبة في أربعة جوانب متقابلة)، إضافةً لانتساع فتحات البصيلات مع نقاط صفراء محاطة بدوائر بيضاء.¹³⁶



Actinic keratosis Dermoscopy by [Teresa Deinlein](#), [Iris Zalaudek](#); [Actinic keratosis – dermoscopia](#)

licensed under CC BY-NC-SA 4.0 [Deed – Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International – Creative Commons](#)

الصورة رقم 10: تنظير الجلد في التقران السفعي غير المصطبغ على الوجه

يمكن ملاحظة شبكة حمامية كاذبة محيطة بفوهة جريب شعري معطيةً شكل شبيه بالهدف.

بالنسبة للتقران السفعي المصطبغ، يكشف تنظير الجلد غالباً عن شبكة زائفة مصطبغة (الصورة رقم 11)، ونقاط وحبيبات متعددة ذات لون يتراوح من الرمادي المزرق إلى البني الداكن حول فتحات البصيلات، ونمط حلقي حبيبي.^{136,159} يُعد وجود التصبغ وشدته مؤشراً قوياً للتمييز بين التقران السفعي المصطبغ وغير المصطبغ.¹³⁶



Actinic keratosis Dermoscopy by [Teresa Deinlein](#), [Iris Zalaudek](#); [Actinic keratosis – dermoscopia](#)

licensed under CC BY-NC-SA 4.0 [Deed – Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International – Creative Commons](#)

الصورة رقم 11: تنظير الجلد في التقران السفعي المصطبغ

يمكن مشاهدة الشبكة المصطبغة الكاذبة في الجزء السفلي من الآفة

في عام 2019، قام Mir-Bonafe بوصف كتل ذات لون أزرق تركوازي في آفات التقران السفعي المهمة وأطلق

عليها علامة جبل الجليد.¹⁶⁰

تساعد هذه السمات المشاهدة في تنظير الجلد على تمييز التقران السفعي وتوجيه خطة العلاج في كثير من الأحيان، إلا أنه قد يكون من الضروري إجراء الفحص النسيجي في حالات الوقوع في الريب من التشخيص.^{159,162,163}

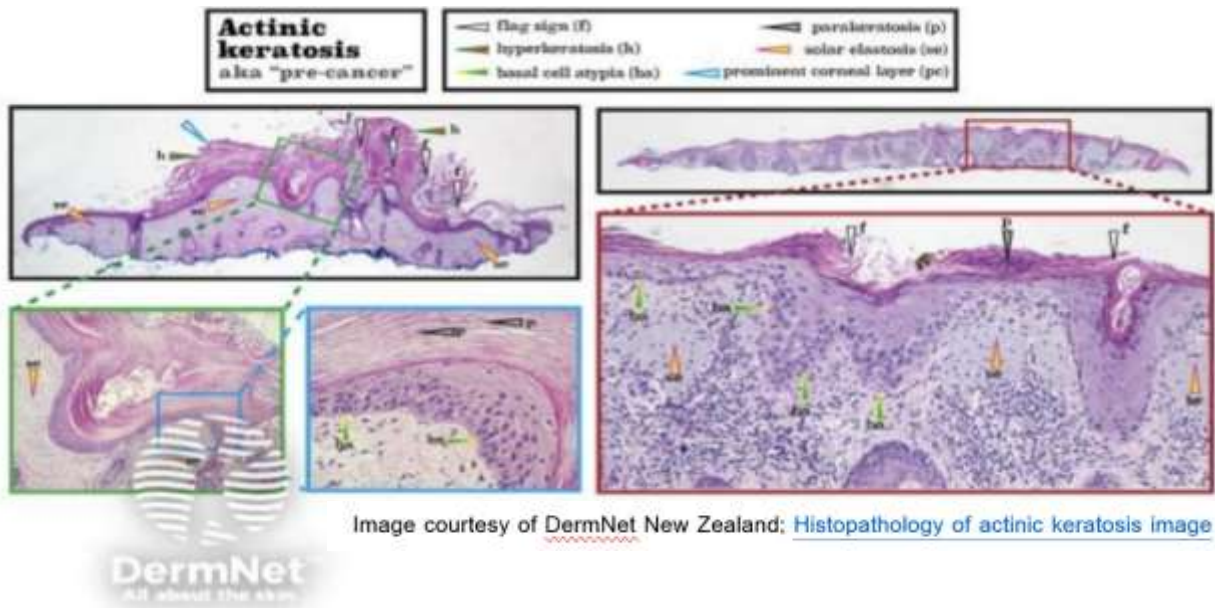
الخزعة النسيجية

من المهم إجراء قطع العينة بشكل متدرج (Step sectioning)، إذ أن ذلك قد يكشف عن سرطان الخلايا الحرشفية في الموضع أو سرطان الخلايا الحرشفية الغازي، مما يبرز أهمية الفحص الدقيق للخزعة النسيجية.¹⁶⁴

تعرض الصورة رقم 12 أدناه نظرة عامة على أهم موجودات الخزعة النسيجية.

في بعض الحالات، قد توجد سمات مشابهة أو متداخلة مع سرطانات جلدية أخرى (مثل سرطان الخلايا القاعدية)، وقد يكون من الممكن أيضًا ملاحظة وجود خلايا صباغية داخل الآفة وهو ما قد يحدث التباساً في التشخيص مع حالات أخرى من أبرزها الميلانوما،¹⁶⁵ وهو ما يستدعي التروي عند قراءة هذه المحضرات.

بشكل عام، يظل الفحص النسيجي المرضي المعيار الذهبي لتأكيد تشخيص التقران السفعي وتمييزه عن الآفات الجلدية الأخرى خاصة في الأنماط المصطبغة.¹⁶⁶



الصورة رقم 12: نظرة شمولية لموجودات الخزعة النسيجية للتقران السفعي.

التصوير

يتوفر عدة تقنيات تصويرية غير راضة مفيدة في تشخيص ومتابعة التقرانات السفعية. يُستخدم تنظير الجلد على نطاق واسع لتعزيز التقييم السريري من خلال الكشف عن الأنماط المميزة للمرض. (انظر التشخيص: تنظير الجلد) توفر كلٌّ من الفحص المجهرى متحد البؤر الانعكاسي والتصوير المقطعي للترابط المنطقي البصري عالي الدقة صوراً عالية الدقة للجلد، مما يسمح برؤية التغيرات الخلوية والمعمارية المميزة للتقران السفعية، مثل الشذوذات في طبقة مالبيكي وتبعثرها، ويمكن أن تساعد في تصنيف الآفات ومتابعة استجابة العلاج.^{153,154,167-170}

يعد التصوير المقطعي للترابط المنطقي البصري الديناميكي والتصوير المقطعي للترابط المنطقي البصري متحد البؤر ذي الحقل الخطي تقنيات متقدمة يمكن من خلالها تقييم أنماط الأوعية الدقيقة وسمات تحت سطحية، مما يساعد على التمييز بين التقرانات السفعية والآفات الأخرى، وحتى التفريق بين درجات التقران السفعية.^{171,172} كما يُستخدم التصوير بالأمواج فوق الصوتية عالية التردد والتصوير بالضوء المستقطب المتصالب لتقييم عمق الآفة والحقل السرطاني. تعتبر أساليب التصوير هذه ذات قيمة خاصة في الكشف غير الجراحي عن كلٍّ من الآفات السريرية ودون السريرية للتقرانات السفعية، وتوجيه العلاج، وتقليل الحاجة للخزعات في العديد من الحالات.^{154,168,169}

التشخيص التفريقي

يشمل التشخيص التفريقي للتقران السفعي عدة أمراض جلدية حميدة وخبيثة قد تظهر بسمات سريرية أو حتى تنظيرية متشابهة. من الحالات الرئيسية التي يجب أخذها في الاعتبار داء بوفين (سرطان الخلايا الحرشفية في الموضع)، وسرطان الخلايا الحرشفية، وسرطان الخلايا القاعدية، حيث يمكن لهذه الحالات أن تحاكي التقران السفعي، خصوصاً في المناطق المعرضة للشمس.¹⁷³⁻¹⁷⁷ تشمل الآفات الحميدة الأخرى التي قد تشبه التقران السفعي منها التقران الزهمي، والبقع الشمسية، والذئبة الحمامية القرصية، والوحمات الثُلُولية، الورم عسير التقرن المتألل.¹³⁴ كما قد

يلتبس المرض في حالات نادرة مع التقران المنخرب المنتشر السطحي السفعي، وقد تلتبس الأنماط الحزازانية للمرض مع الحزاز المسطح والأنماط المصطبغة منه مع الشامة الخبيثة.

سريريًا، يظهر التقران السفعي غالباً على شكل بقعة وردية شاحبة ذات حدود واضحة وقشور سطحية دون تقرح، بينما قد تظهر سرطانات الخلايا الحرشفية الموضعية والغازية بسماكة أكبر، أو تقرح، أو تغيرات وعائية.¹⁷³

يمكن لتظير الجلد أن يكون مفيداً، وكذلك يمكن لاستخدام التقنيات التصويرية المتقدمة مثل الفحص المجهرى متحد البؤر الانعكاسي، والتصوير المقطعي للترابط المنطقي البصري، التصوير المجهرى الحي الومضاني أن تساعد في تمييز التقران السفعي عن الآفات الأخرى من خلال الكشف عن أنماط بنيوية وخلوية محددة،^{174,177} إلا أن الفحص النسيجي يظل المعيار الذهبي للتمييز بين التقران السفعي وسرطانات الخلايا الحرشفية والأورام الأخرى عندما يكون التشخيص غير مؤكد.^{169,174}

الإنذار

إن سير آفات التقران السفعي لا يمكن الجزم به، إذ أنها قد تتراجع عفوياً أو تبقى مستقرة أو تتطور إلى سرطان الخلايا الحرشفية الغازي، وعلى الرغم من أن نسبة تحول آفة التقران السفعي بعينها لسرطان جلد قد لا تكون عالية إلا أن ما يصل إلى ٦٠٪ من سرطانات الخلايا الحرشفية يُعتقد بنشئها من تقرانات سفعية مسبقة.^{97,98,100}

كشفت دراسة د. أحمدى التي أجريت على 624 مريض ممن لديهم تقرانات سفعية متعددة أن نسبة الخطر لتطوير سرطان جلد شائك الخلايا غازٍ خلال أربع سنوات ضمن المنطقة المُعالجة بلغت 2.2٪ بالنسبة للمعالجين ب 5-FU وبلغت 5.8٪ بالنسبة للمعالجين ب IMIQ، مع نسبة ملفتة بلغت 20.9٪ للذين يعانون من تقرانات الدرجة III حسب أولسن و 33.5٪ لأولئك الذين احتاجوا إلى علاجات إضافية خلال تدبيرهم.¹⁷⁸ ومن حريّ بالذكر هنا أن 5-FU و IMIQ تعتبر أيقونة العلاجات الموضعية في حالات التقرانات السفعية المتعددة في نظر معظم الدلائل الإرشادية والمدارس الطبية.

يحصل الشفاء التلقائي الكامل في حوالي 8% من المرضى فقط ويقدر حصوله في 23% من الآفات، وتكون معدلات التراجع هذه أقل احتمالاً لدى الأفراد ذوي المناعة الضعيفة مثل متلقي زرع الأعضاء.¹⁷⁹ وكما سبق وأسلفنا فإن خطر التحول الخبيث للآفات بعينها ليس مرتفعاً، لكن الخطر قد يكون هاماً لدى المريض بزيادة عدد وشدة التقرانات السفعية، خصوصاً لدى ذوي الآفات الشديدة (الدرجة الثالثة حسب أولسن) أو أولئك الذين يغطي لديهم المرض مساحات واسعة من الجلد المعرض للضياء.^{112,178,180}

يعد النكس بعد العلاج أمراً شائعاً، إذ يعاني ما يصل إلى 85% من المرضى من النكس خلال سنة واحدة، مما يبرز الطبيعة المزمنة للمرض ويشكل أكبر تحديات الممارسة.¹⁷⁴

يُوصى بثقيف المرضى بشكل جيد حول المرض وأهمية العلاج المبكر والمنتظم إلى جانب الالتزام الصارم بالتدابير الوقائية لتحسين النتائج على المدى الطويل.^{69,112}

التدبير

نظرة ومقارنات

إن التنوع الكبير في العلاجات المتوفرة للتقرانات السفعية يتيح للطبيب درجة عالية من الحرية خلال وضع الخطة العلاجية، إلا هذا التنوع قد يضع الممارس في حالة من الحيرة لوجود العديد من الأسئلة التي لم يُجب عليها بعد، وليس من المستغرب أن تقود كثرة إشارات الاستفهام المطروحة إلى العديد من نقاط الاختلاف في التوجيهات والدلائل الإرشادية. كما أن التنبؤ بمدى فعالية العلاج في بعض الحالات قد يكون أمراً عسيراً إلى حد بعيد، يعود ذلك إلى تدخل عوامل عدة تؤثر سلباً أو إيجاباً على مدى استجابة الآفات، من المعلوم أن زيادة امتداد المرض يقود لمعدلات أقل من الاستجابة، وكذلك فإن زيادة سماكة الآفات يزيد من صعوبة شفاؤها. كشفت العديد من الدراسات عن تغاير في فعالية علاج التقرانات السفعية اعتماداً على موقع الآفة، ويمكن بالنظر إلى الأدب الطبي استنتاج أن التقرانات السفعية المتوضعة على الوجه والفروة أفضل استجابةً من تلك المتوضعة على الجذع والأطراف.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ إضافةً إلى

ذلك، فإن الحالة المناعية للمريض تُلقى بظلالها ليس على شدة الآفات فحسب، بل على إنذار المرض ككل، أثبتت الدراسات السريرية أن المثبتين مناعياً تحت وطأة مخاطر ثلاث؛ الأهبة للإصابة بالحالات الشديدة،¹⁸⁵ المقاومة على العلاج،¹¹⁰ وخطر يبلغ 82 ضعف للتحويل إلى سرطان الجلد شائك الخلايا،¹⁸⁶ إلا أن أحد الدراسات تحمل أخباراً سارة لهؤلاء مفادها أن السرطانات الحاصلة لديهم قد لا تكون رغم الزيادة الكبيرة في تواترها أكثر ضرراً مقارنةً بتلك الحاصلة لدى غير المثبتين.¹⁸⁷ إن تداخل العوامل السابقة على فعالية العلاج يدعو الطبيب الماهر لوضع لمساته خلال صياغة خطة التدبير، فأخذ هذه المعطيات بعين الاعتبار يُعد أمراً لازماً لبلوغ النتائج الأكثر تميزاً.

تشمل الخيارات العلاجية للتقرانات السفعية علاجات موجهة للآفات وأخرى موجهة للحقل، تُوظف العلاجات الموجهة للآفات لتدبير الآفات المعزولة أو الصغيرة العدد.^{70,72,188} أما العلاجات الموجهة للحقل فتستهدف مناطق أكبر من الجلد المتضرر من الشمس؛ وتكون هذه العلاجات مفيدة بشكل خاص للمرضى ذوي الآفات المتعددة والمتداخلة وللتعامل مع التقرانات السفعية دون السريرية (غير المرئية).^{72,109,120,188,189}

تدعم الأدلة الأكثر قوة استخدام الوقاية الشمسية والجراحة القرية ومركبات الفلورويوراسيل والإيميكويمود الموضعية لتدبير المرض، كما يعتبر العلاج الضوئي الحركي فعالاً أيضاً لكن يعتمد استخدامه على احتياجات وتفضيلات المريض الشخصية بشكل أكبر، تظهر فائدة لاستخدام الديكلوفيناك إلا أنها أقل مقارنةً بطرق العلاج السابقة.¹²⁰

تظهر الدراسات المقارنة أن كريم الفلورويوراسيل بنسبة 5% فعال بشكل خاص لعلاج الحقول المتسرطنة، مع معدلات شفاء طويلة الأمد أعلى مقارنةً بالإيميكويمود، والعلاج الديناميكي الضوئي، والإنغينول ميبوتات.¹⁹⁰

يوفر العلاج الديناميكي الضوئي معدلات شفاء عالية وفترة علاج قصيرة، بينما يرتبط العلاج بالتجميد بانخفاض معدلات التكرار.^{109,191}

يمكن استخدام العلاجات التشاركية أو المتتابعة لتعزيز الفعالية وتقليل الآثار الجانبية، لكن يجب تفصيل العلاج بحسب حاجلت كل مريض وإعادة تقييمه بانتظام نظراً للطبيعة المزمنة والمتكررة للتقرانات السفعية.^{48,70,72,188}

تشمل العلاجات المستخدمة حالياً في تدبير التقرانات السفعية كلاً من العلاجات التقليدية والمستجدة، وتتفاوت قدراتها في تلبية معايير العلاج المثالي المرتكزة على مزج علو الفعالية وجودة التحمل وتفضيل المرضى وحسن النتائج الجمالية. تظل الخيارات التقليدية مثل العلاج بالتجميد والإزالة الجراحية مستخدمة على نطاق واسع للآفات الفردية، بينما تعتبر العلاجات الموجهة للحقل مثل رهم الفلورويوراسيل ورهم الإيميكيمود وهلام الديكلوفيناك والعلاج الضوئي الحركي علاجات مفضلة عند الحاجة لمعالجة مساحات أوسع من الجلد المتضرر.^{120,188,189} واستجابةً للحاجة الماسة لعلاج مناطق واسعة تم التوصل لعدة ابتكارات في العلاج الضوئي الحركي، مثل العلاج الضوئي الحركي "بدون ألم" أو "باستخدام ضوء النهار" بهدف تقليل الانزعاج المرتبط بالعلاج مع الحفاظ على الفعالية.^{108,192}

من أبرز الأدوية الوافدة إلى ساحة المعالجات التيربانيبولين، وهو عامل موضعي جديد تمت الموافقة عليه في عام 2020، ويتميز بمأمونية أعلى من العوامل القديمة مثل الإيميكيمود والفلورويوراسيل.¹⁰⁸ وتشمل العوامل والأدوية الحديثة الأخرى حمض البيتولينك والريسكويمود والدوبيسيلات على الرغم من أن هذه المركبات تتطلب مزيداً من الدراسة قبل اعتمادها سريرياً على نطاق واسع.⁷⁰

أظهرت العلاجات التشاركية عموماً،^{108,190,193} والمشاركات الحاوية على الجراحة القرية خصوصاً²⁶ (كالمشاركة مع IMIQ أو PDT أو 5-FU وغيرها) فعالية أعلى لكنها بعضها قد يؤدي إلى زيادة الارتكاسات الجلدية الموضعية. تستمر التوصيات الحالية في التأكيد على الحماية من الأشعة فوق البنفسجية ووضع خطط العلاج بحسب احتياجات كل مريض، مع وجود أدلة قوية تدعم استخدام الفلورويوراسيل والإيميكيمود والعلاج بالتجميد والعلاج الضوئي الحركي، أما الرأي حول استخدام ديكلوفيناك الصوديوم فلا يزال يراه الكثيرون مشروطاً باعتماد أنظمة تشاركية.¹²⁰

تُقسم علاجات التقرانات السفعية لأغراض علمية وعملية كما أسلفنا إلى علاجات موجهة للآفة وعلاجات موجهة للحقل، لكن من الجدير بالذكر أن بعض الطرق يمكن استخدامها كعلاج هدفي للآفات أو كمعالجة للحقل بحسب طريقة تطبيقها. تشمل العلاجات الموجهة للآفات الجراحة القرية والمقاربات الجراحية والعلاجات بالليزر بشكل رئيس،

بينما تضم العلاجات الموجهة للحقل 5-فلورويوراسيل ومشاركته مع الكالسيوتريول والتيربانيبولين والإيميكيمود والديكلوفيناك والريتينيويديات والإنغينول موبوتات والعلاج الضوئي الحركي والتقشير الكيميائي، يقوم البعض بفصل العلاجات الإجرائية في بند مستقل نظراً لضرورة تطبيقها بيد الطبيب. من الجدير بالذكر توجه العديد من الأطباء إلى استخدام عدد من هذه الخيارات سوياً خاصةً في الحالات المتقدمة أو المُطوّرة لتسرطن حقل حيث تبرز أهمية العلاجات التشاركية، وهنا يتم تصميم وانتقاء الخطة العلاجية بشكل نوعي ومخصص لكل سياق سريري. نعرض فيما يلي وحتى ختام هذا الفصل مناقشة لأبرز الخيارات العلاجية المطروحة في تدبير التقرانات السفعية بحسب التقسيم سابق الذكر والمعتمد في عدة مراجع.^{194,195}

العلاجات الموجهة للآفة

الجراحة القرية

تعد الجراحة القرية ركناً أساسياً في تدبير التقرانات السفعية، غالباً ما يتم إجراؤها باستخدام الأزوت السائل، وأشيع ما تُطبّق بتقنية الرش المفتوح أو التماس بمسبار، تعتمد التقنية بشكل رئيس على أثر دورات تجميد-ذوبان والبلورات في تدمير الخلايا الشاذة ضمن النسيج المستهدف، تستخدم علامة كرة الثلج للدلالة على مدى كفاية التجميد. إن تطبيق فترات تجميد أطول يفضي إلى تدمير النسيج بشكل أكبر وبالتالي التخلص من الخلايا اللانموجية إلا أن ذلك يقود إلى أذية الخلايا الأخرى السوية ضمن الجلد ما يؤدي إلى زيادة النتائج غير المرغوبة. تم مناقشة الجراحة القرية بشكل منفصل لاحقاً في هذه الأطروحة. (انظر أدبيات البحث - الفصل الثاني: الجراحة القرية)

المقاربات الجراحية

تشمل العلاجات الجراحية للتقران السفعي بشكل أساسي الكحت (Curettage) والاستئصال الجراحي (surgical Excision)، كما يقوم البعض بإدراج العلاج بالليزرات الكاشطة (Ablative Laser Therapy) تحت بند هذا البند.

يقوم الكحت على مبدأ كشط الآفة باستخدام أداة المِكَتَة، وكثيراً ما يُتبع ذلك بالكلي الكهربائي (Electrodessication) لتدمير الخلايا غير الطبيعية المتبقية. أما الاستئصال الجراحي فيُستخدم عادةً للآفات المشتبه بتحولها لسرطان حشفي الخلايا الغازي (Invasive Squamous Cell Carcinoma) أو تلك التي لم تستجب للعلاجات الأخرى.^{196,197}

يمكن استخدام العلاج بالليزر الكاشط مثل (Co2 laser) لعلاج الآفات المقاومة أو المتضخمة، إذ يوفر إزالة دقيقة مع نتائج تجميلية جيدة.¹²⁰

تتمثل مزايا المقاربات الجراحية بالإزالة الفورية للآفة، وإمكانية التوصل إلى تشخيص مؤكد عبر توفير عينة للدراسة النسيجية، وفعالية عالية في علاج الآفات المقاومة.

أما العيوب فتشمل احتمالية حدوث التندّب أو الاختلاط بإنتان أو حصول نقص التصبغ، بالإضافة إلى أن هذه التقنيات لا تصلح لعلاج المساحات الواسعة أو تسرطن الحقل.

وبالنتيجة تكون الأساليب الجراحية أنسب لعلاج الآفات المعزولة أو السميكة أو المتكررة، أو في الحالات التي لا يمكن فيها استبعاد وجود خبيثة سريريًا، وكذلك في الحالات النادرة التي قد يتم فيها التوجه للمقلدات النادرة.

الليزر

تُستخدم العلاجات بالليزر بشكل متزايد في علاج التقران السفعي، إلا أنها كعلاج منفرد أقل فعالية من الجراحة القرية،^{120,198} تعد ليزرات Co2 و Er:YAG الأكثر استخداماً لهذا الغرض، كما يمكن استخدام الليزر كعلاج مساند للعلاج الضوئي الحركي بالتقنية المجزأة.^{199,200}

الفكرة من العلاج الضوئي الحركي المُساند بالليزر إحداث أعمدة مجهرية تسهم في تعزيز نفوذية ALA أو غيره وبالتالي زيادة الاستجابة لل PDT، ويجرى ذلك إما باستخدام ليزر Co2²⁰¹ أو ليزر Er:YAG²⁰⁰ مع أذية حرارية

أدنى. تقدم هذه المشاركة فعالية أعلى من العلاج الضوئي الحركي المنفرد. كما يمكن استخدام المشاركة السابقة على مساحات واسعة من الجلد بغرض علاج التفرانات السفعية كعلاج موجه للحقل.²⁰²

أبرز معوقات تبني هذه التقنية كلفتها العالية وعدم توافرها على نطاق واسع، إضافةً لكون النتيجة معتمدة إلى حد بعيد على الطبيب المنفذ للإجراء.

العلاجات الموجهة للحقل

5-فلورويوراسيل

يُعد كريم 5-فلورويوراسيل (5-Fluorouracil; 5-FU) الموضعي علاجاً راسخاً وفعالاً للغاية في علاج التفران السفعي، ويستخدم عادةً كعلاج موجه للحقل. يتوفر المركب قياسياً بثلاثة تراكيز هي 5% و1% و0.5% لسواغات الرهيم وتركيزي 5% و2% للسواغات المائية، عادةً ما يتم استخدام الرهيم مرة أو مرتين يوميًا لمدة تتراوح بين 2 إلى 4 أسابيع، ينصح بتجنب استخدام الكريم ذي تركيز 5% على مساحة أوسع من راحتي اليد مع إمكانية التطبيق على مساحات أوسع للتراكيز الأقل، ولقد أظهرت التركيبات الأحدث (مثل رهيم 5-FU بتركيز 4% المرخص في أوروبا) فعالية عالية مع مستوى أفضل من التحمل.^{148,193}

أظهرت التجارب السريرية أن 5-FU تركيز 5% حقق أعلى معدلات إزالة طويلة الأمد مقارنة بالعلاجات الموضعية الأخرى، متفوقاً على الإيميكيمود والعلاج الضوئي الحركي والإنغينول ميبوتات في الدراسات المقارنة المباشرة.^{120,190,203}

تشمل المزايا الرئيسية لمركب 5-FU قدرته على علاج الآفات الظاهرة وتحت السريرية، مما يقلل من خطر تطورها إلى سرطان الخلايا الحرشفية ويخفض الحاجة إلى العلاجات الموضعية مستقبلاً.²⁰³ ومع ذلك، فإن التفاعلات الجلدية الموضعية مثل الاحمرار والتقرح والانزعاج شائعة وقد تكون شديدة أحياناً، مما قد يؤثر على التزام المريض بالعلاج؛ لذا فإن توعية المريض المسبقة وتقديم الدعم خلال فترة العلاج أمران ضروريان.²⁰⁴

يمكن أن تؤدي الأنظمة التشاركية (مثل الجمع بين 5-FU وكالسيبوتريول أو حمض الساليسيليك) إلى تعزيز الفعالية، لكنها قد تزيد أيضًا من شدة التفاعلات الموضعية.¹⁰⁸ عادةً ما تُستخدم مشاركات 5-FU 0.5% مع 10% حمض الصفاف مرةً يوميًا لمدة 12 أسبوع لكنها منوطة بمساحة لا تتجاوز 25 سم²، وعادةً ما تكون مفضلة في تدبير الأشكال الضخامية من التقران السفعي،²⁰⁵ كشفت دراسة أجريت في 2015 أن نسبة الشفاء باستخدام هذه المشاركة بلغت 62%.²⁰⁶ أسفرت إضافة 0.005% كالسيبوتريول إلى 5-FU 5% إلى عن تعزيز فعالية الأخير عبر زيادة تدفق الخلايا التائية CD-4⁺ إلى الجلد، ولقد بينت دراسة معشاة مقارنة بين هذه المشاركة و 5-FU المنفرد أن وسطي معدل انخفاض عدد التقرانات بلغ 88% مقابل 26% على الوجه، و 76% مقابل 6% على الفروة، و 69% مقابل 10% على الطرف العلوي الأيمن، و 79% مقابل 16% على الطرف العلوي الأيسر على الترتيب.¹⁸³

يُعد 5-FU مناسباً للمرضى الذين يعانون من آفات متعددة أو موزعة على مساحة واسعة، خاصة في الوجه وفروة الرأس، تظهر الدراسات طويلة الأمد أن دورة علاج واحدة يمكن أن تقلل عدد آفات التقران السفعي والحاجة إلى علاجات إضافية لأكثر من عامين.²⁰³ وبشكل عام، يعد 5-FU حجر أساس في علاج التقران السفعي بفضل فعاليته المثبتة، حيث يوصى به كعلاج خط أول في الإرشادات السريرية¹²⁰ إلا أن تثقيف المريض بشأن التفاعلات الجلدية المتوقعة يُعد ضروريًا لتحقيق النتائج المأمولة.

الإيميكيمود

الإيميكيمود (Imiquimod – IMIQ) معدل للاستجابة المناعية يُستخدم موضعياً لعلاج التقرانات السفعية. يتميز هذا الدواء بقدرته المحفزة لكلٍ من المناعة الفطرية والمكتسبة، حيث يتواسط أفعاله بشكل رئيس عبر تنشيط مستقبلات TLR-7 المتوضعة على سطوح الخلايا التغصنية والوحيدات والبالعات وخلايا لانغرهانس مما يؤدي إلى تدمير الخلايا الشاذة في آفات التقران السفعي عبر زيادة إنتاج السيتوكينات وتنشيط الاستجابة المناعية.²⁰⁷

النظام العلاجي الأكثر شيوعاً لاستخدام IMIQ هو استخدام تركيز 5% مرتين أسبوعياً لمدة 16 أسبوعاً (ومن

الممكن استخدامه ثلاث مرات أسبوعياً لمدة شهر)، علماً أن هذا البروتوكول محدد بمساحة لا تتجاوز 25 سم² كما أنه مشروط بترك الدواء لمدة 8 ساعات بعد كل تطبيق، يقدم هذا التطبيق معدلات شفاء كلية تتراوح بين 45% و57%، ومعدلات استجابة جزئية (تحسن أكثر من 75% في عدد الآفات) بين 59% و72%، وهي أعلى بكثير من تلك التي يحققها العلاج الموهوم.²⁰⁸⁻²¹⁰

كما أظهرت التراكيز الأدنى (2.5% و 3.75%) والأشواط الأقصر فعالية أيضاً، حيث بينت دراسة أن الإيميكومود بتركيز 3.75% حقق نسبة شفاء تام تصل إلى 36% في دورتين علاجيتين مدة كلّ منهما أسبوعين،²¹¹ وتتميز هذه التراكيز بإمكانية تطبيقها على مساحات أوسع.

تشمل مزايا الإيميكومود قدرته على معالجة الآفات المرئية وغير المرئية (تحت السريرية)، إضافةً إلى توفير فائدة سريرية طويلة الأمد مع معدلات نكس منخفضة نسبياً لفترة تتراوح بين عام إلى عام ونصف.^{212,213} ومع ذلك، فإن التفاعلات الجلدية الموضعية مثل الاحمرار والتقرّش والتآكلات الجلدية شائعة الحدوث، وقد تكون شديدة لدى بعض المرضى، على الرغم من أن معظم التأثيرات الجانبية تكون خفيفة إلى متوسطة.^{208-211,214} وبالمقارنة مع العلاجات الموجهة لمناطق الجلد الواسعة الأخرى، يُعد الإيميكومود فعالاً لكنه أقل فعالية عموماً من مركب فلورويوراسيل 5%، ومع ذلك يبقى خياراً ذا قيمة، خاصة للمرضى الذين لا يتحملون العلاجات الأخرى أو يفضلون نهجاً يعتمد على تنشيط الجهاز المناعي.

ديكلوفيناك الصوديوم

من المعروف انتماء ديكلوفيناك الصوديوم إلى مضادات الالتهاب اللاستيرويدية التي تقوم بتنشيط أنزيم الأوكسيجيناز الحلقي الثاني ما يقود بالنتيجة إلى انخفاض في تركيب البروستاغلاندين المحرر من الخلية. يعد الديكلوفيناك الموضعي خياراً متاحاً لتدبير التفرانات السفعية، وعادةً ما يُصنّع بتركيز 3% في جل حمض الهالورونيك بتركيز 2.5%، ويتم تطبيقه نموذجياً مرتين يومياً لمدة تتراوح بين 60 إلى 90 يوماً.

يعمل هذا الدواء من خلال تأثيرات مضادة للالتهاب وربما مضادة لتكوين الأوعية الدموية، بينما يعزز حمض الهيالورونيك توصيل الدواء واحتفاظه في الجلد.

يُعتبر الديكلوفيناك مقبول التحمل عمومًا، وأكثر التفاعلات الجلدية الموضعية الحاصلة خفيفة إلى متوسطة الدرجة تشمل الحكة وجفاف الجلد والتي عادةً ما تختفي بعد إيقاف العلاج.²¹⁵

من حيث الفعالية، يُعد الديكلوفيناك أقل فعالية من بعض العوامل الموضعية الأخرى، أجريت دراسة على 200 مريض بإجمالي 1647 آفة بهدف مقارنة فعالية MAL-PDT مع هلام ديكلوفيناك-هيالورونيك وتبين أن الفارق في معدل شفاء المرضى كان كبيراً، حيث بلغ 68% مقابل 27% بعد ثلاثة أشهر من العلاج على الترتيب.²¹⁶ بالنسبة لمقارنة 5-FU مع ديكلوفيناك الصوديوم، بينت دراسة تفوق 5-FU في خفض عدد الآفات لكنه تسبب بتأثيرات جانبية أشد وطأة،²¹⁷ ولقد بينت دراسة مقارنة أجريت على 30 مريض خضعوا لكلا العلاجين أن مستويات رضا المرضى عن هلام الديكلوفيناك كانت أعلى مقارنةً برهيم الفلورويوراسيل.²¹⁸ وأما فيما يخص مقارنته مع الإيميكيمود فقد وجدت دراسة صغيرة العينة أن معدل شفاء مرضى باستخدام الديكلوفيناك بلغ 12% فقط مقابل 22% للإيميكيمود دون رصد فارق إحصائي بينهما،²¹⁹ لكن مقالة بحثت في المراقبة طويلة الأمد لإجمالي 479 مريض بينت أن معدل الشفاء البدئي كان أعلى لدى الخاضعين للعلاج باستخدام IMIQ مع معدلات أقل من النكس، وكشفت أن نسبة حدوث الخبثاة المثبتة بالخزعة لدى المعالجين باستخدام الإيميكيمود بلغت 5.4% فقط مقارنةً بنسبة 11% لدى المعالجين باستخدام الديكلوفيناك وذلك بعد 32 شهر من المتابعة.³⁹ لعل الطعنة الأشد للمركب جاءت من تحليل تلوي شبكي نُشر في المجلة البريطانية لطب الجلد قام بوضع ديكلوفيناك الصوديوم في ذيل قائمة من 8 علاجات للتقرانات السفعية متجاوزاً فقط العلاج الموهوم.²²⁰ هذه الدلائل والدراسات تركت أثرها على التوصيات المتعلقة باستخدام هذا الدواء في الممارسة العملية، حيث أن بعض الدلائل الإرشادية لم تعد ترى في المركب خط علاجي أول، وباتت تقدم توصيات مشروطة لاستخدامه، وتتجه لوضعه كخيار أنسب للمرضى الذين يفضلون العلاج ذي الآثار الجانبية الأقل شدة أو أولئك الذين لا يتحملون العلاجات الأكثر عدوانية.¹²⁰

البيروكسيكام

البيروكسيكام الموضعي هو مضاد التهاب غير ستيرويدي يُستخدم بتركيز 1% على شكل هلام أو 0.8% على شكل رهم لعلاج التقران السفعي. يعمل المركب عن طريق تثبيط إنزيمي سايكلوأوكسيجيناز 1 وسايكلوأوكسيجيناز 2، حيث يعتقد أنه يتسبب بذلك في تثبيط هام لعامل النمو البشري الوعائي، كما قد يساهم في تقليل تعبير الإنزيمات البروتينية المحللة للمطرق، وهي من العوامل المهمة المرتبطة بتطور التقران السفعي إلى سرطان الخلايا الحرشفية.²²¹ يُعد البيروكسيكام من العلاجات الموجهة للحقل، أي أنه يعالج كلاً من الآفات الظاهرة وتلك تحت السطح في الجلد المتضرر من الشمس، كما قد يساهم في الوقاية الكيميائية من سرطانات الجلد.¹⁰⁹

أظهرت أحد الدراسات السريرية أن تطبيق البيروكسيكام مرتين يومياً لمدة 12 أسبوعاً يمكن أن يؤدي إلى زوال 48% من آفات التقران السفعي،²²² وأظهرت دراسة أخرى أجريت في 2017 أن المواظبة على البيروكسيكام مع واقي شمسي ذي حماية 50+ لمدة 3 شهور أحدثت انخفاضاً قدره 55% في تعداد التفرانات السفعية.²²³

يُعتبر البيروكسيكام عموماً جيد التحمل، حيث تقتصر آثاره الجانبية الموضعية بشكل رئيس على الحكة والحمامى خفيفة الدرجة (25% لكليهما)، وجفاف الجلد (10%) دون الحاجة لإيقاف المعالجة.²²²

ورغم فعاليته وأمانه، إلا أن الدراسات التي تناولت البيروكسيكام أقل من تلك الخاصة بالعلاجات الموضعية الأخرى مثل الفلورويوراسيل والإيميكيومود، وعادةً يُستخدم المركب عند المرضى الذين يفضلون دواء ذي آثار جانبية قليلة أو كخيار بديل للعلاجات الموضعية الأخرى المعتمدة على مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.^{108,109}

التيربانيبولين

هو علاج موضعي حديث نسبياً للتقران السفعي يعتمد في آلية عمله على تثبيط بلمرة النيبيلات الدقيقة (tubulin polymerization) وإعاقة إشارة Src كيناز، تؤدي هذه التداخلات التي يحدثها التيربانيبولين في الخلايا الشاذة إلى وقوع شلل في دورة حياتها وتحريضه بالتبعية للموت الخلوي المبرمج.²²⁴

حصل الدواء على موافقة FDA في عام 2020 وتلاه موافقة EMA في 2021،²²⁵ ومما تجدر الإشارة إليه أن في موافقة 2020 كان الاستخدام مشروطاً بمساحة قصوى 25سم² لكن في 2024 قامت منظمة الصحة والدواء الأمريكية برفع هذا سقف وسمحت بتطبيقه على مساحة إجمالية تصل حتى 100سم². يُطبّق العلاج بتركيز 1% مرة واحدة يوميًا لمدة 5 أيام متتالية على المنطقة الهدف مما يجعله أحد أقصر الأنظمة العلاجية للتفرانات السفعية.³⁵ في تجارب المرحلة الثالثة واسعة النطاق، حقق تيربانيبولين معدلات شفاء تام تتراوح بين 44-54% بعد شهرين، وهي أفضل بشكل ملحوظ من العلاج الموهوم وقابلة للمقارنة مع العلاجات الموضعية الأخرى، وقد أكدت الدراسات الواقعية فعالية مماثلة.^{147,224}

أكثر الآثار الجانبية شيوعاً هي التفاعلات الجلدية الموضعية الخفيفة والمؤقتة مثل الاحمرار والتقرح مع حدوث الألم أو الحكة في موقع التطبيق؛ وهذه التفاعلات عادةً تزول دون الحاجة إلى تدخل طبي، وعلى عكس بعض العلاجات الأخرى للتفران السفعي مثل الإنغينول أو الفلوريوراسيل أو الإيميكيمود، لم يرتبط التيربانيبولين بحدوث آثار جانبية خطيرة مثل النخر أو الوذمة الوعائية، مما يضفي على ملف الأمان الخاص به ميزة إضافية.²²⁴ أشارت دراسة أجريت في 2023 أن الحمى حصلت لدى 80% من المرضى والقشور شوهت لدى 43% مع تراجع عفوي دون عقابيل.¹⁴⁷

أصدرت الأكاديمية الأمريكية لطب الجلد في 2022 تحديثاً لإرشاداتها الصادرة عام 2021 بخصوص تدبير التفرانات السفعية، قامت فيه بأخذ نتائج الدراسات الصادرة حينها بعين الاعتبار وقدمت توصيات بخصوص استخدام التيربانيبولين؛ وضمت الدواء الجديد إلى قائمة الأدوية الموصى بها بقوة.²²⁶

وعلى الرغم من قوة الملف الذي يطرحه التيربانيبولين على طاولة العلاجات وتشجيع عددٍ من التوصيات العالمية باستخدامه، فإن معدلات النكس بعد عام لدى المرضى الذين حققوا شفاءً تاماً تصل حتى 47%،²²⁴ كما أن الدراسات المقارنة المباشرة جيدة الضبط للتيربانيبولين مع أندائه لا تزال محدودة للغاية.

AVX001

AVX001 هو رمز لعقار موضعي صغير الجزيئة قيد التطوير ضمن مختبرات شركة Coegin السويدية بغرض التوظيف في مجال الأمراض الجلدية، يعمل الدواء كمضاد التهاب بشكل أساسي عبر تثبيطه لأنزيم الفوسفوليپاز A2 ألفا العُصاري، إضافةً لخواصه المضادة للتكاثر الخلوي.^{227,228}

نشرت أول الدراسات السريرية المتعلقة بالدواء في 2017 لتُبيّن نتائج تطبيقه لدى المرضى المصابين بالصداف كبير اللويحات خفيف لمتوسط الشدة حيث قدم نتائج واعدة،²²⁹ وفي عام 2022، اتجهت الشركة لتوظيف الدواء في استطباب جديد هو التقرانات السفعية،²³⁰ حيث يتم تطبيق العقار على شكل هلام بتركيزي 1% و3%. تشمل الدراسة وحيدة المركز ثنائية التعمية المضبوطة بشاهد 60 مريضاً ممن لديهم تقرانات سفعية متعددة، إلا أنها تقتصر على الآفات ذات درجة I وII حسب مشعر أولسن. وعلى الرغم من تأخر نشر نتائج التجربة في مجلة محكمة، إلا أن الشركة أصدرت تقريراً أكدت فيه أن الدراسة قد بلغت أهدافها الأولية وأن الوافد الجديد قد أبدى سلامة وتحمل جيد لدى المرضى المشاركين في الدراسة، كما أشارت إلى أن الأهداف الثانوية والمتضمنة لتقدير الفعالية تحمل نتائج مبشرة.

يظل الحكم النهائي على الأدوية المستحدثة رهين التجربة العملية، وحتى صدور الموافقات الحكومية على العقار السويدي، سيبقى ذلك الحكم مؤجلاً.

العلاج الضوئي الحركي

يُعتبر العلاج الضوئي الديناميكي (Photodynamic Therapy – PDT) علاج فعال للغاية لعلاج التقرانات السفعية، وعادةً ما يستخدم كعلاج موجه للحقل كما يمكن استخدامه كعلاج موجه للآفة.¹⁰⁸ يعتمد العلاج أساساً على تطبيق المركبات المحسنة للضياء ثم تعريض الجلد لمصدر ضوء محدد بهدف تدمير الخلايا الجلدية غير السوية.²³¹ غالباً ما يقع اختيار المحسس الضيائي في الممارسة العملية إما على حمض أمينوليفولينيك

(Aminolevulinic Acid-ALA) أو ميثيل أمينوليفولينات (Methyl Aminolevulinate-MAL) حيث يؤدي تطبيق هذه المركبات لفترة زمنية محددة تدعى فترة الحضانة إلى تراكم البروتوبورفيرين IX. يمتلك هذا المركب ذروتي امتصاص تتركزان في الضوء الأزرق (عند أطوال موجية 404-420 نانومتر) والضوء الأحمر (عند أطوال موجية 635 نانومتر)،²³² وعند تعريضه لهذه الأمواج يحدث تفاعل ضوئي سمي يُطلق فيه البروتوبورفيرين جذور أوكسجينية حرة تؤدي لأذية الخلايا المستهدفة وتحريض الموت الخلوي المبرمج فيها. تقدّر فترة الحضانة اللازمة لتحويل البورفيرينات إلى بروتوبورفيرين IX بساعتين على الأقل لضمان التحول الكافي للحصول على النتيجة المرغوبة.²³³ يتم استخدام هلام ALA بتركيز 10% مع الضوء الأحمر ضيق الحزمة وهو الشكل الوحيد الموافق عليه من قبل منظمة الصحة والدواء الأمريكية، كما يمكن استخدامه مع الضوء الأزرق بشكل آمن وفعال. بينما يستخدم محلول ALA بتركيز 20% مع الضوء الأزرق فقط مع إمكانية تسببه بارتفاع طفيف في الارتكاسات الجلدية الموضعية.²³⁴

هناك عدة أنواع من العلاج الضوئي الديناميكي:

العلاج الضوئي الحركي التقليدي (C-PDT) يستخدم مصادر ضوء صناعية عالية الكثافة داخل العيادة، في حين يُوظف العلاج الضوئي الحركي بضوء النهار (DL-PDT) ضوء الشمس الطبيعي للتفعيل، ويوفر فعالية مماثلة في علاج التفرانات السفعية الرقيقة ومتوسطة السماكة مع ألم أقل بشكل ملحوظ ومستويات رضا وقبول أعلى من قبل المرضى.^{36,111} أما العلاج الضوئي الحركي بضوء النهار الصناعي (ADL-PDT) فهو نهج أحدث يستخدم مصادر ضوء صناعي داخلية لتوفير علاج شبه خالٍ من الألم على مدار السنة بفعالية مماثلة لأنواع PDT الأخرى.²³⁵

يحقق العلاج الضوئي الحركي معدلات شفاء مرتفعة (غالباً بين 70-89%)، ويُعد خياراً مثالياً لعلاج مساحات واسعة من الجلد المتضرر سفعياً، إذ يستهدف كلاً من الآفات الظاهرة وتحت السريية.^{36,111,191}

النتائج التجميلية عادة ممتازة، أما الألم أثناء تلقي العلاج فمُتباين بين الأنواع المختلفة؛ إذ يُظهر كل من DL-PDT وADL-PDT تحملاً أفضل بكثير من C-PDT.^{36,235}

تُعد التركيبات الأحدث مثل لصاقات ALA والمُحسسات الضوئية البديلة مثل فوسفات (ALA-P) ALA خطوات واعدة لتحسين الانتقائية وسهولة الاستخدام والتحمل.^{231,236}

كما يمكن لتبني استراتيجيات المشاركة (مثل التحضير المسبق بالعلاجات الموضعية أو الطرق الميكانيكية) أن يُعزز من الفعالية، خصوصاً في الآفات السميكة أو المقاومة، لكن لا يزال ذلك بحاجة إلى مزيد من الأبحاث لتوحيد البروتوكولات المستخدمة في هذه الأساليب ضمن الممارسة السريرية.^{108,200}

التقشير الكيميائي

يُعتبر التقشير الكيميائي علاجاً فعالاً للحقل وميسور التكلفة لمرضى التقران السفعي، ويمكن اللجوء إليه خاصةً لدى أولئك الذين يعانون من أذيات ضيائية واسعة الامتداد.

أكثر أنواع التقشير الكيميائي استخداماً لعلاج التقران السفعي التقشير متوسط العمق،²³⁷ مثل حمض ثلاثي

الكلوروأسيستيك (Trichloroacetic Acid – TCA) بتركيز يتراوح بين 35–40% نموذجياً، أو حمض

الجليكوليك²³⁸ أو محلول جيسنر (Jessner's solution – JS) المدمج خاصةً مع TCA²³⁹ أو تقشير الفينول²⁴⁰ المعروف بالحاجة لدرجة أعلى من التمرس أعلى لتطبيقه.

يُسهم التقشير الكيميائي في تقليل عدد آفات التقران السفعي، وتحسين مظهر الجلد المتضرر من الشمس، وقد يساعد أيضاً في الوقاية من ظهور آفات جديدة ومن سرطانات الخلايا الكيراتينية، مع تحمل جيد من المرضى وآثار جانبية محدودة.²³⁷

تُظهر الدراسات المقارنة أن TCA فعّال بشكل مقارب لفعالية 5-FU وPDT في علاج التقرانات المتعددة، كما أن

التركيبات المدمجة مثل JS/TCA و Glycolic Acid/TCA تُظهر نتائج نسيجية مقاربة أو متباينة بشكل

طفيف. 46,241,242

يُعد تقشير الفينول فعالاً أيضاً، خصوصاً في الآفات السميكة أو المقاومة، لكنه يتطلب اختياراً دقيقاً للمرضى نظراً

لاحتمال سُميته إضافةً لبعض القيود المتعلقة بلون ونوع الجلد. 240

تشمل الآثار الجانبية المحتملة الاحمرار والتقشر واضطرابات التصبغ إلا أن معظمها يكون محتملاً ومؤقتاً،⁵² مع

العلم بورود تقارير لحدوث ظهور الشوكومات القرنية بعد التقشير لكنها تظل حدثاً نادراً.²⁴³

يُنصح بالمتابعة الدورية لأن التقرانات السفعية قد تعاود الظهور مع الوقت، ما قد يتطلب إعادة العلاج.

تم مناقشة مركب TCA الأكثر توظيفاً كمقشر كيميائي لعلاج التقرانات السفعية بشكل منفصل لاحقاً في هذه

الأطروحة. (انظر أدبيات البحث - الفصل الثالث: ثلاثي كلور حمض الخل)

الريتينويدات

تُستخدم مشتقات فيتامين أ موضعياً وجهازياً للعلاج والوقاية من التقرانات السفعية.

تحدث الريتينويدات تأثيراتها بشكل أساسي من خلال تنظيم نمو خلايا البشرة وتمايزها وتموتها، وذلك عبر تنشيط

مستقبلات حمض الريتينويك النووية ومستقبلات الريتينويد X، والتي تعمل كعوامل معدلة للتعبير الجيني، كما تعزز

الريتينويدات التعبير عن جينات p53 والكاسبيزات ما يجعل الخلايا الكيراتينية أكثر حساسية للموت المبرمج ويساهم

بالنتيجة في التخلص من الخلايا قبل السرطانية، تؤدي هذه الأحداث الجزيئية إلى زيادة معدل تجدد الخلايا، والحد

من التكاثر غير السوي للخلايا الكيراتينية، فضلاً عن خلخلة الطبقة القرنية المتمسكة على المستوى النسيجي.²⁴⁴⁻²⁴⁷

إضافة إلى ذلك، تتمتع الريتينويدات بخصائص مضادة للالتهاب ما يمكنها من التأثير على الخلايا الالتهابية ضمن

الجلد، مما يساهم في فعاليتها العلاجية لتدبير التقران السفعي.²⁴⁸

إن القراءة الجيدة للحدثيات البيولوجية والجزيئية يجعل الطبيب الممارس أكثر فهماً لبعض النتائج التي قد لا تبدو منطقية للوهلة الأولى، فعلى سبيل المثال، يمكن تفسير عدم تحقيق الريتينويدات لفعالية عالية في تدبير التقران السفعي وسرطان الجلد شائك الخلايا رغم معاكستها للعديد من الآليات المرضية الجوهرية الحاصلة فيهما بانخفاض التعبير عن مستقبلات الريتينويد في المرضى، وهي حدثية هامة في تطور كليهما كما هو مثبت في الدراسات الجزيئية.^{244,249}

بالنسبة للريتينويدات الموضعية، ولكونها ذات فعالية أقل وأبطأ مقارنةً بالعلاجات المثبتة الأخرى مثل الفلورويوراسيل أو الإيميكيومود، فإنه غالباً ما يتم توظيفها كعلاجات إضافية تسهم في تقليل عدد آفات التقران السفعي وتحسين الاستجابة لمركبات المشاركة المزامنة لها وليس كحجر أساس في الخطة العلاجية.^{182,250,251} تُعد الارتكاسات الجلدية الموضعية مثل الاحمرار والتقشر والجفاف من التأثيرات الجانبية الشائعة، لكنها غالباً ما تكون خفيفة إلى متوسطة ويمكن التحكم بها عبر تعديل تواتر الاستخدام.¹⁸²

قد يكون دور الريتينويدات الجهازية كالأسيترتين أكثر أهمية في تدبير التقرانات السفعية؛ حيث تُستخدم هذه الأشكال بشكل أكثر شيوعاً للوقاية الكيميائية وعلاج التقران السفعي في الفئات عالية الخطورة،²⁵² ولقد بينت مراجعة منهجية أجريت في 2019 فاعلية كبيرة (توصية بدرجة قوة A) في العلاج والوقاية من التقرانات السفعية والوقاية من سرطانات الجلد اللاميلانينية لدى المرضى المتلقين لزراعة الأعضاء، لكن من الواجب العلم أن هذه التأثيرات ليست نهائية حيث أكدت إرشادات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) أن التأثيرات العلاجية تتراجع خلال أشهر قليلة، فالنكس وارد جداً وقد يكون سريعاً،²⁵³ ولكون ظاهرة الارتداد موصوفة جيداً بعد إيقاف الريتينويدات الفموية أصبح الكثيرون يرون بأن هذه الأدوية يجب التعامل معها كعلاجات مدى الحياة لدى هؤلاء المرضى.²⁵⁴

وأما بالنسبة لغير المثبتين منعياً، فالتوصيات أقل قوة بشأن ذلك رغم الحفاظ درجة عالية من الفعالية، إذ أن الاستخدام طويل الأمد للريتينويدات الفموية يبقى منوطاً بكل الأحوال بحدوث الآثار الجانبية المعروفة لها والتي على

رأسها جفاف الحاجز المخاطي الجلدي وتبدلات إنزيمات الكبد و اضطرابات بروفایل الشحوم والتأثيرات الخطيرة المشوّه للأجنة.

تُعزّز الريتينويدات من اختراق وفعالية العوامل الموضعية الأخرى، ولقد استخدمت لهذا الغرض مع عددٍ من المشاركات أبرزها المشاركة مع 5-فلورويوراسيل.^{255,256}

إذاً، يمكن القول بأن الدور الأساسي للريتينويدات في تدبير التقرانات السفعية يكمن بكونها علاجاً مساعداً أو عاملاً وقائياً، خصوصاً لدى المرضى الذين يعانون من تثبيط مناعي أو أدّيّات سفعية شديدة.

الإنغينول ميبوتات

قد يكون الحدث الأهم الواجب ذكره عند مناقشة الإنغينول ميبوتات هو سحب لجنة الأمان الخاصة بوكالة الدواء الأوروبية لترخيص استخدامه في عام 2020 إثر دراسة توصلت إلى أن نسبة حصول سرطان الجلد كانت أعلى في الآفات المعالجة بالإنغينول مقارنةً بالإيميكيمود.²⁵⁷ تلا ذلك سحب الترخيص من الدواء أيضاً في الأسواق الكندية بناءً على طلب من السلطات الصحية في البلاد. عمّ الذعر في الأوساط العلمية عقب هذه القرارات، ومثال ذلك الدراسة الأمريكية التي نشرت عام 2023، شملت هذه الدراسة الحشدية الراجعة 1133 مريض ممن خضعوا للعلاج بالإنغينول بتركيزي 0.015% و 0.05% أو الإيميكيمود بتركيزي 3.75% و 5% من عام 2010 وحتى 2020، وذلك بغرض معرفة الخطر النسبي لتطوير سرطان جلد لا ميلانيني ضمن المنطقة التشريحية المعالجة خلال 5 سنوات من تلقي العلاج، وكانت النتيجة هي معدل وقوع يساوي 14.9% و 8.5% و 2.16% و 3.13% على الترتيب، وخلصت الدراسة إلى أن معدلات الوقوع كانت أخفض في مجموعة الإيميكيمود منها في مجموعة الإنغينول ميبوتات.²⁵⁸ يبقى من الحكمة النظر في مخرجات العديد من الدراسات الأخرى التي بينت نسب ليست بالمنخفضة من التسرطن لدى الخاضعين لعلاجات موضعية للتقرانات السفعية، فمثلاً كشفت دراسة د. أحمدي التي أجريت على 624 مريض ممن لديهم تقرانات سفعية متعددة أن نسبة الخطر لتطوير سرطان جلد شائك الخلايا غازٍ خلال أربع

سنوات ضمن المنطقة المُعالجة بلغت 2.2% بالنسبة للمعالجين ب 5-FU وبلغت 5.8% بالنسبة للمعالجين ب IMIQ،¹⁷⁸ وذلك علماً أن 5-FU وIMIQ من أكثر المركبات اعتماداً في التوصيات الأوروبية والأمريكية. يبقى من المفيد للطبيب الإحاطة بأساسيات استخدام الإنغينول ومزاياه وعيوبه، وفيما يلي نقاش لأهم النقاط الواجب معرفتها عن الدواء.

يعمل الإنغينول ميبوتات بآلية مزدوجة تبدأ بنخر سريع للآفات الجلدية المعالجة يتلوها الاستجابة المناعية المتوسطة بالعدلات والسمية الخلوية المعتمدة على الأضاد لاستهداف الخلايا الشاذة الناجية من النخر.²⁵⁹

يُصنع الإنغينول ميبوتات ضمن سواغ هلامي ويُطبّق مرة واحدة يومياً بغرض علاج التفرانات السفعية، ويطبق نموذجياً بتركيز 0.05% لمدة يومين بالنسبة لآفات الجذع والأطراف وبتركيز 0.015% لمدة ثلاثة أيام بالنسبة لآفات الوجه والفروة.^{260,261}

تُعد التفاعلات الجلدية الموضعية مثل الاحمرار والتقرش شائعة، وتبلغ ذروتها خلال الأسبوع الأول وتختفي عادة خلال 2-4 أسابيع. تكون هذه التفاعلات غالباً خفيفة إلى متوسطة الشدة ونادراً ما تؤدي إلى تندب أو آثار جانبية خطيرة.²⁶⁰⁻²⁶²

تُظهر التجارب السريرية السابقة أن الإنغينول ميبوتات يحقق معدلات شفاء تام أعلى بشكل ملحوظ بالمقارنة مع الدواء الموهم (حوالي 34-42% مقابل 4-5%)، كما يتميز بقصر مدة العلاج مقارنة بالعلاجات الموضعية الأخرى،²⁶⁰⁻²⁶² وأشارت دراسة نشرت في 2016 امتدت على مدار عام كامل إلى إمكانية حدوث انخفاض في عدد الآفات خلال فترة المتابعة لدى المرضى الذين حققوا شفاءً كاملاً في البداية، دون ظهور أي تأثيرات جانبية جديدة تتعلق بالسلامة.²⁶³ كما يمكن توظيف الدواء كعلاج موجه للحقل، حيث نشر Hanke وزملاؤه في 2020 الطور الثالث من دراسة سريرية معشاة مقارنة بين فيها إمكانية تطبيق الإنغينول بتركيز 0.027% لمدة 3 أيام متتالية على مساحة تصل إلى 250سم² محققاً معدل شفاء كلي 21.4% مقارنةً بـ 3.4% للعلاج الموهم، مع شفاء أكثر من

75% من الآفات في 59.4% مقابل 8.9%، وبين أن نسبة الحفاظ على الشفاء لمدة عام بلغت 22.9% دون حدوث تأثيرات جانبية غير متوقعة.²⁶⁴

ومع ذلك، فإن الدراسات المقارنة كشفت عن نتائج علاجية أدنى للإنغينول ميبوتات من نظائره، في 2019، نُشرت دراسة طويلة الأمد على 624 مريض قارنت بين أربع علاجات للتقرانات السفعية هي الفلورويوراسيل 5% والإيميكيمود 5% والعلاج الضوئي الحركي باستخدام MAL والإنغينول ميبوتات 0.015%، وصلت الدراسة إلى أن احتمالية عدم فشل العلاج كانت 74.7%، 53.9%، 37.7% و 28.9% لكل منها على الترتيب، ما جعل المركب في ذيل العلاجات القادرة على الحفاظ على فعاليتها العلاجية.¹⁹⁰

وبذلك، فإن الميزة التنافسية التي كان يقدمها الإنغينول ميبوتات بقصر شوطه العلاجي ضاع بريقها بتدني قدرته في الحفاظ على الاستجابة السريرية، فضلاً عن الضربات التي تلقاها بسحب الترخيص منه في الأسواق الأوروبية والكندية.

التقشير القرني

التقشير البارد (Cryopeeling) أو الجراحة القرنية واسعة النطاق أحد العلاجات الموجهة للحقل لعلاج التقرانات السفعية، يعتمد على رش النيتروجين السائل على كل من الآفات الظاهرة والجلد المحيط المتضرر من أشعة الشمس بغرض علاج الآفات سريرية وتحت السريرية في آنٍ واحد.

يُعد هذا النهج أكثر فاعلية من الجراحة الباردة الموجهة للآفات الفردية في حالات التقران السفعي المنتشر، ويتميز بسهولة التطبيق وانخفاض التكلفة وسرعة الالتئام، وتُظهر الدراسات طويلة الأمد أنه قد يكون أكثر فاعلية بما يقارب الضعف مقارنة باستخدام 5-فلورويوراسيل خلال 1-3 سنوات من العلاج، كما قد يُسهم في تقليل خطر تطور

سرطان الجلد شائك الخلايا.²⁶⁵

يُعد Cryopeeling خياراً مناسباً للمرضى الذين يعانون من أذيات شمسية واسعة النطاق ووجود آفات تقران سفعي متعددة، لكنه قد يسبب **نقص التصبغ**، كما أنه أقل فاعلية في علاج الآفات المتقرنة بشدة والتي من المألوف مشاهدتها في الحالات المتقدمة.

يمكن أن يؤدي دمج العلاج البردي مع العلاجات الموضعية (مثل 5-فلورويوراسيل أو إيميكيومود) إلى تحسين معدلات الشفاء، خصوصاً في حالات تسرطن الحقل.²⁶⁶

بشكل عام، يُعتبر التقشير القرني خياراً وارداً لعلاج المساحات الكبيرة من الجلد المتأذي سفعياً، خصوصاً عندما تكون الحاجة إلى نتائج سريعة ومنخفضة التكلفة في قائمة الأولويات.

تسحيح الجلد

يُعد تسحيح الجلد (Dermabrasion) تقنية جراحية تُستخدم للعلاج والوقاية من التقران السفعي، وهي فعالة بشكل خاص لدى المرضى الذين يعانون من أضرار شمسية واسعة أو ما يُعرف بـ "تسرطن الحقل".

تقوم هذه التقنية على الإزالة الميكانيكية للطبقات السطحية من الجلد، مما قد يؤدي إلى إزالة طويلة الأمد للآفات.

إن التضارب النتائج في مثل العلاجات التي تعتمد على طريقة الإجراء شائع ومألوف إلى حد كبير في الأدب الطبي، وتسحيح الجلد كإجراء علاجي خير دليل على ذلك، عرضت دراسة نُشرت في المجلة الأمريكية للجراحة الجلدية مثلاً نتائج مذهلة لعلاج التقرانات السفعية بتسحيح الجلد، إذ قُدرت أن 96% من المرضى لم يتطور لديهم أي آفة تقران سفعي بعد سنة من العلاج، مع انخفاض النسبة تدريجياً إلى 83% ف 79% ف 64% ف 54% بعد 2 و 3 و 4 و 5 سنوات على الترتيب،²⁶⁷ لكن الدراسة خلصت إلى أن التسحيح لا يمنع من تطور أنواع أخرى من سرطانات الجلد مثل سرطان الجلد قاعدي الخلايا في المناطق التي تمت معالجتها. وبالمقابل، عجزت دراسات أخرى عن تقديم نتائج مقاربة.

قد يكون تسحيح الجلد إجراءً آمناً وفعالاً بحال اتباع التقنية المناسبة، استنتجت أحد الدراسات التي طبقت تسحيح الجلد على فروة الرأس لدى المرضى الذين يعانون من الصلع أن التسحيح آمن وفعال وذو فترة تماثل للشفاء أقصر من تلك المرتبطة بـ 5-FU،²⁶⁸ وكذلك لدى المرضى صغار السن الذين لديهم أضرار شمسية شديدة للغاية، حيث تم استخدامه بنجاح عند المصابين بجفاف الجلد المصطبغ.²⁶⁹

ومع ذلك، لم يعد يُوصى بتسحيح الجلد في الإرشادات الطبية الحديثة، يعود السبب بشكل رئيس إلى ضعف الإجماع حول استخدامه ولكون الدراسات التي عرضت النتائج الإيجابية دراسات منفردة تفتقر لجودة الدليل على عكس العلاجات الموضعية أو العلاج الضوئي الحركي المدعومة بترسانة من الدراسات السريرية المعمّاة والمعشّاة والمقارنة وحتى المراجعات المنهجية والتلوية والشبكية، إضافةً لكون تسحيح الجلد إجراءً غازياً يحمل خطر أعلى لإحداث الاختلاطات والآثار غير المرغوبة.

محاولات علاجية أخرى

يشتهر الطب البديل باستخدامه لمواد ومستخلصات طبيعية لمحاولة تدبير الحالات المرضية، وفيما يخص التفرانات السفعية، يعدّ عسل الكانوكا (Kanuka Honey) أبرز الخيارات المشار إليها من قبل أصحاب هذا المذهب. قد يكون عسل الكانوكا مدعوماً ببعض الدراسات السريرية التي تؤيد استخدامه، أهمها دراسة نشرت في مجلة Case Reports in Dermatological Medicine عن شفاء كامل لآفة AK معنّدة على ظهر اليد بعد تطبيقه بشكل منتظم لمدة ثلاثة أشهر، ما قد يرجح وجود دور فعلي لعسل الكانوكا في إحداث شفاء للآفة هو وجود دراسات تبين الأثر المناعي الذي تحمله مكونات هذا العسل مع التأكيد على تعقيدها،²⁷⁰ حيث بينت أحد الدراسات مقدرته على إحداث ارتفاع في مستويات عامل النخر الورمي ألفا (TNF- α) ما قد يطرح أساساً نظرياً يمكن البناء عليه في تطوير مستخلصات دوائية منه مستقبلاً.²⁷¹ يجدر بالذكر أن كل من 5-FU و IMIQ تقوم برفع مستويات هذا العامل أيضاً.^{272,273} وعلى أية حال، وإن كانت هذه الافتراضات صحيحة، فإن الطريق أمام العازمين لرقد الأسواق بعقار مستخلص من عسل الكانوكا لا يزال في خطواته الأولى ويحتاج الكثير من الجهد.

الوقاية

الحماية الشمسية

تعتبر الأشعة فوق البنفسجية العامل الأهم المرتبط بتطور التقرانات السفعية، وعليه فإن الالتزام بالوقاية الشمسية الملائمة أمر في غاية الأهمية للحد من تطور المرض، وهنا يجب أن تنصب جهود أطباء الصحة العامة والخبراء المعنيين بها؛ حيث يمكن لذلك أن يخفف من عبء المرض على المجتمع بشكل كبير، مع اهتمام خاص بذوي الخطورة العالية لتطوير المرض مثل العاملين خارج الأبنية ومرضى زرع الأعضاء. وفائدة هذه الوقاية مثبتة في العديد من التجارب السريرية منذ زمن بعيد،^{274,275} كما أن جدوى استخدام الواقيات الشمسية في الحد من تطور سرطانات الجلد غير الميلانينية في مرضى زرع الأعضاء مدعوم بعدة دراسات أبرزها المنشورة في المجلة البريطانية لطب الجلد، استمرت الدراسة المستقبلية المضبوطة بشاهد ل 24 شهراً وشملت 120 مريضاً موزعين على ثلاثة أثلث لكلٍ من متلقي الكبد والقلب والكلية ممن تم اختيارهم لتمثيل العمر والجنس ولون الجلد ونوع الزرع ومدته وخبثاته ما بعد الزرع، وجدت الدراسة أن تطبيق الواقي الشمسي بانتظام كجزء من الوقاية الشمسية قد يساهم لدى متلقي زراعة الأعضاء بخفض تطور التقرانات السفعية وسرطانات الجلد شائكة الخلايا، وسرطانات الجلد قاعدية الخلايا بشكل أقل، علماً أن الدراسة قد بينت أن المستوى المصلي ل 25-هيدروكسي فيتامين دال انخفض لدى جميع المرضى دون تعويض مناسب وأنه كان أكثر انخفاضاً في المجموعة التي طبقت الواقي الشمسي من مجموعة الشاهد بقيم بلغت 53 نانوغرام/مل مقابل 60 نانوغرام/مل.

الريتينوئيدات

تُستخدم الريتينوئيدات للعلاج وللوقاية من التقرانات السفعية كما أشرنا سابقاً، وعلى الرغم من أن استخدام بغرض العلاج قد لا يكون مجزوماً به، إلا أن توظيفها بغرض الوقاية أجود دليلاً وأكثر استخداماً من الناحية السريرية. تم مناقشة أدوار الريتينوئيدات في التقرانات السفعية سابقاً ضمن هذا الفصل. (انظر التدبير: الريتينوئيدات)

النيكوتيناميد

يعرف النيكوتيناميد باسم النياسيناميد أيضاً، وهو شكل من أشكال فيتامين B3، يستخدم المركب بشكل شائع في طب الجلد لأغراض تجميلية، وإن آثاره الإيجابية على الجلد بشكل عام زادت من اهتمام الباحثين به سواءً على المستوى الجزيئي أو السريري، وبذلك تمت دراسة المركب بأشكاله الموضعية والفموية بشكل موسّع.

فيما يتعلق بالأمان يُعد النيكوتيناميد جيد التحمل عموماً، وله سجل مُطمئن مع آثار جانبية طفيفة.^{276,277}

فيما يتعلق بالنيكوتيناميد والتقرانات السفعية، أشارت بعض الدراسات السريرية المحدودة إلى أن الأشكال الموضعية من النياسيناميد بتركيز 1% قد تقدم فائدة لمرضى التقرانات السفعية، إلا أن الأدلة الأكثر جودة والتطبيقات الأشيع ترتبط بالأشكال الفموية منه، حيث يلعب دوراً في الوقاية والعلاج من التقرانات السفعية وسرطانات الجلد غير الميلانينية لدى الأفراد ذوي الخطورة العالية الذين يتمتعون بجهاز مناعي سليم.²⁷⁸ يُعتقد أن آلية عمله تتضمن تعزيز إصلاح الحمض النووي وحماية ضد كبت المناعة الناجم عن الأشعة فوق البنفسجية.²⁷⁹ أظهرت العديد من التجارب العشوائية المحكمة والتحليلات التلوية أن تناول النيكوتيناميد عن طريق الفم (بجرعة 500 ملغ مرتين يومياً نموذجياً) يقلل من حدوث تقرانات سفعية جديدة وسرطانات جلد غير ميلانينية، بما في ذلك سرطانات الخلايا القاعدية وسرطانات الخلايا الحرشفية، بنسبة تتراوح بين 20-30% خلال فترة العلاج النشط، مع زوال الفائدة بعد التوقف عن تناوله.^{276,277,280,281} بالمقابل، بين تحليل تلوي أجري في 2023 بعد أن راجع 225 دراسة أن 4 فقط كانت ملائمة لمعايير الدخول، وخلص إلى عدم وجود علاقة بين استهلاك النياسيناميد وخطر حصول سرطان الجلد شائك الخلايا.²⁸²

وحتى اللحظة، لا تتوفر أدلة كافية على فعالية النيكوتيناميد لدى الفئات المثبطة مناعياً، مثل متلقي زراعة الأعضاء؛ إذ لم تُظهر الدراسات الحديثة في هذه المجموعات تحديداً انخفاضاً ملحوظاً في معدلات الإصابة بسرطانات الجلد الجديدة أو التقرانات السفعية.^{283,284} ومن هنا ينبع اختلاف الممارسات السريرية؛ حيث يصف بعض أطباء الجلد

النيكوتيناميد للوقاية الكيميائية خصوصاً للمرضى الذين لديهم سوابق لآفات جلدية ورمية الطبيعة، بينما يرى آخرون أن الأدلة غير كافية ولا يبادرون بإضافة الدواء إلى هؤلاء.²⁸⁴

بشكل عام، قد يمثل النيكوتيناميد علاجاً مساعدًا آمنًا للوقاية الثانوية من التقرانات السفعية وسرطانات الجلد غير الميلانينية لدى الأفراد ذوي الخطورة العالية والأسوياء مناعياً، إلا أن دوره في الفئات المشبّطة مناعياً لا يزال غير مؤكد.

الفصل الثاني: ثلاثي كلور حمض الخل

مقدمة

يملك مركب ثلاثي كلور حمض الخل والمَدَعُو باسم ثلاثي كلور حمض الأسيتيك حسب الاتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية (IUPAC) بنية جزيئية بسيطة نسبياً (CCl_3COOH) منحتة انتشاراً واسعاً في مجالاتٍ عملية متعددة. يتميز المركب ببنية بلورية شفافة عديمة الرائحة مع قابلية عالية للذوبان في الماء ويُشتهر بمقدرته على إحداث تآكلات في المعادن والأنسجة الحية حال تماسه بها.

يُعد التقشير الكيميائي باستخدام ثلاثي كلور حمض الخل أحد الممارسات الشائعة في طب الجلد، حيث يُطبق المركب بشكل مدروس بغية تعزيز الجلد وإعادة تشكيل كل من البشرة والأدمة السطحية غالباً. يمكن تعديل عمق التقشير ليكون تقشيراً سطحياً أو متوسطاً أو عميقاً من خلال ضبط تركيز الحمض وعدد الطبقات وطريقة التطبيق. من الناحية السريرية أظهرت الأبحاث أن التقشير بثلاثي كلور حمض الخل فعال في علاج التقرانات السفعية والشيخوخة الضيائية، حيث يحسن من مظهر التجاعيد الدقيقة وملمس البشرة والمظهر العام لها.⁴⁷ كما أُثبتت فعاليته في علاج الندبات التالية للعد الشائع، وأثبتت فائدته في تدبير اضطرابات فرط التصبغ مثل الكلف والشامات الشمسية وغيرها.^{285,286} وقد أشارت بعض الدراسات إلى أن دمج هذا الحمض مع تقنيات أخرى مثل الريتينويدات أو الليزر أو التقشير السطحي يعزز النتائج في علاج اضطرابات التصبغ وندبات حب الشباب والتقرانات السفعية.²⁸⁷

يعتبر هذا النوع من التقشير من الإجراءات المفضلة في الممارسة الجلدية لأنه منخفض التكلفة ويمكن التنبؤ بعمق تأثيره.²⁸⁸ ومع ذلك فإن استخدامه قد يؤدي إلى بعض المخاطر مثل فرط التصبغ التالي للالتهاب أو الحروق أو التندب، خاصة في حال سوء التطبيق أو استخدام تراكيز خاطئة.²⁸⁹

وباختصار يعد التقشير بثلاثي كلور حمض الخل وسيلة فعالة ومتعددة الاستخدامات في مجال الأمراض الجلدية والتجميلية، لكن اختيار المريض المناسب وضبط تقنية التنفيذ والعناية بعد الإجراء تعد عناصر أساسية لتحقيق أفضل النتائج وتقليل المضاعفات التالية للعلاج.

آلية التأثير

يعمل هذا الحمض على تخثير بروتينات البشرة والأدمة، مما يؤدي إلى تخريب الكيراتين وتكس الخلايا، ومن ثم حدوث التوسف وتحفيز عملية التئام الجروح. إن هذا الأثر المتحكم به يحفز إطلاق السيبتوكينات وتنشيط الخلايا المولدة للليف وبالتالي زيادة إنتاج الكولاجين والإيلاستين في النسيج وهو ما يقود بالنتيجة إلى تحفيز إعادة تشكيل الأدمة.²⁸⁸ يتميز هذا الحمض بخاصية التعادل الذاتي بمجرد تكوّن ما يدعى بالطبقة المتجمدة بعد تماسه لسطح الجلد، مما يحد من اختراقه العميق وامتصاصه في الجسم.²⁸⁷

مستويات التقشير

يتم تحديد عمق التقشير المُجرى باستخدام ثلاثي كلور حمض الخل بشكل أساسي بواسطة تركيز الحمض وعدد الطبقات المطبقة وخصائص جلد المريض. يظل التقشير السطحي، الذي يستخدم عادة تركيز 10-30% محدوداً في البشرة، ويكون فعالاً في تحسين الاضطرابات اللونية الخفيفة، وعدم انتظام ملمس الجلد وتجديد البشرة، يؤمن هذا المستوى من التقشير فترة تعافي قصيرة وتقليل خطر فرط التصبغ التالي للالتهاب. في المقابل، يخترق التقشير متوسط العمق، الذي يتم باستخدام تراكيز 30-35% الأدمة الحليمية ويُستخدم لعلاج الشخوخة الضوئية المتوسطة

والتقرانات السفعية، حيث يسبب نخر بروتيني يشمل البشرة والأدمة الحليمية. يمكن للتراكيز التي تتجاوز 50% التسبب بتقشير عميق والوصول إلى الأدمة الشبكية، ومع ذلك، يُنصح عادة بعدم استخدامها لصعوبة التنبؤ بالنتائج وزيادة خطر المضاعفات، بما في ذلك الحروق وتأخر الشفاء والتّندب والتغيرات الصبغية، خاصة إذا تم تطبيقها بشكل غير صحيح. التراكيز العالية جداً (80-100%) تُستخدم فقط للآفات الموضّعة ولا ينبغي تطبيقها على مساحات واسعة بسبب المخاطر العالية.^{290-288,47}

إن التغيرات المرئية المشاهدة باللون الأبيض أثناء تطبيق TCA والمسماة بعلامة الصقيع تفيد كدليل عملي لتحديد عمق التقشير الحاصل. يشير اللون الأبيض متناثر، إلى تقشير سطحي في البشرة، بينما يدل اللون الأبيض المتجانس مع أرضية حمامية خفيفة إلى تقشير متوسط العمق، يمكن مشاهدة لون أبيض معتم في التقشير الأكثر عمقاً في الأدمة.^{288,290}

طريقة التطبيق

لكل طبيب أسلوبه الخاص في تطبيق التقشير، وليس من النادر مشاهدة كلمة "فن" في عناوين الكتب والمقالات التي تتناول التقشير الكيميائي، نورد فيما يلي أهم الملاحظات التي قد يكون من المفيد التنبيه لها عند الرغبة بتطبيق هذا التداخل.

يمكن تحضير المريض بشكل مسبق بالريتينويدات الموضعية أو غيرها من المركبات التي تزيد الامتصاص وتحقق اختراق أكبر للمقشر، تبدأ هذه المعالجة قبل أسبوعين لشهر من الجلسة وتوقف قبلها بيومين أو ثلاثة. يمكن تطبيق الهيدروكورتيزون لتخفيف الالتهاب الحاصل عقب الجلسة.

يتم وصف واقي شمسي واسع الطيف بعامل حماية أكثر من 30 ولذلك لمدة أسبوعين لشهر قبل الجلسة.

قبل البدء بالإجراء يجب أخذ موافقة مستنيرة من المريض.

يتم استخدام التخدير العام في حال كان التقشير من النمط العميق.

يوضع المريض بوضعية الاستلقاء مع رفع الرأس 30 درجة خلال تطبيق TCA.

يتم تنظيف المنطقة المعالجة من أية مواد صناعية أو تجميلية مطبقة عليها قبل البدء بالتدخل.

يتم تطبيق الكلور أو الهكساكلوروفين على المنطقة وتجفيفها.

يتم تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور باستخدام قطعة شاش 4*4 سم أو حامل قطن على المنطقة المراد علاجها بشكل متجانس.

بعد التقشير يتم تنظيف الجلد عدة مرات يومياً باستخدام محلول مزيج من حمض الخل 0.025% في مكبال من الماء، مع استخدام الترطيب، يجب تنويه المريض لتجنب نزع الجلبات أو فرك مكان العلاج مع تجنب تعريض المنطقة المعالجة للمياه بشكل مباشر حتى عود التظهن بشكل كامل. ويتم وضع المريض على وقاية شمسية خلال فترة الشفاء.

يجب استخدام الصادات الموضعية في حال وجود دلائل على حدوث نتحات خمجية.

مضادات الاستطباب

القرحات والجروح مكان التطبيق

الأمراض أو الأدوية المسببة لحساسية أو سمية ضيائية

الحساسية تجاه مركب ثلاثي كلور حمض الخل

إنتان فعال جرثومي أو فيروسي أو فطري

الجلادات الالتهابية الفعالة

قصة تشيع للمنطقة المستهدفة

سوابق تندب معيب

الحالات المترافقة لضعف عملية شفاء الجروح

العلاج بمركبات الريتينويد الفموية خلال الستة أشهر الفائتة²⁹¹

المريض غير الملتزم بالتعليمات والمراجعات

المرضى المتطلعين لنتائج غير الواقعية

أضيف في 2024 لقائمة مضادات الاستطباب الخاصة بتطبيق النقشير العميق عموماً وجود حاصة مندبة جبهية

لدى المريض، ويعود السبب في ذلك إلى أذية الخلايا الجذعية الجريبية ما يؤدي لعيوب في عملية الشفاء.²⁹²

رأت مراجعة منشورة عام 2017 في مجلة الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء، بتجنب الإجراء مع إمكانية

القيام به لكن بحذر.²⁹³ وذكر الرأي ذاته للمؤلفة الأولى ذاتها بمراجعة نُشرت في المجلة العالمية لطب الجلد عند

النساء في العام نفسه.²⁹⁴ قد يكون هذ الرأي مبنياً على دراسات مقطعية عرضية أشارت لاحتمال وجود ارتباط بين

مستويات TCA في البول ونقص الوزن عند الولادة دون الجزم به،^{295,296} من المهم معرفة أن هذه الدراسات لم تكن

تدرس التعرض للمركب عن طريق الجلد تحديداً وأن هذه التقارير مرتبطة بالتعرض لكميات أكبر بكثير من الكميات

المستخدمة في النقشير وأن كلا الدراستين وضّح أنه لا يمكن بناء علاقة سببية من نتائج دراستهما. إن استخدام

TCA لتدبير الثآليل التناسلية حتى لدى الحوامل أمر شائع في الممارسة السريرية، ويستند هذا التوجه على كون

الامتصاص الجهازى لمركب ثلاثي كلور حمض الخل عن طريق الجلد مهماً حال عدم تطبيقه على مساحات

الاستخدامات

من غير المستغرب وجود طيف واسع من الآراء حول أي من الحالات يمكن علاجها باستخدام التقشير الكيميائي بثلاثي كلور حمض الخل، إذ أن تطبيقه يعتمد بشكل كبير على توجه الطبيب وخبراته، وهو ما يولّد اختلاف الرؤى بشأن بعض استعمالاته بين الممارسين وحتى بين المدراس الطبية، فيما يلي أشهر التطبيقات السريرية لثلاثي كلور حمض الخل في طب الجلد:

- الشخوخة الضوئية الخفيفة والمتوسطة
- التقرانات السفعية والآفات ما قبل السرطانية
- الثآليل التناسلية
- العد الشائع وندبات العد الشائع السطحية
- اضطرابات التصبغ (النمش الشمسي، الكلف، فرط التصبغ التالي للالتهاب)
- تجديد الجلد وتحسين ملمس البشرة

ذكر الكثير من التطبيقات غير المألوفة لثلاثي كلور حمض الخل في الأدب الطبي، نعرض فيما يلي مجموعة من تلك التقارير وأبرز نتائجها:

عرض تقرير نشر في 2020 تظاهر نادر لتقرانات مثية متعددة تستند إلى قاعدة حمامية وتبدي فرط تقرن على الفروة، شوهد بتنظير الجلد علامات تشير إلى التقرانات المثية وأُثبت التشخيص بالخزعة النسيجية، تم علاج الآفات بنجاح باستخدام ثلاثي كلور حمض الخل بتركيز 80%.²⁹⁹

أشار تقرير لحالة مريضة تبلغ من العمر 47 سنة راجعت بشكوى آفات مصفرة على الأجنان، بالفحص السريري تبين أن التشخيص كان صفرومات وتم العلاج باستخدام TCA تركيز 33% على مدار 5 جلسات، على الرغم من حدوث تسطح في الآفات وتحسن فيها، إلا أن المساحات التي خضعت للعلاج بالنقشير طورت آفات جديدة من الصفرومات بمواقع جديدة، ما جعل المؤلفة تقترح حصول حدثية شبيهة بظاهرة كوبنر تسببت بظهور الآفات بعد العلاج.³⁰⁰

في 2019، وصف Hyung Kim و Wonnam Kim علاج تشاركي مؤلف من 50% TCA و Co2 وليزر الكاشط في علاج حالة لأورام غدية عرقية ميليمترية حاكّة على الفرج، وكانت النتيجة فعالية عالية لهذه المشاركة مع التئام جيد دون اختلاطات إنتانية.³⁰¹

عرض تقرير نُشر في المجلة الكورية لعلم الطفيليات حالة معنّدة من اللشمانيا الذأبانية سبق أن عُولجت جهازياً باستخدام Meglumine antimoniate ومن ثم بشوط مشترك مع الألوبيرينول دون تحسن. تم اللجوء إلى مشاركة جديدة هي أملاح الأنتيموان الجهازية مع التطبيق الموضعي لـ TCA بتركيز 50% وكانت النتيجة استجابة ملحوظة من دون دلائل للنكس بعد عامة من المراقبة.³⁰²

قام كل من Deprez و Adatto بعرض نتائج مشاركة مزيجهما الخاص الحاصل على شهادة اختراع والحاوي على 15% TCA مع التسحيج في علاج الخطوط (Striae) الجلدية، شمل التقرير 69 امرأة بأعمار من 14 وحتى 63 بعدة أنماط جلد وعلى مناطق تشريحية متنوعة أبرزها البطن (43) ووحشي الفخذين (11)، كانت النتيجة تحسن بمقدار 70% في مظهر الخطوط مع الحفاظ على مستوى عالي من الأمان، علماً أن العلاج قد امتد من 1 إلى 8 جلسات مع وسيط 4.2 جلسة للمريضة.³⁰³

التأثيرات غير المرغوبة

الارتكاسات الفورية والباكرة

تُعدّ الأعراض مثل الألم المؤقت، والحرقة، والاحمرار، والوذمة من التفاعلات المتوقعة أثناء وبعد تطبيق مركب TCA مباشرة،⁴⁷ وعادةً ما تكون هذه الأعراض محدودة وتزول خلال أيام قليلة. قد يحصل قشور سطحية وانتفاخ خلال 24-72 ساعة، متوافقة مع عمق التقشير الكيميائي، وتشفى غالباً دون مضاعفات.²⁸⁸ ومع ذلك، فإن التطبيق غير السليم أو استخدام تركيزات عالية جداً قد يؤدي إلى نخر أعمق في البشرة أو تقرحات وتأخر في التئام الجروح، وهو ما يمثل حرقاً كيميائياً فعلياً.²⁸⁹

اضطرابات التصبغ

على الرغم من شيوع استخدام مركب TCA لعلاج العديد من الحالات المُسببة بزيادة كثافة الميلانين مثل الكلف والتملن الاحتكاكي والشامات الشمسية^{285,286,304,305} إلا أن فرط التصبغ التالي للالتهاب (PIH) يُعد من أكثر المضاعفات شيوعاً، وخصوصاً لدى الأفراد ذوي البشرة الداكنة كالهنود والباكستانيين والشرق أوسطيين أو أولئك الذين يتعرضون لأشعة الشمس خلال فترة الشفاء.^{47,54} ينجم هذا النوع من التصبغ عن زيادة نشاط الخلايا الميلانينية نتيجة الالتهاب الحاصل. وفي المقابل، يمكن أن يحدث نقص تصبغ بعد التقشير العميق الذي يصل إلى الأدمة الشبكية أو عند استخدام تركيزات عالية جداً من مركب TCA، مما يؤدي إلى تدمير الخلايا الميلانينية.²⁸⁸

التندّب

يُعدّ التندّب الجلدي — سواء كان ضخامياً أو ضمورياً — من المضاعفات النادرة لكنها الخطيرة التي ترتبط بالتقشير الكيميائي، وغالباً ما تحدث عقب باستخدام تراكيز متوسطة إلى عالية من مركب TCA أو العناية غير الكافية بعد الإجراء.⁵² ذكرت دراسة إمكانية حصول حمامى مطولة مع ارتشاح في الحالات التي طورت نمط ضخامي من الندب.⁵⁴ تُعزى آلية تشكّل الندبات بعد استخدام TCA بشكل أساسي إلى الاستجابة المفرطة في الأدمة وما يتبعها من عيوب في عملية التئام الجروح، خاصةً عند استخدام تراكيز تتجاوز 35-50% أو عند مراكمة طبقات متعددة دون ضبط كافٍ، يمكن أن يمتد تأثير الحمض إلى ما بعد الأدمة الحليمية، مما يؤدي إلى نخر كامل السماكة وتشكّل

الندبات.²⁸⁹ كما تُسهم عوامل خاصة متعلقة بالمريض مثل أنماط البشرة الداكنة ووجود تاريخ شخصي أو عائلي لتكوّن الجُدُرات في زيادة القابلية لحدوث التندّب، وإضافةً لذلك، يمكن أن يؤدي سوء العناية بعد الإجراء أو الخمج أو التعرّض المفرط لأشعة الشمس إلى تفاقم الاستجابات الالتهابية والتليّفية وزيادة الأُهبة لتطور الندبات.^{47,52}

4321 إن استخدام التقشير الكيميائي دون إشراف طبي يحمل مخاطر عالية، وخير دليل على ذلك ما وثّقته العديد من التقارير السريرية عن حالات تندّب شديدة مرتبطة بالاستخدام غير المضبوط لحمض TCA، ومن الملفت أن كثير منها حديثة العهد. في عام 2016 وصف Liu²⁸⁹ حالة مريض غير خاضع للإشراف تعرّض لحرق كيميائي عميق وندبات تضخمية بعد تطبيق تقشير TCA 50% بغرض علاج آفات العد الشائع. في عام 2019 أبلغ Han Hye Sung وزملاؤه عن ندبة وجه مشوّهة ناجمة عن تقشير بتركيز عالٍ من TCA أُجري على يد شخص غير مؤهل.³⁰⁶ في عام 2024، عرض Naseem R, Aamir S, Yasmin A تقرير لحرق شديد حدث لدى مريضة حاولت علاج الندبات التالية للعد الشائع لديها عن طريق تطبيق TCA تركيز 50% بنفسها.³⁰⁷ تبرز هذه التقارير مخاطر استخدام التقشير منزلياً أو بشكل غير مرخص، وتؤكد على أهمية الإشراف الطبي المباشر عند إجراء هذا النوع من الإجراءات.

على الرغم من أن استخدام تراكيز عالية من حمض TCA (70–100%) ضمن تقنية CROSS (إعادة البناء الكيميائي لندبات الجلد) أثبت فعاليته في علاج الندبات الضمورية الناتجة عن العد الشائع، إلا أن التطبيق غير الدقيق يمكن أن يؤدي إلى نتيجة عكسية وتفاقم التندّب، حيث وجد Agarwal وزملاؤه في 2015 تحسّناً ملحوظاً في الندبات الضمورية بعد استخدام TCA بتركيز 70% بتقنية CROSS، ولاحظوا أن التطبيق غير المنتظم أو المتداخل قد يُسبب اندماج الندبات أو حدوث ضمور موضعي.³⁰⁸ وفي تقرير لاحق نشر في عام 2021، عرض Veenstra وزملاؤه حالة تفاقم لندبات العد الشائع مع حصول حمامى دائمة بعد استخدام حمض TCA بتركيز 100% وعزى ذلك إلى الانتشار المفرط للحمض وعدم السيطرة على عمق اختراقه.³⁰⁹

الحمامى المطولة

تعرف الحمامى المطولة أو الحمامى الثابتة بأنها احمرار يستمر لفترة أكثر من المتوقع للشفاء، وهو ما يقدر عادةً بحوالي 3-4 أسابيع. تعد الحمامى المطولة من الاختلاطات المعروفة للنقشير بثلاثي كلور حمض الخل، ويُعتقد أنها حالة غير مُبلغ عنها بشكل كافٍ، تحصل الحالة نموذجياً بعد نقشير TCA متوسط إلى عميق، وتمثل استجابة التهابية أو وعائية متأخرة نتيجة تلف الأدمة وإعادة تشكيل النسيج الجلدي.²⁸⁸ في بعض حالات النقشير المتوسط، قد يُعتبر استمرار الاحمرار حتى 6-8 أسابيع جزءاً طبيعياً من إعادة تشكيل الأدمة، أما استمرار الاحمرار لأكثر من 12 أسبوعاً فقد يشير إلى استجابة التهابية أو وعائية مفرطة.²⁹⁰

إن تفسير الآلية المرضية التي تحصل بها الحمامى المطولة مفيد لفهم الاختلاط بشكل أكبر، يحدث الاحمرار بعد نقشير TCA نتيجة توسع الأوعية الدموية الحاد، وزيادة نفاذية الأوعية، وإفراز الوسائط الالتهابية استجابةً لنخر البشرة الناتج عن الحمض وتخثر الأدمة.²⁹⁰ في الحالة السوية، يزول الاحمرار خلال 1-3 أسابيع مع اكتمال عود الظاهر، لكن إذا استمر الالتهاب في الأدمة، أو بقيت الأرومات الليفية وحدثت نمو الوعائي نشطة، فقد يستمر الاحمرار لعدة أسابيع أو أشهر، وهو ما يقود سريريّاً إلى حدوث الحمامى المطولة.²⁸⁸ يكون هذا الاختلاط أكثر شيوعاً عند استخدام تراكيز $TCA \geq 35\%$ أو إجراء تطبيق جائر للمادة، حيث يمتد الضرر إلى الأدمة الحليمية أو الجزء العلوي من الأدمة الشبكية، مما يؤدي إلى تحفيز مستمر للحدثيات سابقة الذكر.⁴⁷ من العوامل الأخرى التي تزيد من طول مدة الحمامى في الجلد المعالج التعرض المفرط للشمس والعدوى الثانوية أو العناية المفرطة بالبشرة بعد النقشير.²⁹⁰

من الناحية السريرية، يظهر الاختلاط على شكل احمرار مستمر مع حرارة موضعية في المنطقة المعالجة، وقد يصاحبه أحياناً توسع أوعية دموية أو فرط تصبغ تالي للالتهاب،²⁸⁸ ويكون أكثر وضوحاً لدى الأشخاص ذوي اللون الفاتح للبشرة حيث يسهل رؤية التغيرات الوعائية بشكل أكبر.⁴⁷

تشمل العوامل المؤهبة لحصول الحمى المستمرة الوردية، التهاب الجلد التأتبي، أو البشرة ذات الأوعية الدموية الهشة.²⁸⁸ كما أن سوابق استخدام الإيزوتريتينوين -الذي يؤثر على وظيفة الغدد الدهنية وإصلاح البشرة- في الشهور السابقة قد يطيل مدة الاحمرار.⁵²

وثقت عدة تقارير ودراسات سريرية حدوث احمرار مطول بعد تطبيق TCA، خاصة مع تطبيقات التراكيز المرتفعة:

- أشارت دراسة سريرية راجعة إلى أن نسبة حدوث الحمى المطول الدائمة بلغت 11% من المرضى الخاضعين للتقشير الكيميائي بما في ذلك تقشير TCA متوسط العمق.³¹⁰
- أكدت مراجعة منهجية لتقشير TCA المستخدم لعلاج الشيخوخة الضيائية أن الحمى المطولة حديثة التهابية معروفة بعد استخدام TCA، خاصة مع التركيزات العالية أو المعالجات المتكررة.⁴⁷
- وثقت حالة مريض احمراراً مستمراً لمدة ≤ 56 يوماً مع زيادة في ندبات العد الشائع بعد جلسة CROSS بـ 100% TCA، وعزا المؤلفون السبب إلى تطبيق غير دقيق ونخر الجلد المجاور.³⁰⁹
- بينت بعض التقارير أن الحمى المطولة أحياناً قد تمثل انعكاس سريري للصدفية الوجه، وأوصت بالتحري عن الصدف عند المرضى المصابين بهذا الاختلاط.⁵⁵
- وثقت مقالة علمية حالات منفردة من الحمى المطولة خلال علاج الأكياس الوجيهة بـ 35% TCA، مما يؤكد أن هذه الاختلاطات تحدث في الممارسة العملية والتجميلية على ندرتها.³¹¹

يركز التدبر بشكل رئيس على تقليل الالتهاب وضبط الاستجابة الوعائية المفرطة، يمكن استخدام المستحضرات الستيرويدية الموضعية أو مثبطات الكالسينيورين لتسريع تحسن الاحمرار.²⁸⁸ في حال استمرار الاحمرار لأكثر من ثلاثة أشهر، يمكن استخدام الليزر الوعائي مثل PDL أو KTP بفعالية لتدبير الحالة. تظل الحماية من الشمس وتجنب المهيجات أساساً للوقاية من المضاعفات الصبغية الثانوية.⁴⁷

فيما يخص سير الحمّامى المطولة فعادة ما يكون الاحمرار محدداً لذاته، ولكن الاختلاط قد يترافق أحياناً بمضاعفات ثانوية مثل فرط التصبغ التال للالتهاب أو توسع الشعريات الدموية،²⁹⁰ ومن المعروف أن الأخير قد يتطلب تدبيراً خاصاً. إن الملاحظة المبكرة والتدخل المناسب لعلاج الحمّامى المطولة قد يمنح المريض فرصة لتلافي وقع تبدلات وعائية أو صباغية تسيء للنتائج الجمالية.

قد يظهر أيضاً توسع شعيرات دموية وخشونة في الملمس خلال مرحلة الشفاء،²⁸⁸ وقد تحدث طفوح عدية الشكل أو دخينات أو تقشر مطول كأثار مؤقتة بعد الإجراء، كما يمكن أن يظهر التهاب جلد تماسي — وإن كان نادراً — نتيجة حساسية تجاه الحمض نفسه أو المذيبات أو المركبات الموضعية المرافقة.⁵² إن استخدام تقنيات أخرى مثل الليزر أو التسحيج بفترات متقاربة زمنياً قد يزيد من شدة هذه الآثار.⁴⁷

المضاعفات الإنتانية

على الرغم من ندرتها، فقد تم توثيق حالات عدوى بكتيرية ثانوية أو إعادة تنشيط لفيروس الهربس البسيط، خصوصاً عند عدم تطبيق الإجراءات الوقائية المضادة للفيروسات أو التعقيم الكافي⁵² يمكن أن تؤدي هذه الأخطاء إلى تقاوم الاستجابة الالتهابية وزيادة خطر التندّب أو عسر التصبغ.

ختاماً، يمكن الوقاية من معظم هذه الإشكاليات التالية للتقشير الكيميائي من خلال اختيار المرضى بعناية، وتحديد التركيز المناسب، وتطبيق التقنية الصحيحة. يجب توخي لدى المرضى الذين لديهم حدثيات التهابية فعالة، أو سوابق لحصول جدرات أو فرط تصبغ. كما يُنصح بتهيئة البشرة باستخدام الريتينويدات أو الهيدروكينون لتحسين تجانس الاختراق وتقليل خطر فرط التصبغ التالي للالتهاب. وتُعتبر الحماية من الشمس، واستخدام الكورتيكوستيرويدات الموضعية، والوقاية المضادة للفيروسات في المرضى المعرضين للهربس، من التدابير المفيدة في تقليل المضاعفات

الفصل الثالث: الجراحة القرنية

مقدمة

الجراحة القرنية (العلاج بالتبريد) إجراء يستخدم البرودة لتدمير النسيج الهدف. تعود أصول استخدام الأطباء للعلاج بالتجميد بشكل فعلي إلى القرن التاسع عشر، وعلى مر العقود تطورت لتصبح جزءاً أساسياً من الرعاية الجراحية الجلدية الخارجية.³¹³

يتم تحقيق عملية التجميد باستخدام المادة المجمدة، ويقع الاختيار غالباً على مادة النيتروجين السائل، لأنه عند درجة حرارة (سالب 196 درجة سلسيوس) يؤمن تبريداً فعالاً وقابلاً للتكرار على الآفات الجلدية.^{22,314} يمكن استخدام مزيج من ثاني أكسيد الكربون الصلب والأسيتون حيث يُطبق مباشرة على الآفة ليحدث تجميداً سطحياً، وغالباً ما يُستخدم هذا الخليط في الحالات التي يتعذر فيها الحصول على النيتروجين السائل. كما تتوفر مركبات ثنائي ميثيل الإيثر والبروبان بأشكال تجارية لعلاج الثآليل، لكن درجة التجميد تكون أقل مقارنةً بالنيتروجين السائل المستخدم في العيادات.

يُعدّ العلاج بالتجميد جذاباً في الممارسة السريرية لطب الجلد لأنه سريع وغير مكلف، وغالباً ما يُجرى في العيادة دون الحاجة إلى تخدير عام، وعادةً ما يكون له نتائج تجميلية جيدة عند تنفيذه بشكل صحيح. وتمتاز الجراحة البردية بطيف واسع من التطبيقات السريرية لتشمل استخداماتها كلاً من الآفات الحميدة (مثل الثآليل، وحُطاطات دهنية، والزوائد الجلدية)، والآفات قبل الخبيثة (مثل التقرانات السفعية)، وحتى بعض حالات سرطانات الجلد غير الميلانية

السطحية. لكن وبالرغم من التاريخ الطويل لاستخدام الأطباء لهذا الإجراء، لا يزال هناك تفاوت كبير في طريقة تطبيقه، لذا تظل عملية اختيار الآفة وتقدير الطبيب أمراً بالغ الأهمية.^{22,313,314}

آلية التأثير

في جوهره، يقوم العلاج القرية على مبدأ التجميد السريع للأنسجة وما يليه من عملية الذوبان، إذ يؤدي ذلك إلى موت الخلايا عبر عدة عمليات متضافرة^{22,313}:

تكوّن البلورات الثلجية المسببة لتلف في الأغشية الخلوية،

التبدلات الحلولية وما ينتج عنها من أذيات في الخلايا،

نقص تروية موضع ناتج عن تدمير الأوعية والشعيرات الدموية،

تؤدي الحداثيات السابقة في نهاية المطاف إلى حصول نخر نسيجي وارتكاس التهابي في الموقع المستهدف.

من المعروف أن مدى تدمير الأنسجة يعتمد على معدل إجراء التجميد، ومدته، وأدنى درجة حرارة يمكن الوصول

خلاله، وعدد دورات التجميد-الذوبان، وخصائص الآفة مثل الحجم والعمق ووجود فرط التقرن.³¹³

أساليب التجميد

تشمل تقنيات المستخدمة لإجراء المعالجة القرية بشكل أساسي الرش المفتوح والتجميد بالتماس، حيث تمثل الطرق الأكثر رواجاً لتطبيق العلاج القرية وفيما يلي أبرز الأساليب المستخدمة لإتمام المعالجة:

تقنية الرش المفتوح: من أكثر طرق تطبيق العلاج القرية استخداماً، يُرش النيتروجين السائل مباشرةً على الآفة

باستخدام مسدس خاص من مسافة 1 إلى 1.5 سم تقريباً فوق مركز الآفة، ويستمر الرش حتى تكوّن حلقة جليدية

تحيط بالآفة. تُستخدم هذه الطريقة غالباً للآفات السطحية والمنتشرة، ويتم التحكم في وقت التجميد حسب عمق الآفة.³¹⁵⁻³¹⁷

تقنية الرش المحصور: يُستخدم درع أو مخروط لصنع حاجز يحد من انتشار النيتروجين السائل ويضمن توجيه التجميد بشكل دقيق للآفة، مما يقلل من تأثير التجميد على الجلد المحيط.^{313,316}

طريقة المسبار المجدد: يُطبق مسبار معدني مبرد بالنيتروجين السائل مباشرة على الآفة، مما يسمح بتجميد عميق وموجه. تُستعمل هذه الطريقة خاصةً للآفات الوعائية أو عندما يكون التحكم في عمق التجميد بالغ الأهمية.^{316,318}

طريقة حوامل القطن: تُغمس الأعواد قطنية الرأس في النيتروجين السائل ثم يُطبق على سطح الآفة حتى يشاهد تجمد الآفة لكن عمق التجمد الحاصل قد يكون غير كافياً في الحالات التي تتطلب تحقيق تجمد عميقاً، حيث يُعد التجميد باستخدام المسبار أكثر موثوقية لهذا الغرض. تتميز الطريقة بكونها بسيطة وملائمة للآفات الصغيرة أو عند معالجة الأطفال.^{316,317,319}

تشمل التقنيات المتاحة أيضاً الأجهزة المزودة بمستشعرات حرارة لضمان ضبط أفضل لعمق ومدى التجميد النسيجي خلال المعالجة.

طريقة التطبيق

يشمل التقييم التشخيصي قبل الإجراء أخذ السوابق المرضية للارتكاس على البرد وعوامل الخطر مثل الاضطرابات الوعائية. يجب اللجوء إلى التدابير الوقائية مثل الوسادات القطنية أو الدروع الحيوية كواقي العين حال خشية أذيتها. إن توثيق الإجراء لدى الخاضعين للمعالجة القرية أمر ضروري حيث يجب تسجيل خصائص الآفة، معايير العلاج، ونتائج ما بعد الإجراء بدقة. ويعد الحصول على موافقة خطية مستنيرة محبذاً، لضمان وضوح التداخل والحماية القانونية.³¹⁶

يبدأ التحضير بتنظيف الآفة جيّداً لضمان تلامس مثالي مع مادة التجميد، وعلى الرغم من أن التخدير الموضعي عادة غير ضروري نظراً للتحمل الجيد في معظم الحالات، إلا أن إجراؤه ممكن في الآفات الكبيرة أو تلك الموجودة على مواقع حساسة.^{313,316}

إن كيفية تطبيق مادة التجميد (النيتروجين السائل كلاسيكياً) يختلف بحسب نوع الآفة، الموقع التشريحي، وخصائص جلد المريض. تختلف فعالية كل طريقة بحسب نوع وتركيب الآفة الجلدية؛ كما تختلف درجة التجميد المطلوبة لتدمير أنواع الخلايا الجلدية المختلفة، فالخلايا الميلانينية تتأثر بدرجة حرارة -5°C فقط، بينما الخلايا القرنية تحتاج لدرجات تقل عن -25°C ، وأما الآفات الخبيثة تستلزم العلاج بدرجات حرارة تصل إلى -50°C وذلك لضمان التدمير الكامل لنسيج الورم.^{22,313}

يعد زمن التجميد وعدد الدورات أمرين جوهريين لنجاح التقنية. بالنسبة للتقرانات السفعية، تكفي فترات تجميد قصيرة (5-20 ثانية) مع دورة واحدة للآفات الرقيقة، بينما قد تتطلب الآفات الأكثر سمكاً أوقاتاً أطول أو دورات متكررة من التجميد.^{22,314} ووفقاً للعديد من التوصيات، فإن الممارسة الأفضل يجب أن تمتد فيها هوامش التجميد 1-2 مم خارج حافة الآفة، ويجب السماح بالذوبان الكامل قبل الدورة الثانية لتعظيم تدمير الأنسجة.^{313,316} غالباً ما تستجيب الآفات مثل التقرانات المثية جيّداً لدورة تجميد-ذوبان واحدة لمدة 5-30 ثانية، بينما وبعض الآفات (مثل الأورام العميقة أو الكبيرة) أقل قابلية للعلاج بالتجميد تُستخدم ثلاث دورات غالباً للآفات السمكية أو المقاومة للعلاج الأولي.^{317,318} تزداد معدلات الشفاء بشكل ملحوظ باستخدام فترات التجميد التي تزيد عن 20 ثانية، إلا أن هذه البروتوكولات الأطول والأكثر عدوانية التي تمتاز بتأثيراتها الجانبية الأشد تستخدم غالباً للآفات الأكثر عمقاً أو الأكثر نكساً.²² بالنسبة للثآليل، يعتبر التجميد لمدة تقارب 20 ثانية كل 2 إلى 3 أسابيع بروتوكولاً معتمداً.^{318,320}

على الرغم من أن امتداد التجميد للنسج تحت الجلد أمر نادر عند الالتزام بالتوصيات المذكورة، إلا أنه يجب توخي الحذر عند تطبيق العلاج بالقرب من الأسطح المخاطية أو فوق النتوءات العظمية لتجنب حصول أذيات غير مقصودة في الأنسجة العميقة.^{316,318}

مضادات الاستطباب

على الرغم من كون العلاج بالتبريد واسع الانتشار، إلا أن هناك بعض الحالات التي يفضل فيها تجنبه والاتجاه نحو خيارات بديلة، تشمل أبرز الحالات المرضية التي تعتبر مضادات استطباب للجراحة القرية:^{53,313,321,322}

- داء الراسات الباردة أو الورم النقوي المتعدد: لأن المصابين بهذه الأمراض معرضون لمضاعفات جهازية ناتجة تجمع الأجسام المضادة عند التعرض لدرجات الحرارة المنخفضة.

- داء رينو: لتجنب تحريض التشنج الوعائي لديهم والذي قد يكون خطيراً ويهدد بالأذيات غير العكوسة أحياناً.

- الشرى المحرض بالبرد.

- الأماكن المصابة بأذية محرضة بالبرد سابقاً: إذ أن هذه المناطق تكون أكثر عرضة للتلف عند استخدام العلاج بالتبريد، لذا يلزم توخي الحذر أو تجنبها.

- قصور التروية الدموية: يمكن للعلاج بالتبريد أن يسبب انقباض الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى نقص تدفق الدم وإمكانية حدوث نخر في الأنسجة في المناطق مهددة التروية.

- الحساسية تجاه مواد التبريد

بشكل عام لا ينصح باستخدام العلاج القرية في الآفات الورمية الخبيثة المشكوك بها حتى يتم التأكد من التشخيص، لكن استخدام العلاج القرية في تدبير سرطانات الجلد اللاميلانينية ممارسة شائعة وخاصة في تدبير حالات سرطان الجلد قاعدي الخلايا السطحية.

الاستطبّابات والاستخدامات

تعد الجراحة القرية ركن من أركان التدابير المستخدمة في طب الجلد مع كم كبير من المنشورات التي تبين فعالية عالية ونتائج تجميلية مرضية،^{317,323} من الشائع في المراجع والمقالات تقسيم هذه الاستطبّابات في مجموعات لتسهيل عرضها وحفظها، فيما يلي سرد لأهمها:

1. الآفات الجلدية الفيروسية

الثآليل الفيروسية (الشائعة، المسطحة، الأخصية، والثآليل التناسلية).

المليساء السارية (Molluscum contagiosum).

وتُعد من أكثر الاستخدامات شيوعاً للعلاج بالتبريد.

2. الآفات ما قبل السرطانية

التقران السفغي (Actinic keratosis).

الطلاوة البيضاء (في بعض الحالات بعد استبعاد الخباثة).

3. الأورام الجلدية الحميدة

فرط تصنع الغدد الزهمية (Sebaceous hyperplasia).

الأورام الوعائية السطحية الصغيرة (Cherry angioma).

الزوائد الجلدية (Skin tags).

التقران المئي (Seborrheic keratosis).

الأورام الليفية الجلدية الصغيرة.

4. الأورام الجلدية الخبيثة (بشروط محددة)

سرطان الخلايا القاعدية (Basal cell carcinoma) صغير الحجم، سطحي أو موضعي، في مواقع منخفضة الخطورة.

سرطان الخلايا الحرشفية (Squamous cell carcinoma) في مراحله المبكرة جدًا وتحت إشراف طبي تخصصي.

5. الندبات

الجدرات (Keloids) والندبات الضخامية (Hypertrophic scars).

6. الأمراض الصبغية

النمش، بقع فرط التصبغ بعد الالتهاب (PIH) في مناطق مختارة.

الوحمات الصبغية السطحية (في بعض الحالات فقط).

7. حالات أخرى مختارة

الحاصة البقعية (Alopecia areata) حيث قد تستخدم كعلاج مساعد.

إضافةً لذلك، فقد أُستخدم العلاج بالتجميد بنجاح في دراسات سريرية لتدبير حالات شديدة من العد الشائع، حيث

ذكرت فائدة من استخدامه في تدبير العد الكيسي العقيدي بالمشاركة مع حقن الستيروئيدات داخل الآفة.³²⁴ كما

دُكرت فائدة استخدام العلاج القرية في عدد من المعالجات التجميلية.³²⁵ ولقد تم استخدام العلاج القرية بالنيتروجين

السائل في داء الليشمينيا كخيار فعال لتدبير الأشكال الجلدية منه، حيث أظهرت التقارير السريرية تحسنًا سريعًا في

الالتئام وانخفاضاً في التندب، مع تحمل جيد للعلاج،³²⁶ وتُدرج العديد من الدلائل الإرشادية إمكانية استخدام العلاج القرية في تدبير الأشكال الخفيفة من المرض كالكتيب الصادر عن منظمة الصحة العالمية.

وأما التقارير التي وردت في استخدامات العلاج القرية فهي كثيرة ومتناثرة ويصعب حصرها، منها ما يحمل درجة من الموثوقية ومنها ما هو أقل موثوقية لندرته ومحدودية الخبرة في تدبيرها، فيما يلي بعض الأمراض التي تم توظيف الجراحة القرية فيها كخيار علاجي:

داء الشعريات المبوغة: ذُكر تقرير لمريض مصاب بداء الشعريات المبوغة تم فيه استخدام العلاج بالتبريد مع الأدوية التقليدية، أبلغ الباحثون عن الفعالية العالية للمشاركة مع سرعة ملفتة لحصول الشفاء.³²⁷

الورم الغدي العرق الناتج: تم استخدام العلاج بالتبريد كبديل للجراحة في تدبيره، حيث ذكرت حالة لرجل في الثلاثينات تم علاجه بجلسة واحدة دون أي انتكاس بعد عام من المتابعة.³²⁸

الورم الليفي الجلدي: استخدام الجراحة القرية كخيار علاجي بديل عن الاستئصال الجراحي، حيث أجريت دراسة شملت 27 حالة وحقت تحسناً كبيراً في أكثر من 90% من الحالات.³²⁹

الورم الوعائي الكهفي العرطل: أُستخدم العلاج بالتبريد بالمشاركة مع الليزر والجراحة الجلدية لعلاج ورم وعائي كبير الحجم على الوجه، ولقد تمت معالجة الحالة المعقدة على مراحل مع نتائج تجميلية ممتازة بعد عام من المتابعة.³³⁰

من الحالات النادرة الأخرى التي تم ذكرها في الأدب حالة لظاهرة الشفاء البعيد لآفات التقران السفعي عند مريض عُولج بالآزوت السائل، إذ تمت ملاحظة اختفاء آفات غير معالجة بعد تطبيق الجراحة القرية على آفات أخرى قريبة،

مما قد يشير إلى تحفيز مناعي موضعي وجهازي.³³¹

التأثيرات غير المرغوبة

تعد التأثيرات الجانبية للمعالجة القرية أمراً متوقعاً، منها ما هو ارتكاس طبيعي للإجراء مثل الألم العابر ومنها ما يعزى لخطأ في تنفيذ الإجراء، نعرض فيما يلي التأثيرات غير المرغوبة الواجب على الطبيب استحضارها قبل القيام بالجراحة القرية:

التأثيرات الموضعية الفورية والمبكرة

يُعد الألم الموضعي أثناء التجميد ومرحلة الذوبان من التأثيرات الشائعة للغاية خلال العلاج القرية، يظهر الاحمرار والوذمة بعد العلاج كنتيجة مبكرة متوقعة وتكون ناجمة عن توسع الأوعية وزيادة النفاذية الوعائية المحرصة بالاستجابة الالتهابية، وقد تتشكل الفقاعات الشفافة أو النزفية بعد تجميد عميق أو مطوّل بسبب الانفصال داخل البشرة.^{313,321}

قد يكون من المفيد مراقبة المريض لفترة بُعيد تطبيق العلاج القرية، إذ أن ذلك قد يكشف عن حالة شرى محرض بالبرد لدى المريض كما أشارت إحدى التقارير السريرية.³³²

اضطرابات التصبغ

يُعد اضطراب التصبغ التالي للالتهاب أحد أكثر التأثيرات طويلة الأمد شيوعاً عقب العلاج بالتبريد، وقد يظهر كجزء من الاستجابة الالتهابية أثناء الالتئام، وبالمقابل يمكن أن يحدث نقص التصبغ نتيجة تدمير الخلايا الميلانينية ضمن المنطقة المعالجة، ويكون ذلك أكثر وضوحاً لدى ذوي البشرة الداكنة.^{53,322}

التندب

يُعد التندب من المضاعفات النادرة، لكنّه ممكن الحدوث عند امتداد التجميد إلى كامل الأدمة أو النسيج تحت الأدمة. وقد يؤدي التجميد العميق إلى ندبات ضامرة أو تكوّن ندبات مرتفعة خاصة لدى الأفراد ذوي القابلية لتشكّل

الجُدُرات.³²¹ من المهم عدم إغفال أنه في حال بلوغ التندب الجُريبات الشعرية فإن تساقط الأشعار الحاصل سيكون غير عكوسٍ، وهو ماله أهمية خاصة في فروة الرأس أو منطقة اللحية.³²²

الاختلاطات الخمجية

قد تحدث عدوى بكتيرية ثانوية في مواقع العلاج، خصوصًا عند معالجة مساحات واسعة أو لدى المرضى مثبّطي المناعة،³¹³ وقد يتأخر الالتئام أو تظهر قرحات عند تطبيق فترات تجميد مفرطة أو تكرار الجلسات بشكل متقارب.³²¹

أذية الأعصاب والبنى العميقة

يمكن أن يؤدي التجميد بالقرب من الأعصاب الجلدية إلى فقدان إحساس عابر ولكنه قد يؤدي أحيانًا إلى اعتلال عصبي دائم، غالبًا ما يُلاحظ مثل هذه الاختلاطات عند معالجة الصدغ أو الأصابع أو الرقبة.³¹³ وتشمل الاختلاطات الأخرى التي يمكن مشاهدتها في حال أذية البنى العميقة الأخرى تشوّهات الأظافر وتشوّهات غضاريف الأذن أو الأنف.⁵³

النخر وفقدان النسيج

يمكن أن يؤدي العلاج المفرط بالتبريد إلى نخر جلدي كامل السماكة مع تشكّل قرحات وندبات، خصوصًا في المناطق ذات التروية الدموية الضعيفة،³²¹ ولهذا ينبغي زيادة الحذر عند معالجة هذه المناطق خاصة في المرضى المصابين بأمراض وعائية.

الارتكاسات الجهازية

قد يشير العلاج بالتبريد مضاعفات جهازية لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات في الاستجابة للبرد كما في داء الراسات الباردة، ولذلك يُنصح بتجنّبه أو استخدامه بحذر شديد في هذه المجموعات.³¹³

مضاعفات أخرى

تشمل المضاعفات النادرة التي وردت في تقارير الحالات: النفاخ تحت الجلد، أو استرواح المنصف، ما يؤكد ضرورة الحذر عند تطبيق العلاجات عميقة الدرجة.³²¹

بشكل عام، تزداد احتمالية الآثار الجانبية مع إطالة زمن التجميد، أو تكرار دورات التجميد والذوبان، أو معالجة المناطق الرقيقة الجلد، وتلاحظ العديد من التأثيرات الجانبية للجراحة القرية بشكل أكبر عند ذوي البشرة الداكنة.^{53,322}

الجزء الثاني:

الدراسة السريية

منهج البحث

خلفيات الدراسة

مكان الدراسة: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

مدة الدراسة: امتدت هذه الدراسة على مدى عامي 2024-2025. (انظر الملاحق: الملحق رقم 2)

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية معشاة مقارنة.

مجتمع الدراسة (العينة): مراجعو مشفى الأمراض الجلدية والزهرية ممن ينطبق عليهم معايير الدخول للدراسة مع

خلوهم من معايير الاستبعاد.

حجم العينة: بلغ حجم العينة 36 مريضاً (18 مريض لكل ذراع).

معايير الدخول:

• التشخيص السريري لخمسـة تفرانات سفعية أو أكثر على الرأس

• عمر المريض بين 30-85 عام

• موافقة المريض المستنيرة والموقعة خطياً

معايير الاستبعاد:

• التفرانات السفعية المصطبغة

• الإنتانات مكان تطبيق العلاج

- المرضى المصابين بأمراض جلدية قد تبدي ظاهرة كوينر
- المصابون بأمراض مزمنة متقدمة
- المثبطون مناعياً
- الحمل والإرضاع
- تطبيق معالجات أخرى للقرانات السفعية خلال الشهور الثلاثة الماضية

طريقة إجراء الدراسة

- تم إطلاع المريض على الدراسة وأخذ موافقته المستنيرة بعد التأكد من توافر شروط الدخول لدى المريض وغياب معايير الاستبعاد.
- تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين الأولى مجموعة مشاركة حمض الأسيتيك ثلاثي الكلور متبوعاً بالجراحة القرية، والمجموعة الثانية تم فيها تطبيق الجراحة القرية فقط.
- دُفع المرضى إلى إحدى المجموعتين بحسب ترتيب دخولهم في الدراسة، الحاملين لرقم دخول فردي إلى المجموعة الأولى، والحاملين لرقم دخول زوجي إلى المجموعة الثانية.
- تم تطبيق جميع مراحل الدراسة السريرية من القيام التداخلات، إلى إدخال البيانات ومعالجتها وحتى إجراء التحليل الإحصائي وعرض النتائج (والموصوفة جميعها أدناه) بشكل يتماشى مع الاعتبارات الأخلاقية للبحث العلمي.

التدخلات المجرّاة على المرضى

- الاستجواب والفحص السريري وملاً الاستبيان.

• تطبيق هلام التريتينوين الموضعي بتركيز 0.025% في مرضى مجموعة التقشير بثلاثي كلور حمض الأسيتيك.

• تطبيق العلاج بثلاثي كلور حمض الخل بتركيز 35% وأو الآزوت السائل لكل مجموعة حسب الطريقة الموصوفة أدناه.

• تطبيق الوقاية الشمسية الصارمة.

• التصوير الفوتوغرافي.

• تخزين البيانات الخاصة بالمرضى على الحاسوب ومعالجتها.

أدوات الدراسة

• الاستبيان: وشمل البيانات الديموغرافية للمرضى والسوابق الخاصة بهم

يمكن الاطلاع على نموذج لاستمارة ورقية لبيانات مرضى التقرانات السفعية في نهاية هذه الأطروحة.

(انظر الملاحق: الملحق رقم 3)

• الفحص السريري: والذي تم من خلاله

تقييم المرض: من حيث عدد وموقع وامتداد وتوزع الآفات، إضافة لدرجة الحمى وفرط التقرن.

تقييم الآثار الجانبية: والذي شمل الألم الآني والحمى والتآكلات والجلبات والوسوف.

تقييم النتائج الجمالية: وضم الحمى المطولة وفرط التصبغ التالي ونقص التصبغ وتوسع الشعريات والندبات الضمورية والجدرات.

• مستلزمات تطبيق التداخلات

○ الكحول الإيثيلي

○ شاش

○ حاملات أعواد قطنية الرأس

○ ثلاثي كلور حمض الأسيتيك بتركيز 35%

○ الآزوت السائل

○ جهاز رش الآزوت السائل

• كاميرا رقمية بدقة 48 ميغا بيكسل مزودة بتقنية Full HD

• حاسوب لإتمام عمليات حفظ بيانات المرضى ومعالجتها وعرضها

توصيف الإجراء لكل مجموعة

• المجموعة الأولى - مجموعة العلاج بحمض الأسيتيك ثلاثي الكلور متبوعاً بالجراحة القرية:

• تم التأكد من خلو المريض من أية مضادات استطباب لتطبيق ثلاثي كلوريد حمض الأسيتيك

والآزوت السائل والتريتينوين.

• تم شرح التوصيات بشكل كامل مع التأكيد على أهمية الوقاية الشمسية الصارمة.

• تم وضع المريض على تريتينوين 0.025% مرة يومياً على المناطق المستهدفة بالإجراء لمدة

أسبوعين وتم تطبيق ثلاثي كلور حمض الأسيتيك على مساحة صغيرة لتحري وجود حساسية،

وطُلب من المريض معاودة الزيارة بعد 17 يوم لتلقي التقشير باستخدام TCA.

• تم تطبيق الكحول الإيثيلي قبل بدء تطبيق ثلاثي كلور حمض الأسيتيك.

• تم إجراء جلسة التقشير باستخدام ثلاثي كلور حمض الأسيتيك تركيز 35%.

- طُبِق ثلاثي كلور حمض الأسيتيك باستخدام الأعواد قطنية الرأس حتى ظهور علامة "الصقيع" بلون أبيض زهري، مع تجنب المنطقة حول الفم والشفاه والمنطقة حول الحجاج.
- خلال جلسة التقشير طُلب من المريض تقييم شدة الألم الآن باستخدام سلم رقمي من 0 إلى 10.
- تم تدبير الفقاعات حال ظهورها بتجنب ثقبها وتغطيتها بشاش مشبع بالبوفيدون اليودي 5% مع تبديل يومي.
- بعد شهر من تطبيق ثلاثي كلور حمض الأسيتيك تم تطبيق الجراحة القرية لآفات المتبقية بنفس الطريقة المتبعة في المجموعة الثانية والموصوفة أدناه.
- المجموعة الثانية - مجموعة العلاج بالجراحة القرية:
 - تم التأكد من خلو المريض من أية مضادات استطباب لإجراء الجراحة القرية.
 - تم إجراء الجراحة القرية باستخدام الأزوت السائل.
 - تم إجراء الجراحة القرية باستخدام تقنية الرش المفتوح.
 - تم تحقيق حوية تجميد بقطر 2 مم حول الآفة.
 - تم علاج كل آفة بدورتين من الجراحة القرية.
 - بلغت مدة كل دورة 10 ثوانٍ.
 - كان الفاصل بين الدورتين 30 ثانية على الأقل أو الفترة اللازمة لزوال التجمد بشكل كامل.
 - تم إجراء 3 جلسات علاج قري على الأكثر بفاصل سبعة أيام.

- تم تدبير الفقاعات حال ظهورها بتجنب ثقبها وتغطيتها بشاش مشبع باليوفيدون اليودي 5% مع تبديل يومي.
- أوصي المرضى في كلتا المجموعتين بما يلي:
 - الالتزام بوقاية شمسية صارمة مع تطبيق واقي شمسي SPF 50 وبكمية كافية قبل 20 دقيقة من التعرض للشمس مع التنويه لتجديده كل ثلاث ساعات أو عند التعرض للماء وذلك حتى إتمام الزيارة الأخيرة، تمت التوصية بالمواظبة على الوقاية الشمسية بغض النظر عن مدة الدراسة لتحسين ضبط سير المرض مستقبلاً.
 - تجنب تعريض المنطقة المعالجة للماء حتى تمام عود تظهرن البشرة.
 - تجنب تطبيق أي مواد طبية على المناطق المعالجة إلا بعد الاستشارة الطبية من قبل الباحث أو من قبل طبيب إسعاف في حالات الطوارئ.
 - تجنب تطبيق أي مواد تجميلية على المناطق المعالجة.

متابعة المرضى

- المجموعة الأولى: مجموعة العلاج بحمض الأسيتيك ثلاثي الكلور متنوعاً بالجراحة القرية
 - الزيارة صفر تم فيها أخذ الموافقة المستنيرة وجمع البيانات الخاصة بالمريض وآفاته ثم تطبيق حمض الأسيتيك ثلاثي الكلور على مساحة صغيرة من الجلد في منطقة مخفية لتحري الحساسية على المركب، تم وضع المريض على تريتينوين 0.025% مرة يومياً لمدة أسبوعين وطلب من المريض معاودة الزيارة بعد 17 يوم لتلقي العلاج.
 - الزيارة الأولى تم فيها تطبيق ثلاثي كلوريد حمض الأسيتيك، وتم تسجيل شدة الألم الآن.

- الزيارة الثانية بعد 3 أيام من تطبيق ثلاثي كلور حمض الأسيتيك، تم فيها تقييم التأثيرات الجانبية المبكرة الحاصلة عقب جلسة التقشير.
- الزيارة الثالثة بعد شهر من تطبيق ثلاثي كلور حمض الأسيتيك، تم فيها تقييم الاستجابة للمعالجة بـحمض الأسيتيك ثلاثي الكلور وتطبيق أول جلسة جراحة قرية حال الحاجة إليها.
- الزيارة الرابعة بعد أسبوع من تطبيق جلسة الآزوت السائل الأولى وتكرر فيها الجراحة القرية حال الحاجة إليها.
- الزيارة الخامسة بعد أسبوع من جلسة الآزوت السابقة وتم فيها تكرار جلسة الآزوت للمرة الثالثة والأخيرة حال الحاجة إليها.
- الزيارة قبل الأخيرة بعد شهر من آخر جلسة آزوت سائل لتقييم فعالية المعالجة التشاركية.
- الزيارة الأخيرة بعد ثلاثة أشهر من إنهاء العلاج لتقييم النتائج الجمالية للمعالجة التشاركية.
- في حال الشفاء وعدم الحاجة لإجراء جلسات إضافية، يتم الانتقال إلى الجلسة قبل الأخيرة بمضي شهر من الجلسة التي حققت الشفاء، وإلى الجلسة الأخيرة بعد 3 أشهر من إنهاء العلاج.
- المجموعة الثانية: مجموعة العلاج بالجراحة القرية
 - الزيارة صفر تم فيها أخذ الموافقة المستنيرة وجمع البيانات الخاصة بالمريض وآفاته ثم تطبيق الجراحة القرية على مساحة صغيرة من جلد منطقة مخفية لتحري الارتكاس على المعالجة، ويطلب من المريض معاودة الزيارة بعد أسبوع لتلقي العلاج.

- الزيارة الأولى تم فيها المباشرة بتطبيق الجراحة القرنية، وتم تسجيل شدة الألم الآن.
- الزيارة الثانية بعد 3 أيام من جلسة الجراحة القرنية الأولى، تم فيها تسجيل التأثيرات الجانبية المبكرة الحاصلة عقب جلسة الآزوت السائل.
- الزيارة الثالثة بعد أسبوع من تطبيق جلسة الآزوت السائل الأولى وتكرر فيها الجراحة القرنية حال الحاجة إليها.
- الزيارة الرابعة بعد أسبوع من جلسة الآزوت السابقة وتم فيها تكرار جلسة الآزوت للمرة الثالثة والأخيرة حال الحاجة إليها.
- الزيارة قبل الأخيرة بعد شهر من آخر جلسة آزوت السائل لتقييم فعالية العلاج المنفرد بالجراحة القرنية.
- الزيارة الأخيرة بعد ثلاثة أشهر من آخر جلسة آزوت سائل لتقييم النتائج الجمالية للعلاج المنفرد بالجراحة القرنية.
- في حال الشفاء وعدم الحاجة لإجراء جلسات إضافية، يتم الانتقال إلى الجلسة قبل الأخيرة بمضي شهر من الجلسة التي حققت الشفاء، وإلى الجلسة الأخيرة بعد 3 أشهر من إنهاء العلاج.
- تم تحويل أي مريض كُشفت لديه أي مظاهر تقترح الخباثة لإجراء خزعة نسيجية للآفة.

المقاييس

تم اعتماد المقاييس التالية للتعبير عن مخرجات الدراسة السريرية:

تقييم فعالية العلاج:

مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية (AKASI): حيث تم احتسابه قبل وبعد العلاج لكل مريض.

(انظر أدبيات البحث: التقرانات السفعية "التصانيف"، وانظر الملاحق: الملحق رقم 1)

معدل الشفاء: تم حسابه من خلال قسمة عدد الآفات الشافية لكل مريض إلى إجمالي عدد الآفات المعالجة لديه.

تقييم أمان العلاج:

تم تقييم الألم الآني باستخدام سلم من 0 إلى 10 خلال جلسة التقشير بثلاثي كلور حمض الخل أو جلسة التجميد الأولى بالأزوت السائل.

تم دراسة التأثيرات الجانبية المبكرة بعد 3 أيام من جلسة التقشير بثلاثي كلور حمض الخل أو جلسة التجميد الأولى بالأزوت السائل من حُمى وجلبات وتآكلات ووسوف وتم تحديد شدتها بحسب تقييم الطبيب الإجمالي إلى غائبة، خفيفة، متوسطة، شديدة.

تقييم النتائج الجمالية:

تم دراسة التأثيرات غير المرغوبة جمالياً من حُمى مطولة وفرط تصبغ تالي ونقص تصبغ وتوسع شعريات دموية وجدرات وندبات ضمورية بعد ثلاثة شهور من نهاية العلاج وتم تحديد شدتها بحسب تقييم الطبيب الإجمالي إلى غائبة، خفيفة، متوسطة، شديدة.

ومن ثم تم تقييم النتائج الجمالية الإجمالية لدى المرضى من إنهاء العلاج على النحو التالي:

ممتازة: في حال اقتصرَت التأثيرات غير المرغوبة جمالياً على حُمى خفيفة أو عسر تصبغ خفيف

جيدة: في حال حدوث حُمى متوسطة أو عسر تصبغ متوسط أو توسع شعريات خفيف لمتوسط

متوسطة: في حال حدوث حُمامى شديدة أو عسر تصبغ شديد أو توسع شعريات شديد

مقبولة: في حال حدوث ضمور أو تندب خفيف لمتوسط

سيئة: في حال حدوث تندب شديد أو ضمور شديد

الاعتبارات الأخلاقية

وتم أخذ الموافقة الأخلاقية لإجراء البحث من قبل الهيئة النازمة للاعتبارات الأخلاقية للبحث العلمي في سوريا، وتم

أخذ الموافقة المستنيرة من جميع المشاركين في البحث العلمي بعد إعلامهم بما يلي:

- كافة المعلومات الضرورية التي يتوجب على المريض معرفتها عن مرضه والخيارات العلاجية المتاحة والتأثيرات الجانبية المتوقعة.
- إمكانية خروج المريض من الدراسة متى شاء.
- التأكيد للمريض بأن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً ولن يتم مشاركة البيانات الخاصة به مع مؤسسات أو جهات أخرى.
- كما تم إعلام المريض أنه لن يترتب عليه أية تكاليف مادية.

تم الحصول على موافقة مستنيرة وقّعت من قبل المريض والباحث وفق النموذج المرفق في نهاية هذه الأطروحة.

(انظر الملاحق: الملحق رقم 4)

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية

تم إجراء تحليل البيانات باستخدام (R) الإصدار 4.4.1، ولُخِّصَت المتغيرات الكيفية باستخدام الجداول التكرارية، ولُخِّصَت المتغيرات المستمرة كمتوسطات وانحرافات معيارية أو وسائط ونطاقات ربعية، وذلك بناءً على طبيعة البيانات، وقُيِّمَت البيانات باستخدام اختبار شابيرو-ويلك لمعرفة طبيعة توزيعها، وأُجريت المقارنات بين مجموعتين مستقلتين باستخدام اختبار t للعينات المستقلة أو اختبار مان-ويتني يو، واختبار ويلكوكسون لمقارنة القياسات المرتبطة، وتم إجراء مقارنة المتغيرات الفئوية باستخدام اختبار مربع كاي أو اختبار فيشر الدقيق. كانت جميع الاختبارات المجرة ثنائية الذيل. اعتُبرت القيمة الاحتمالية الأقل من 0.05 قيمة ذات دلالة إحصائية هامة على غرار المتعارف عليه في الدراسات السريرية بحيث:

- إذا كانت قيمة P-value أصغر من (0.05) فهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية.
- أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0.05) فهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

تم عرض البيانات باستخدام Microsoft® Excel® MSO 2021 (الإصدار 2508، إنشائية 16.0.19127.20192، 64 بت، شركة مايكروسوفت، ريدموند، واشنطن، الولايات المتحدة الأمريكية)، حيث وظِّفَت أدوات المخططات المدمجة في البرنامج لدعم التحليل الإحصائي، ونُقِّدَت الأشكال والرسوم البيانية بما في ذلك مخططات الأعمدة والشرائط والمناسج والمخططات الصندوقية والقرصية بشكل واضح وغني بالمعلومات لتيسير تصوُّر القارئ للاختلافات بين مجموعتي الدراسة.

النتائج

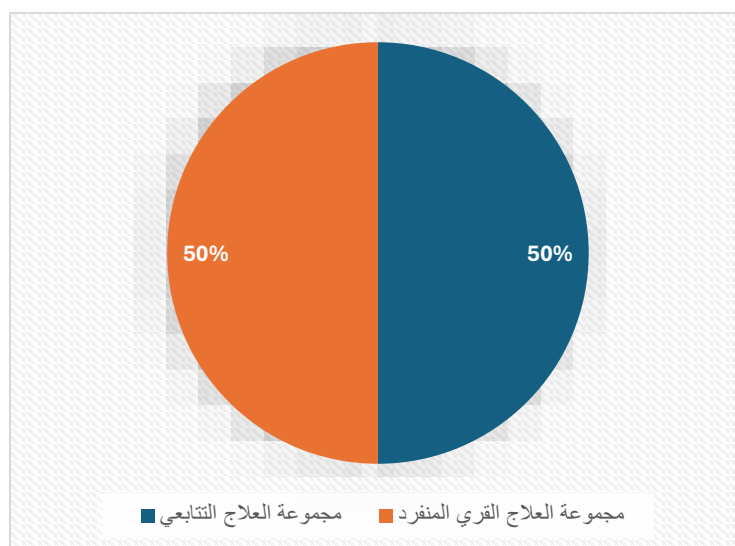
الدراسة الوصفية للعينة

توزع المرضى حسب مجموعة العلاج

الجدول رقم 1: التوزيع التكراري والنسبي لأفراد الدراسة حسب طريقة العلاج.

طريقة العلاج	العدد	النسبة المئوية
العلاج التتابعي	18	50%
العلاج القري المنفرد	18	50%
المجموع	36	100%

شملت العينة على 36 مريضاً، توزعوا بشكل متساوٍ بين مجموعتي الدراسة، 18 مريضاً في المجموعة التي تلقت العلاج التتابعي، و18 مريضاً في المجموعة التي تلقت العلاج القري المنفرد.



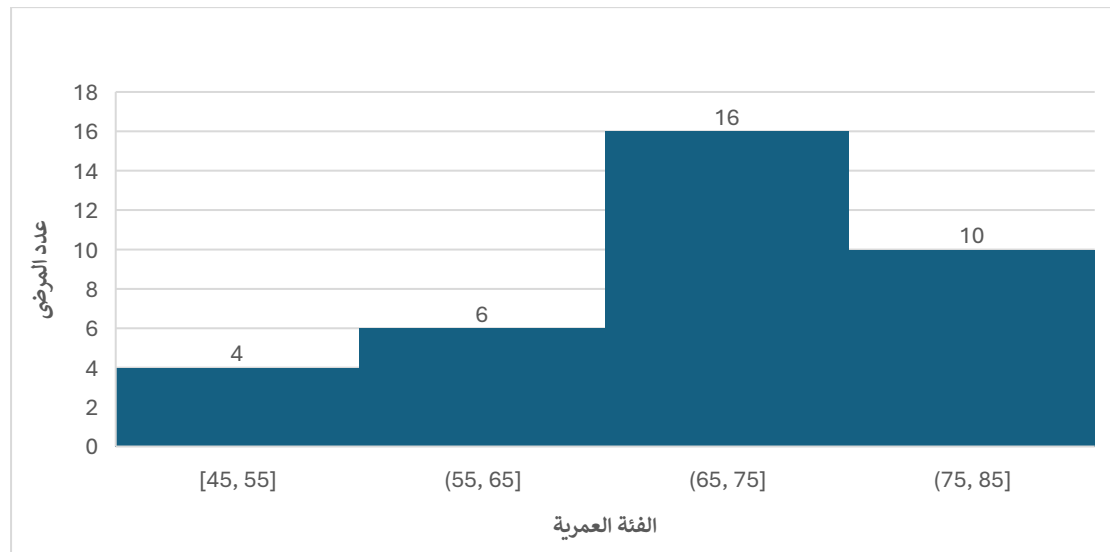
المخطط رقم 1: التوزيع النسبي لمرضى العينة حسب طريقة العلاج

توزيع المرضى حسب العمر

الجدول رقم 2: التوزيع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الفئة العمرية.

النسبة النئوية	العدد	الفئة العمرية
11%	4	55-45
17%	6	65-56
44%	16	75-66
28%	10	85-76
100%	36	المجموع

يبين الجدول أعلاه أن عدد المرضى في الفئة العمرية من 45 إلى 55 سنة كان 4 مرضى، ما يمثل نسبة 11% من إجمالي العينة. أما الفئة العمرية من 56 إلى 65 سنة، فوجد فيها 6 مرضى ما يشكل 17% من العينة. أما الفئة التي ضمت أكبر عدد من المرضى كانت بين 66 و75 سنة، حيث بلغ عددهم 16 مريضاً، ما يعادل 44% من العينة. أما الفئة العمرية من 76 إلى 85 سنة فضمت 10 مرضى بنسبة 28%. وهو ما يوضحه الشكل أدناه:

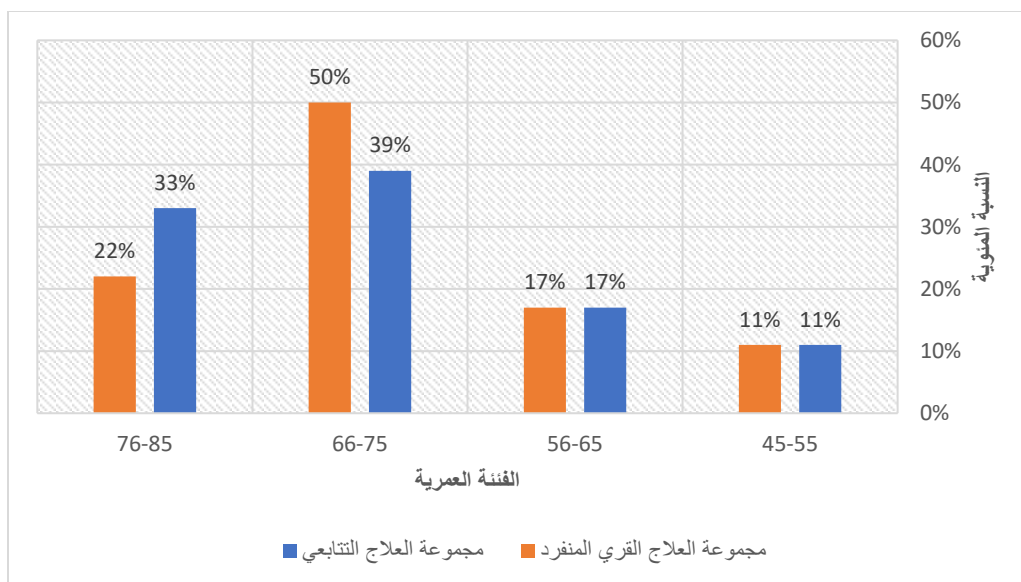


المخطط رقم 2: التوزيع التكراري لأفراد العينة حسب الفئات العمرية

الجدول رقم 3: التوزيع التكراري والنسبي لأفراد مجموعتي الدراسة حسب الفئة العمرية ونتائج اختبار Fisher–Freeman–Halton Exact Test

P-Value	N	المجموع	مجموعة العلاج		الفئة العمرية	
			مجموعة العلاج القري المنفرد	مجموعة العلاج التتابعي		
0.9571	36	4	2	2	العدد	45-55
		11.10%	11.10%	11.10%	النسبة المئوية	
		6	3	3	العدد	56-65
		16.70%	16.70%	16.70%	النسبة المئوية	
		16	9	7	العدد	66-75
		44.40%	50.00%	38.90%	النسبة المئوية	
		10	4	6	العدد	76-85
		27.80%	22.20%	33.30%	النسبة المئوية	
		36	18	18	العدد	المجموع
		100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية	

بلغ عدد المرضى في الفئة العمرية من 45 إلى 55 سنة مريضين في كل من مجموعة العلاج التتابعي ومجموعة العلاج القري المنفرد، ما يشكل نسبة 11.1% من إجمالي هاتين المجموعتين. بينما بلغ ثلاثة مرضى في كل من المجموعتين ضمن الفئة العمرية من 56 إلى 65 سنة، ما يمثل 16.7% من كل مجموعة. الفئة العمرية بين 66 و75 سنة شملت على 7 مرضى في مجموعة العلاج التتابعي و9 مرضى في مجموعة العلاج القري المنفرد، بنسبة 38.9% و50% على التوالي، أما في الفئة العمرية من 76 إلى 85 سنة، فضمنت 6 مرضى في مجموعة العلاج التتابعي بنسبة 33.3%، و4 حالات في مجموعة العلاج القري المنفرد بنسبة 22.2%، وهو ما يوضحه الشكل التالي:



المخطط رقم 3: التوزيع النسبي لأفراد الدراسة حسب الفئات العمرية في كلتا المجموعتين

وبمقارنة تكرارات الفئات العمرية حسب طريقة العلاج باستخدام اختبار Fisher–Freeman–Halton Exact Test تبين أن قيمة المعنوية $P\text{-Value} = 0.9571$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 أي أنه لا يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي لا يوجد فروق هامة إحصائية بين تكرارات الفئات العمرية في عينة الدراسة حسب طريقة العلاج، والعينة متجانسة من حيث التركيب العمري.

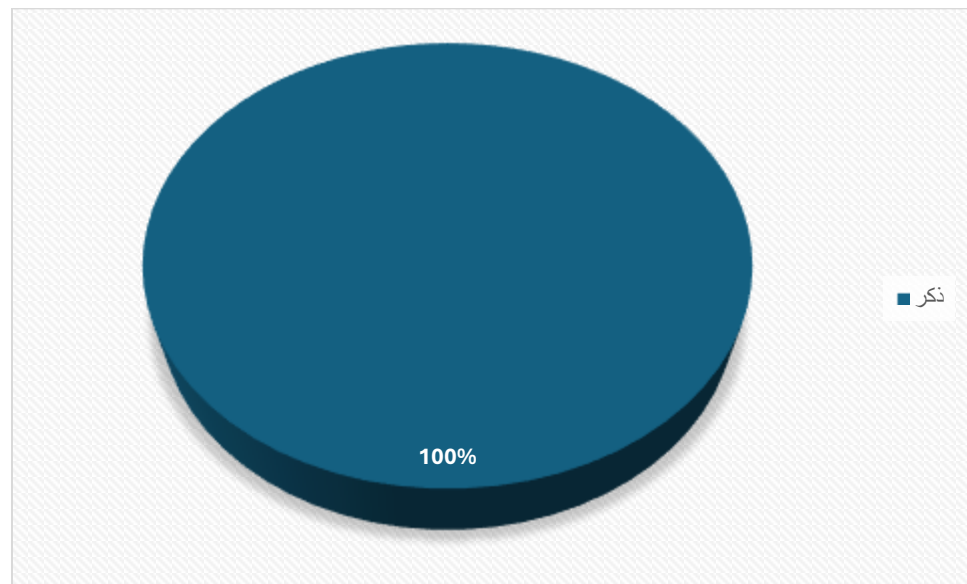
الجدول رقم 4: قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري في مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار t لمقارنة عينتين مستقلتين.

العلاج المطبق	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	t-test	P-Value
العلاج التتابعي	18	70.72	10.25	0.89	0.38
العلاج القوي المنفرد	18	67.72	9.97		

يتبين من الجدول أعلاه أن متوسط العمر وانحرافه المعياري بلغ في مجموعة المرضى الخاضعين للعلاج التتابعي 70.72 ± 10.25 عام بينما بلغ 67.72 ± 9.97 عام في مجموعة العلاج القري المنفرد، وبإجراء اختبار t-test ثنائي الذيل لعينتين مستقلتين تبين أن قيمة $p = 0.38$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 أي أنه لا يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين مجموعة العلاج التتابعي ومجموعة العلاج القري المنفرد من حيث العمر.

توزع المرضى حسب الجنس

تكونت العينة من المرضى الذكور بنسبة 100% في المجموعتين. وبالتالي المجموعتان متماثلتان من ناحية الجنس.



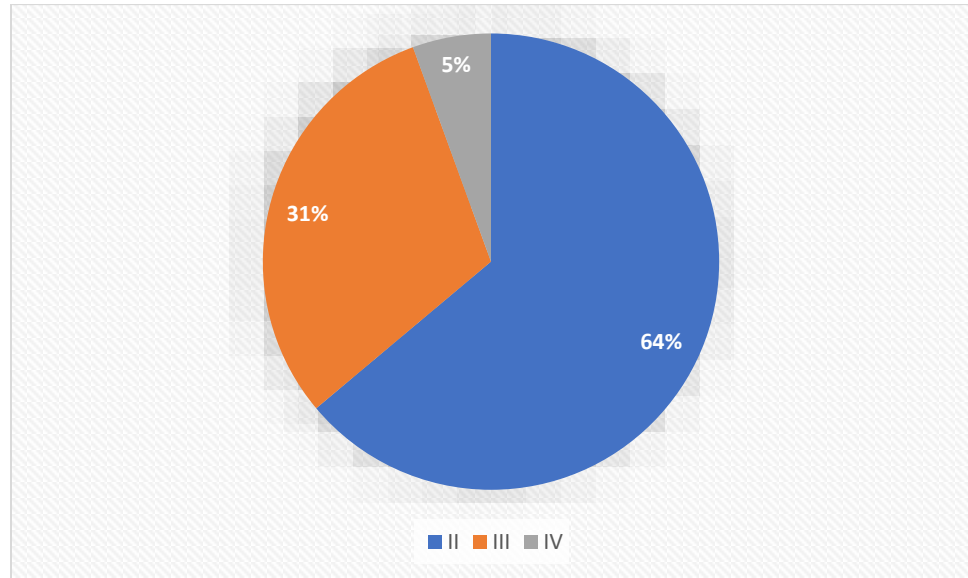
المخطط رقم 4: التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

توزيع المرضى حسب نمط الجلد

الجدول رقم 5: التوزيع التكراري والنسبي لأفراد العينة تبعاً لنمط الجلد حسب Fitzpatrick.

نمط الجلد	العدد	النسبة المئوية
II	23	63.89%
III	11	30.56%
IV	2	5.56%
المجموع	36	100.00%

يوضح الجدول أعلاه توزيع أفراد العينة حسب نمط الجلد. كان النمط II هو الأكثر شيوعاً بنسبة 63.89% (23 حالة)، يليه النمط III بنسبة 30.56% (11 حالة)، وأخيراً النمط IV بنسبة 5.56% فقط (حالتان)، وهو ما يبينه الشكل البياني التالي:

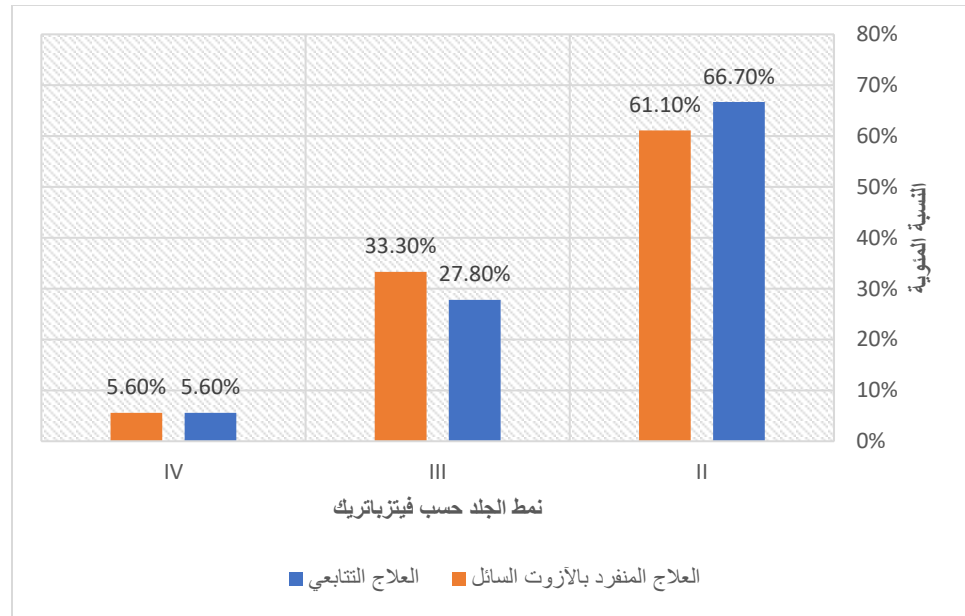


المخطط رقم 5: التوزيع النسبي لأفراد الدراسة تبعاً لنمط الجلد حسب Fitzpatrick في كلتا المجموعتين

الجدول رقم 6: التوزيع التكراري والنسبي لأفراد مجموعتي الدراسة حسب تصنيف فيتزباتريك لنمط الجلد ونتائج اختبار Fisher–Freeman–Halton Exact Test

P-Value	N	المجموع	مجموعة العلاج		نمط الجلد	
			العلاج المنفرد بالأزوت السائل	العلاج التتابعي		
0.935	36	23	11	12	العدد	II
		63.90%	61.10%	66.70%	النسبة المئوية	
		11	6	5	العدد	III
		30.60%	33.30%	27.80%	النسبة المئوية	
		2	1	1	العدد	IV
		5.60%	5.60%	5.60%	النسبة المئوية	
		36	18	18	العدد	المجموع
		100.00 %	100.00%	100.00 %	النسبة المئوية	

في مجموعة العلاج التتابعي، شكل نمط الجلد II النسبة الأكبر من أنماط الجلد حيث بلغ 66.7% (12 فرداً)، يليه النمط III بنسبة 27.8% (5 أفراد)، وأخيراً النمط IV بنسبة 5.6% (فرد واحد)، ولقد كانت هذه النسب مقارنة لتلك المشاهدة في مجموعة العلاج القوي المنفرد، حيث كان 61.1% من أفرادها من ذوي نمط الجلد II (11 فرداً)، و33.3% من أصحاب النمط III (6 أفراد)، و5.6% من نمط الجلد IV (فرد واحد)، وهو ما يبينه الشكل التالي:



المخطط رقم 6: التوزيع النسبي لأفراد الدراسة حسب نمط الجلد لـ *Fitzpatrick* في كلتا المجموعتين

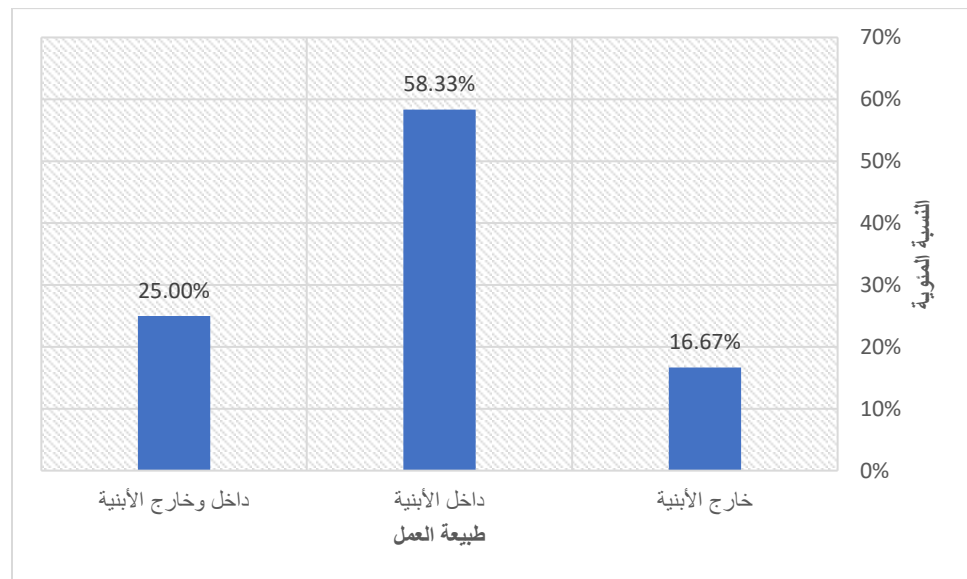
وبمقارنة تكرارات نمط الجلد حسب طريقة العلاج باستخدام اختبار Fisher–Freeman–Halton Exact Test تبين أن قيمة المعنوية P-value أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، أي أنه لا يمكن رفض نظرية العدم وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نمط الجلد في مجموعتي الدراسة حسب طريقة العلاج، والعينة متجانسة من حيث نمط الجلد.

توزيع المرضى حسب طبيعة العمل

الجدول رقم 7: التوزيع التكراري والنسبي لأفراد الدراسة حسب طبيعة العمل.

طبيعة العمل	العدد	النسبة المئوية
خارج الأبنية	6	16.67%
داخل الأبنية	21	58.33%
داخل وخارج الأبنية	9	25.00%
المجموع	36	100.00%

تُظهر نتائج الجدول السابق توزيع عينة الدراسة بناءً على طبيعة المهنة، ويبين أن 16.67% من المشاركين يعملون في مهن خارج الأبنية، وهو ما يمثل ستة أفراد من العينة. أما الذين يعملون داخل الأبنية فقط بلغت نسبتهم 58.33% وهم 21 شخص. بالإضافة إلى ذلك، كان هناك نسبة من المشاركين تزاوُل مهناً تجمع بين العمل داخل وخارج الأبنية، وتمثل هذه الفئة 25.00% من العينة بمقدار تسعة أفراد. ويوضح الشكل أدناه ذلك:

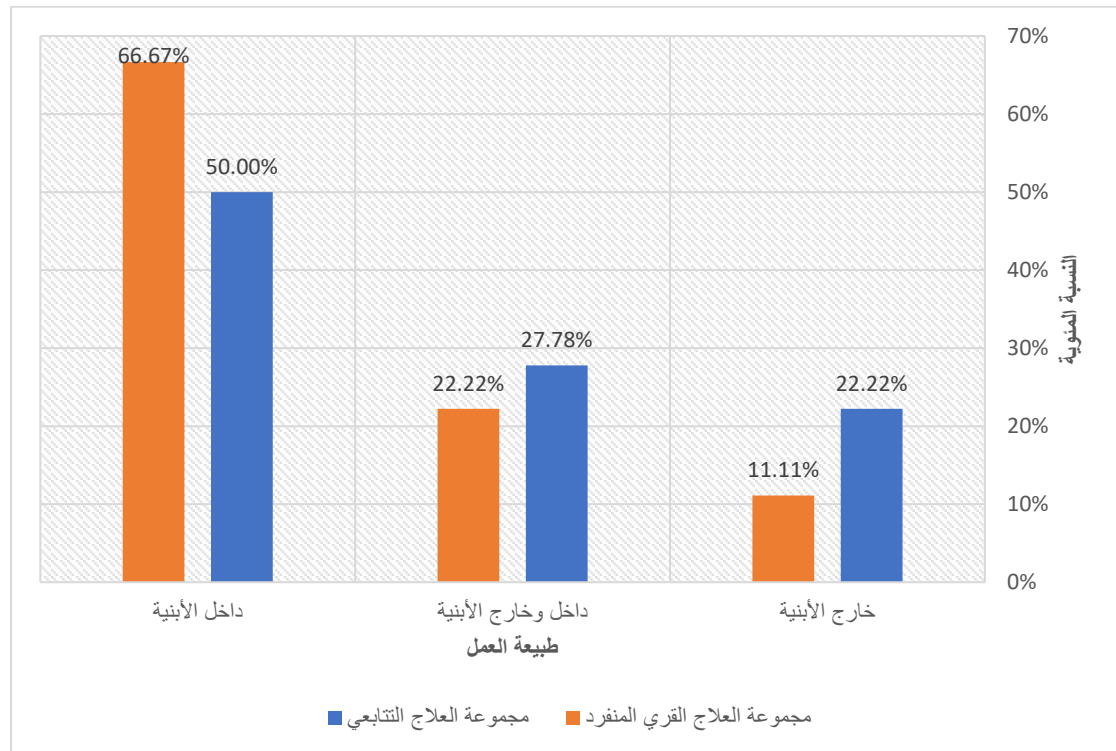


المخطط رقم 7: التوزيع النسبي لأفراد العينة حسب طبيعة العمل

الجدول رقم 8: التوزيع النسبي والتكراري لأفراد مجموعتي الدراسة حسب طبيعة العمل ونتائج اختبار Fisher–Freeman–Halton Exact Test

P-Value	N	المجموع	مجموعة العلاج		طبيعة العمل	
			مجموعة العلاج القري المنفرد	مجموعة العلاج التتابعي		
0.657	36	6	2	4	العدد	خارج الأبنية
		16.70%	11.10%	22.20%	النسبة المئوية	
		9	4	5	العدد	داخل وخارج الأبنية
		25.00%	22.20%	27.80%	النسبة المئوية	
		21	12	9	العدد	داخل الأبنية
		58.30%	66.70%	50.00%	النسبة المئوية	
		36	18	18	العدد	المجموع
		100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية	

فيما يخص طبيعة العمل لدى أفراد المجموعتين، ففي مجموعة العلاج التتابعي عمل أربعة أفراد (22.20%) في مهن خارج الأبنية، وخمسة أفراد (27.80%) في مهن تجمع بين داخل وخارج الأبنية، بينما شكل الذين عملوا في مهن داخل الأبنية نسبة 50.00% وعددهم تسعة أفراد. أما في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل، فكانت نسبة العاملين خارج الأبنية 11.10% وهم فردان فقط، في حين شكل العاملون داخل وخارج الأبنية 22.20% أي أربعة أفراد، ومثل العاملون داخل الأبنية نسبة 66.70% وهم 12 فردًا، وهو ما يوضحه الشكل الآتي:



المخطط رقم 8: التوزيع النسبي لأفراد الدراسة حسب طبيعة العمل في كلتا المجموعتين

وبمقارنة تكرارات طبيعة المهنة حسب طريقة العلاج باستخدام اختبار Fisher–Freeman–Halton Exact Test تبين أن قيمة المعنوية $P\text{-Value} = 0.657$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، أي أنه لا يمكن رفض نظرية عدم وبالتالي لا يوجد فروق هامة إحصائياً بين تكرارات طبيعة المهنة في مجموعتي الدراسة حسب طريقة العلاج، والعينة متجانسة من حيث طبيعة المهنة.

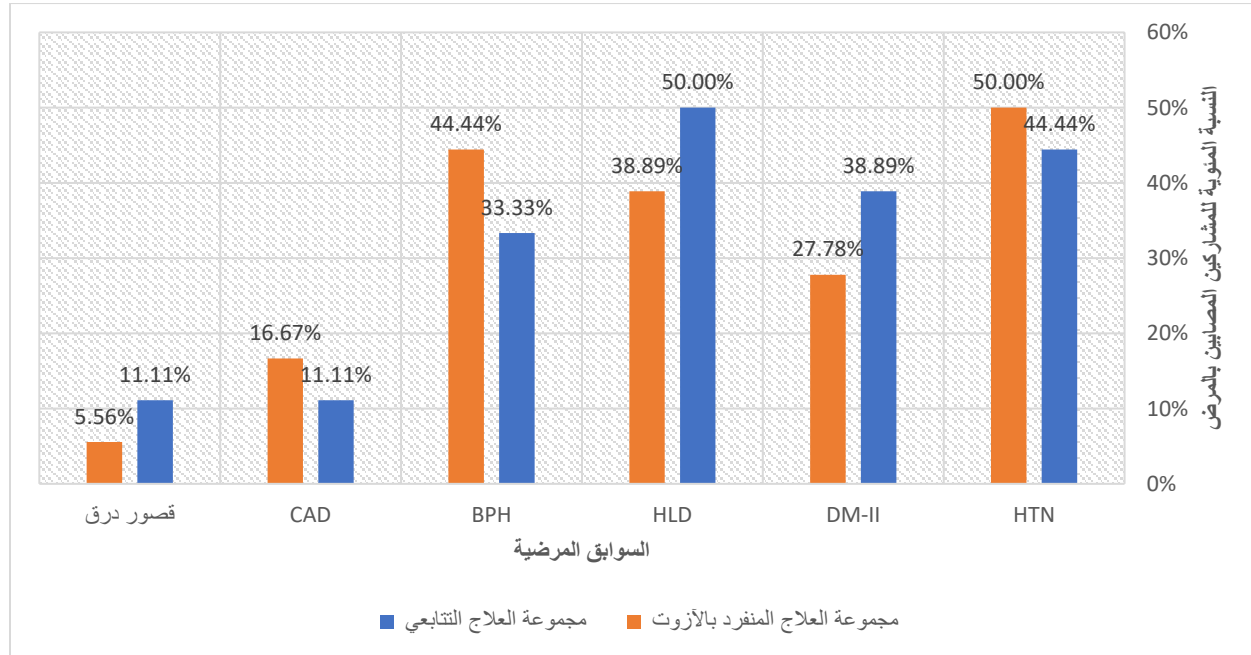
توزيع المرضى حسب السوابق المرضية

الجدول رقم 9: التوزيع التكراري والنسبي للسوابق المرضية لأفراد كلتا المجموعتين ونتائج اختبار Fisher-Freeman-Halton Exact Test.

P-Value	مجموعة العلاج		السوابق المرضية	
	مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل	مجموعة العلاج التتابعي		
0.9	9	8	التكرار	ارتفاع التوتر الشرياني
	50.00%	44.44%	النسبة المئوية	
	5	7	التكرار	الداء السكري النمط الثاني
	27.78%	38.89%	النسبة المئوية	
	7	9	التكرار	ارتفاع شحوم الدم
	38.89%	50.00%	النسبة المئوية	
	8	6	التكرار	ضخامة موثة حميدة
	44.44%	33.33%	النسبة المئوية	
	3	2	التكرار	داء الشرايين الإكليلية
	16.67%	11.11%	النسبة المئوية	
	1	2	التكرار	قصور درق
	5.56%	11.11%	النسبة المئوية	

عند دراسة السوابق المرضية، تبين أن ارتفاع التوتر الشرياني كان الأكثر شيوعاً، حيث سجلت 8 حالات في مجموعة العلاج التتابعي (44.44%)، و9 حالات في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل (50.00%). كما لوحظ الداء السكري النمط الثاني لدى 7 مرضى في مجموعة العلاج التتابعي (38.89%)، و5 مرضى في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل (27.78%). أما ارتفاع شحوم الدم فقد ظهر لدى 9 مرضى في مجموعة العلاج التتابعي (50.00%)، و7 مرضى في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل (38.89%). وبالنسبة لضخامة الموثة حميدة، فقد سجلت لدى 6 مرضى في مجموعة العلاج التتابعي (33.33%)، و8 مرضى في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل (44.44%). وأما داء

الشرابين الإكليلية، فقد ظهر لدى حالتين في مجموعة العلاج التتبعي (11.11%)، و3 حالات في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل (16.67%). وأخيراً، سجلت حالان من قصور الدرق في مجموعة العلاج التتبعي (11.11%)، وحالة واحدة في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل (5.56%)، وهو ما يبينه الشكل التالي:



المخطط رقم 9: التوزيع النسبي للسوابق المرضية في كلتا المجموعتين

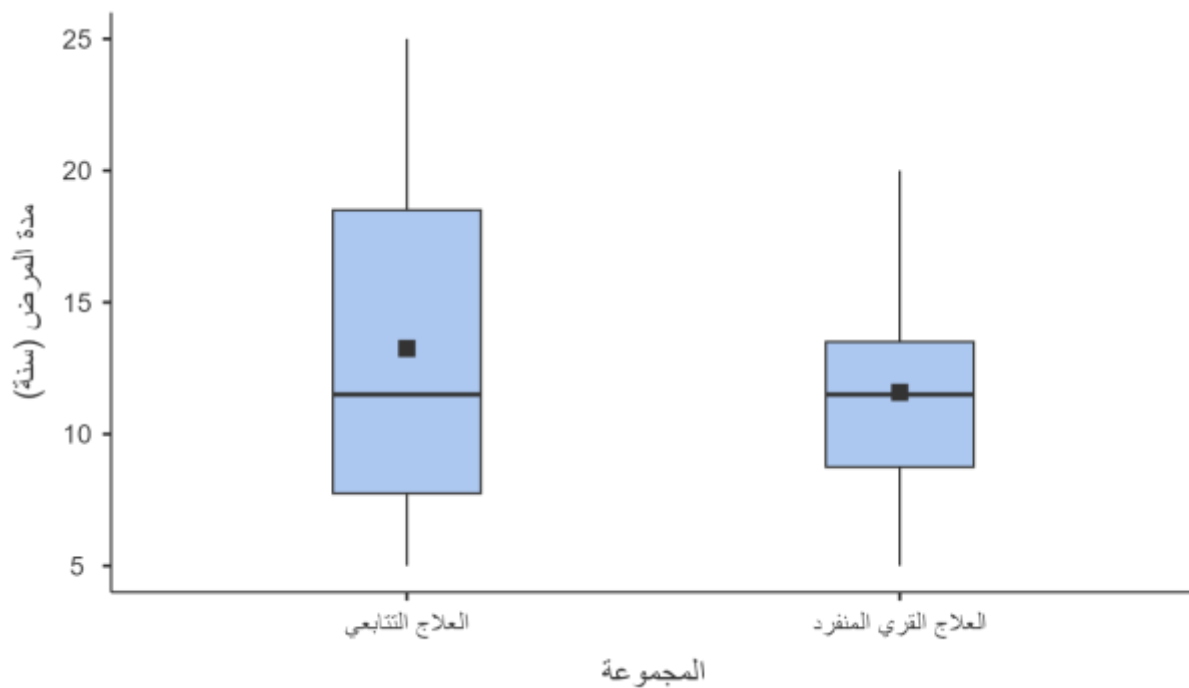
وبمقارنة تكرارات السوابق المرضية حسب طريقة العلاج باستخدام اختبار Fisher–Freeman–Halton Exact Test تبين أن قيمة المعنوية $P\text{-Value} = 0.9$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، أي أنه لا يمكن رفض نظرية العدم وبالتالي لا يوجد فروق هامة إحصائية بين تكرارات السوابق المرضية في مجموعتي الدراسة حسب طريقة العلاج، والعينة متجانسة من حيث السوابق المرضية.

توزيع المرضى حسب مدة الشكاية

الجدول رقم 10: قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمدة المرض في المجموعتين ونتائج اختبار Welch's.

طريقة العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	Welch's t-test	P-Value	مدة المرض
العلاج النتابعي	18	13.3	6.68	0.738	0.47	
العلاج القري المنفرد	18	11.6	4.08			

بلغ متوسط مدة الشكاية في عينة الدراسة 12.5 سنة مع انحراف معياري 5.48، وعند تحليل مدة المرض حسب طريقة العلاج تبين أن مدة المرض في مجموعة العلاج التتابعي كانت 13.3 ± 6.68 سنة، وكانت المدة في مجموعة العلاج القري المنفرد 11.6 ± 4.08 سنة، وبمقارنة متوسط مدة الشكاية بحسب طريقة العلاج باستخدام اختبار Welch's t-test تبين أن قيمة المعنوية $P\text{-Value} = 0.47$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، أي أنه لا يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي لا فرق ذو دلالة إحصائية بين متوسطي مدة الشكاية عند المرضى حسب طريقة العلاج، والشكل التالي يوضح ما سبق:



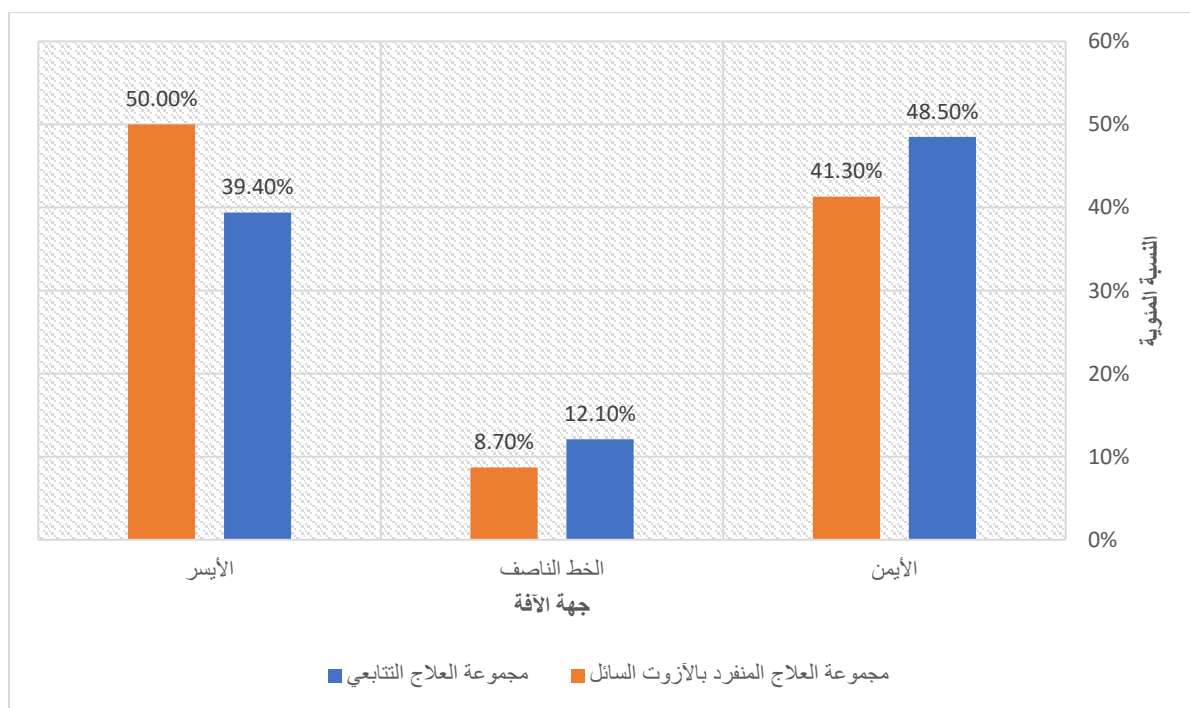
المخطط رقم 10: مدة المرض لدى أفراد العينة في كلتا المجموعتين

توزع الآفات حسب الجهة

الجدول رقم 11: التوزع التكراري والنسبي للآفات المعالجة حسب جهة الآفة ونتائج اختبار Chi-Square.

P-Value	df	Chi-Square	المجموع	طريقة العلاج		جهة الآفة	
				العلاج المنفرد بالآزوت السائل	العلاج التتابعي		
0.295	2	2.44	91	43	48	العدد	الأيمن
			44.80%	41.30%	48.50%	النسبة المئوية	
			21	9	12	العدد	الخط الناصف
			10.30%	8.70%	12.10%	النسبة المئوية	
			91	52	39	العدد	الأيسر
			44.80%	50.00%	39.40%	النسبة المئوية	
			203	104	99	العدد	المجموع
			100.00 %	100.00%	100.00 %	النسبة المئوية	

عُولجت 91 آفة توضع على الجهة اليمنى، منها 48 آفة في مجموعة العلاج التتابعي و43 في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل، وتوضع 21 آفة على الخط الناصف، 12 منها تنتمي لمجموعة العلاج التتابعي و9 تتبع لمجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل، وتم علاج 39 آفة في الجهة اليسرى في مجموعة العلاج التتابعي مقابل 52 آفة في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل، وهو ما يوضحه الشكل التالي:



المخطط رقم 11: التوزيع النسبي للآفات المعالجة حسب جهة الآفة في كلتا المجموعتين

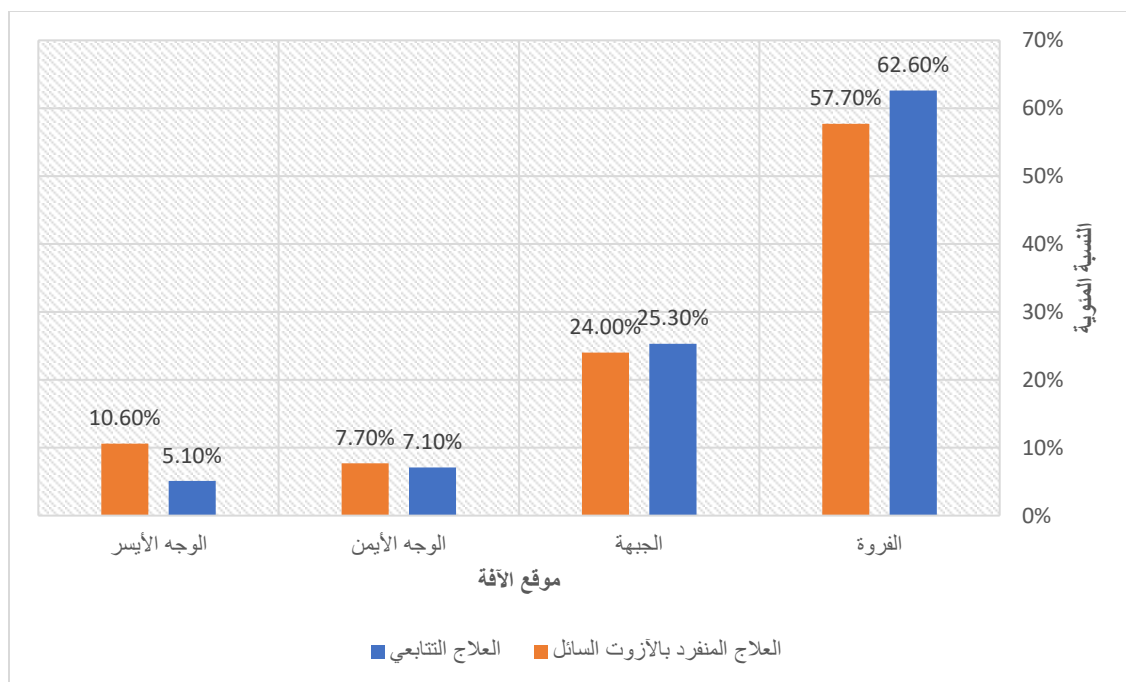
وبمقارنة تكرارات جهة الآفة حسب طريقة العلاج باستخدام اختبار Chi-Square تبين أن قيمة المعنوية P-Value = 0.295 وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، ما يعني عدم رفض نظرية العدم، وبالتالي لا يوجد فروق هامة إحصائية في جهة الآفات المعالجة بين مجموعتي الدراسة.

توزع الآفات حسب الموقع

الجدول رقم 12: التوزع التكراري والنسبي للآفات المعالجة حسب موقع الإصابة ونتائج اختبار Chi-Square.

P-Value	df	Chi-Square	المجموع	طريقة العلاج		موقع الآفة	
				العلاج المنفرد بالآزوت السائل	العلاج التتابعي		
0.5265 2	3	2.23	122	60	62	العدد	الفروة
			60.10%	57.70%	62.60%	النسبة المئوية	
			50	25	25	العدد	الجبهة
			24.60%	24.00%	25.30%	النسبة المئوية	
			15	8	7	العدد	الوجه الأيمن
			7.40%	7.70%	7.10%	النسبة المئوية	
			16	11	5	العدد	الوجه الأيسر
			7.90%	10.60%	5.10%	النسبة المئوية	
			203	104	99	العدد	المجموع
			100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية	

بلغت نسبة الآفات الخاضعة للعلاج التتابعي على الفروة والجبهة والوجه الأيمن والوجه الأيسر 62.6% و25.3% و7.1% و5.1% على الترتيب، بينما بلغت في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل 57.7% و24% و7.7% و10.6% على الترتيب، وهو ما يوضحه الشكل التالي:



المخطط رقم 12: التوزيع النسبي للآفات المعالجة حسب موقع الآفة في كلتا المجموعتين

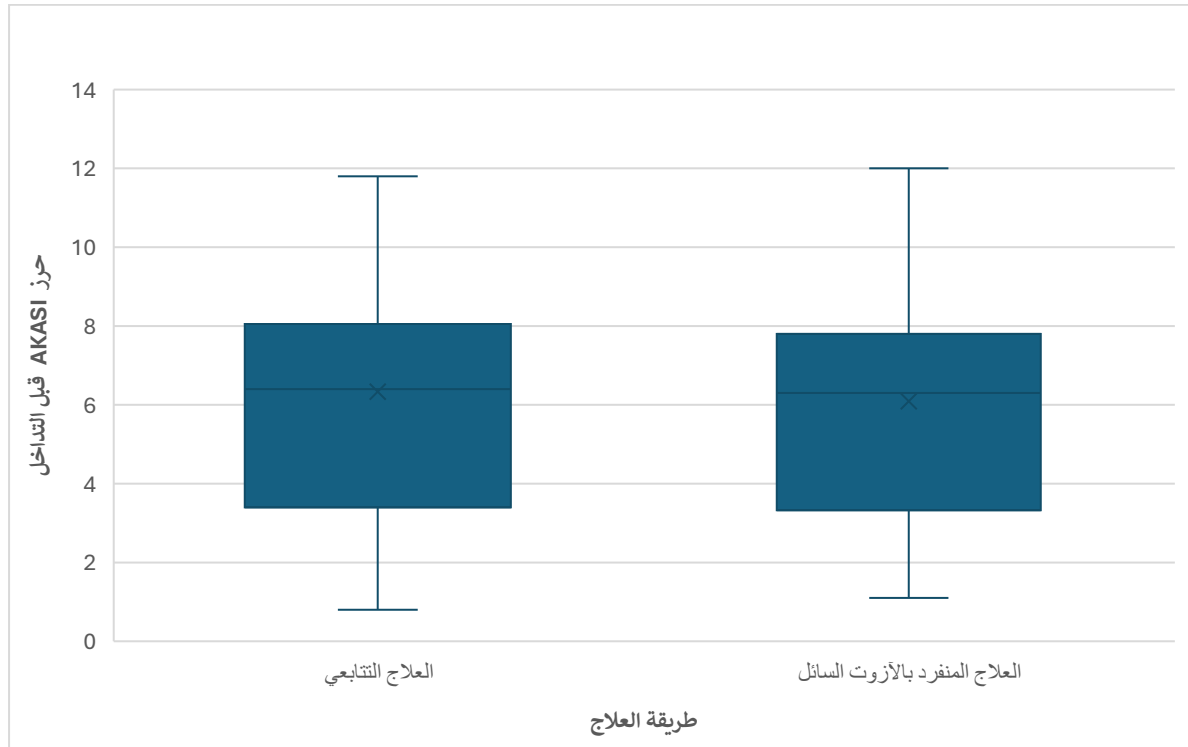
وبمقارنة تكرارات موقع الآفات حسب طريقة العلاج باستخدام اختبار Chi-Square تبين أن قيمة المعنوية $P=0.526$ وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، ما يعني عدم رفض نظرية العدم، وبالتالي لا يوجد فروق هامة إحصائية في مواقع الآفات المعالجة بين مجموعتي الدراسة.

التوزيع حسب مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية (AKASI) قبل التداخل

الجدول رقم 13: قيم مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية قبل التداخل لكل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Mann-Whitney U-test.

AKASI score قبل التداخل	طريقة العلاج	العدد	الوسيط	المدى الربيعي	Mann-Whitney U-test	P-Value
	العلاج التتابعي	18	6.40	4.65	67.5	0.817
	العلاج القوي المنفرد	18	6.30	4.47		

في المجموعة الأولى التي تلقت العلاج التتابعي بلغت قيمة الوسيط لمشعر AKASI قبل العلاج 6.40، وبلغ المدى الربيعي (IQR) 4.65، أما في المجموعة الثانية التي تلقت العلاج المنفرد بالأزوت السائل، كان الوسيط 6.30، وبلغ مقدار IQR 4.47، وهو ما يبينه الشكل التالي:



المخطط رقم 13: قيم مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية قبل التداخلات لكلتا المجموعتين

وبإجراء اختبار Mann-Whitney U-test ثنائي الذيل لعينتين مستقلتين لمقارنة حرز AKASI قبل التداخل بين المجموعتين، تبين أن قيمة المعنوية $p = 0.817$ ، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، ما يعني عدم رفض نظرية العدم، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين القيم القاعدية للمشعر في مجموعتي الدراسة، والعينة متجانسة من حيث قيمة AKASI قبل التداخل.

تقييم فعالية المعالجة

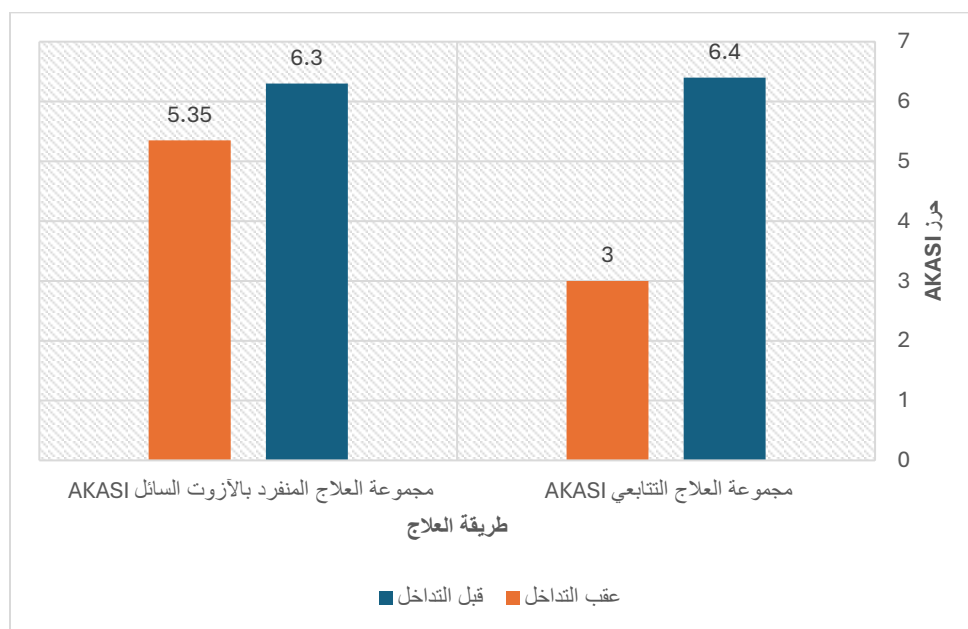
مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية (AKASI)

الجدول رقم 14: قيم مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية قبل وبعد العلاج لكل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Wilcoxon signed-rank.

طريقة العلاج	AKASI score	العدد	الوسيط	المدى الربيعي	Wilcoxon signed-rank	P-Value
العلاج التتابعي	قبل العلاج	18	6.4	4.65	78	<0.003
	بعد العلاج	18	3	3.9		
العلاج المنفرد بالآزوت السائل	قبل العلاج	18	6.3	4.47	78	<0.003
	بعد العلاج	18	5.35	3.67		

في مجموعة العلاج التتابعي، بلغت قيم الوسيط قبل العلاج 6.4 وانخفضت بعد العلاج إلى 3، وبإجراء اختبار Wilcoxon signed-rank ثنائي الذيل لمقارنة حرز AKASI قبل وبعد العلاج التتابعي، تبين أن قيمة $P=0.00251$ أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 أي أنه يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في حرز AKASI قبل وبعد الخضوع للعلاج التتابعي.

وفي مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل، بلغت قيم الوسيط قبل العلاج 6.3 وانخفضت بعد العلاج إلى 5.35، وبإجراء اختبار Wilcoxon signed-rank ثنائي الذيل لمقارنة حرز AKASI قبل وبعد العلاج المنفرد بالآزوت السائل، تبين أن قيمة $P<0.003$ أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 أي أنه يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في حرز AKASI قبل وبعد الخضوع للعلاج المنفرد بالآزوت السائل. وبذلك فإن كلتا طريقتي العلاج سبب انخفاض هام إحصائياً في حرز AKASI وهو ما يبينه الشكل التالي:



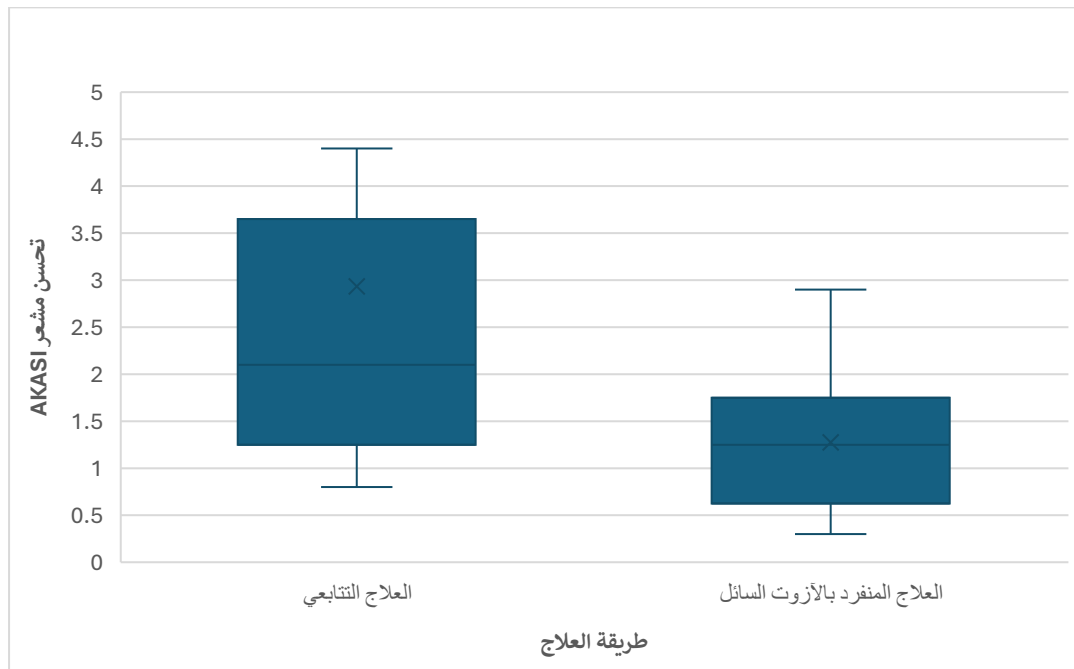
المخطط رقم 14: مقارنة لوسيط مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية بين المجموعتين قبل وعقب التدخل

الجدول رقم 15: التحسن في حزر مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية لكل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Mann-Whitney U-test.

تحسن حزر AKASI	طريقة العلاج	العدد	الوسيط	المدة الربيعي	Mann-Whitney U-test	P-Value
	العلاج التتابعي	18	2.1	2	35	0.035
	العلاج القري المنفرد	18	1.25	0.775		

يبين الجدول مقارنة لتحسن حزر AKASI بين مجموعتي الدراسة، بلغت قيمة الوسيط لتحسن حزر AKASI في مجموعة العلاج التتابعي 2.1 (32.8%)، بينما بلغت في مجموعة العلاج القري المنفرد 1.25 (19.8%). وكان

IQR لمجموعة العلاج التتبعي 2، بينما كان لمجموعة العلاج المنفرد بالأزوت السائل 0.775. وهو ما يوضح الشكل التالي:



المخطط رقم 15: تحسن مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية لكلتا المجموعتين

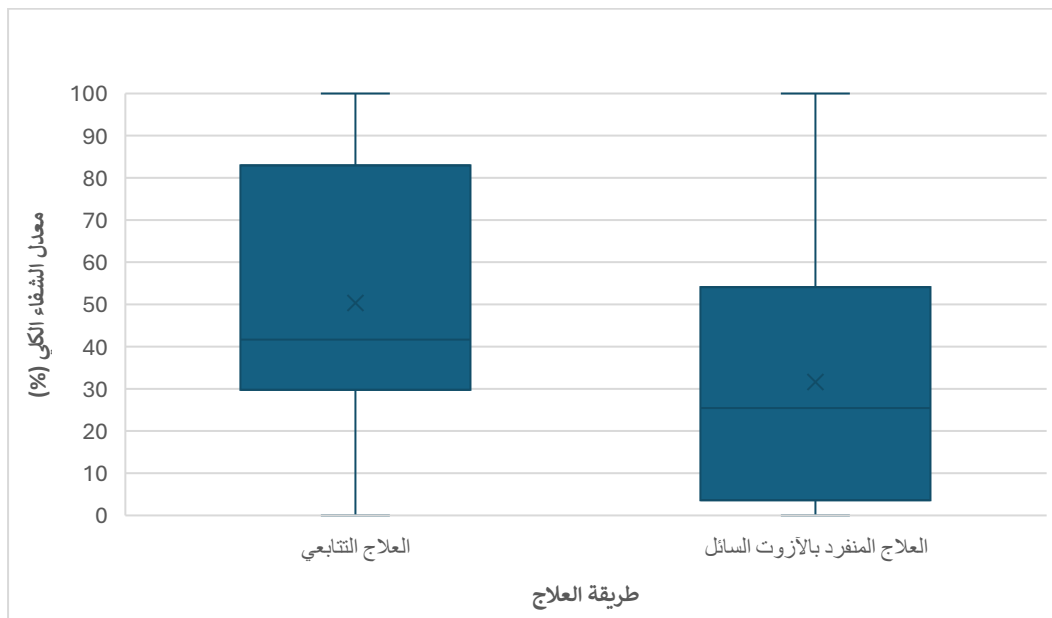
يتضح من الجدول أن مقدار تحسن حرز AKASI في مجموعة العلاج التتبعي بلغ 2.1 مع IQR مقداره 2، أما في مجموعة العلاج المنفرد بالأزوت السائل فبلغ 1.25 مع IQR مقداره 0.775. وبإجراء اختبار Mann-Whitney U-test لمقارنة مقدار التحسن حسب طريقة العلاج، كانت قيمة P-Value مساوية لـ 0.035، وهي أقل من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، أي أنه يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مقدار تحسن حرز AKASI لدى الخاضعين للعلاج التتبعي مقارنةً بالخاضعين للعلاج القري المنفرد.

معدل الشفاء الكلي

الجدول رقم 16: معدل الشفاء الكلي في كل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Mann-Whitney U.

طريقة العلاج	العدد	الوسيط	المدى الربيعي	Mann-Whitney U	P-Value	معدل الشفاء الكلي
العلاج التتابعي	18	41.7	45	44	0.034	
العلاج القوي المنفرد	18	25.4	41.035			

يُظهر الجدول نتائج معدل الشفاء الكلي لكل من طريقتي العلاج، بالنسبة للعلاج التتابعي، كان الوسيط 41.7، وبلغ IQR قيمة 45، أما بالنسبة للعلاج القوي المنفرد، فكان الوسيط 25.4، وبلغ IQR قيمة 41.035، وهو ما يوضحه الشكل التالي:



وبإجراء اختبار Mann-Whitney U ثنائي الذيل لعينتين مستقلتين تبين أن قيمة $p=0.034$ أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 أي أنه يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين مجموعة العلاج التتابعي ومجموعة العلاج القري المنفرد من حيث معدل الشفاء الكلي لصالح مجموعة العلاج التتابعي.

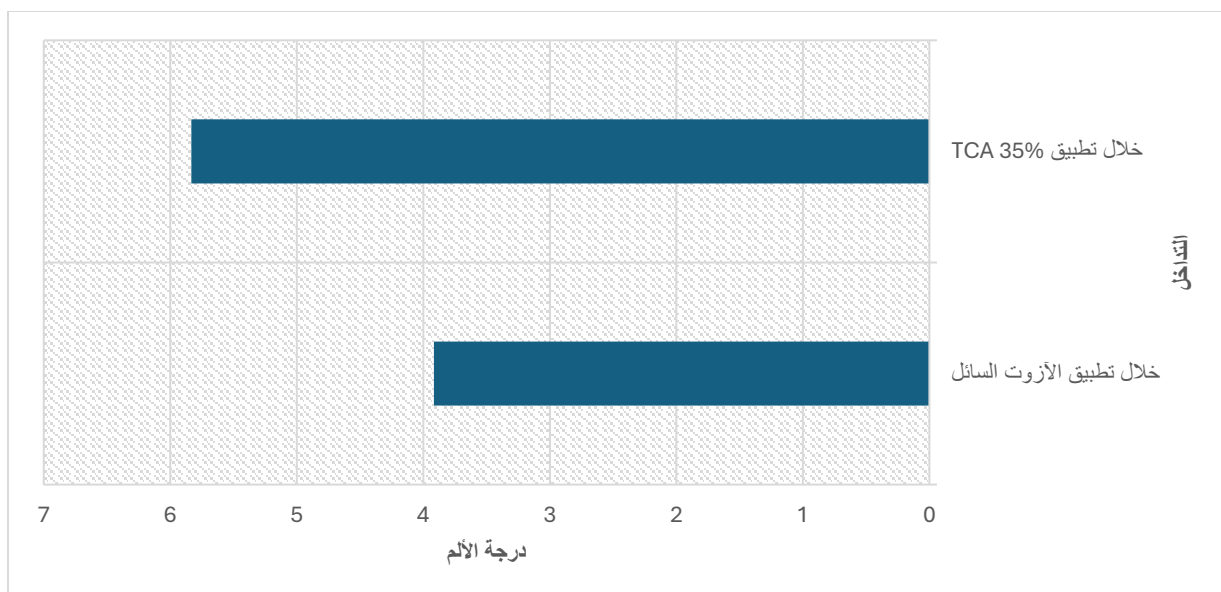
تقييم التأثيرات الجانبية

تقييم الألم الآني

الجدول رقم 17: متوسط درجة الألم الآني خلال جلسة التقشير الكيميائي باستخدام TCA 35% وجلسة التجميد باستخدام الآزوت السائل ونتائج اختبار t-test.

الجلسة	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	t-test	P-Value
الألم الآني					
التقشير باستخدام TCA 35%	18	5.83	2.86	2.09	0.04799
التجميد باستخدام الآزوت السائل	18	3.92	1.38		

بلغ متوسط الألم لدى الخاضعين للتقشير الكيميائي باستخدام TCA 35% 5.83 ± 2.86 بينما بلغ 3.92 ± 1.38 لدى المتلقين لجلسة بالآزوت السائل وهو ما يبينه الشكل أدناه، وبإجراء اختبار t-test ثنائي الذيل لعينتين مستقلتين تبين أن قيمة $p=0.04799$ أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 أي أنه يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي فإن تسبب جلسات التقشير الكيميائي باستخدام TCA 35% بدرجات ألم أكثر شدة من جلسات الرش بالآزوت السائل هو اختلاف مُعتَبَر إحصائياً.



المخطط رقم 17: متوسط درجة الألم الآن خلال تطبيق الإجراء

تقييم التأثيرات الجانبية المبكرة (بعد 3 أيام)

الجدول رقم 18: التوزيع التكراري والنسبي لشدة التأثيرات الجانبية عقب إجراء كل من التقشير الكيميائي باستخدام TCA 35% والتجميد باستخدام الأزوت السائل ونتائج اختبار Mann-Whitney U.

P-Value	Mann-Whitney U-test	المجموع	التداخل		التأثير الجانبي		
			التجميد باستخدام الآزوت السائل	التقشير باستخدام TCA 35%			
0.02406	96	17	11	6	العدد	خفيفة	الضامى
		47.20%	61.10%	33.30%	النسبة المئوية		
		13	7	6	العدد	متوسطة	
		36.10%	38.90%	33.30%	النسبة المئوية		
		6	0	6	العدد	شديدة	

		16.70%	0.00%	33.30%	النسبة المئوية		
		36	18	18	العدد	المجموع	
		100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية		
0.00138	69	6	6	0	العدد	غائبة	الجلطات
		16.70%	33.30%	0.00%	النسبة المئوية		
		19	10	9	العدد	خفيفة	
		52.80%	55.60%	50.00%	النسبة المئوية		
		8	2	6	العدد	متوسطة	
		22.20%	11.10%	33.30%	النسبة المئوية		
		3	0	3	العدد	شديدة	
		8.30%	0.00%	16.70%	النسبة المئوية		
		36	18	18	العدد	المجموع	
		100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية		
		0.0045	82	5	5	0	
13.90%	27.80%			0.00%	النسبة المئوية		
21	11			10	العدد	خفيفة	
58.30%	61.10%			55.60%	النسبة المئوية		
9	2			7	العدد	متوسطة	

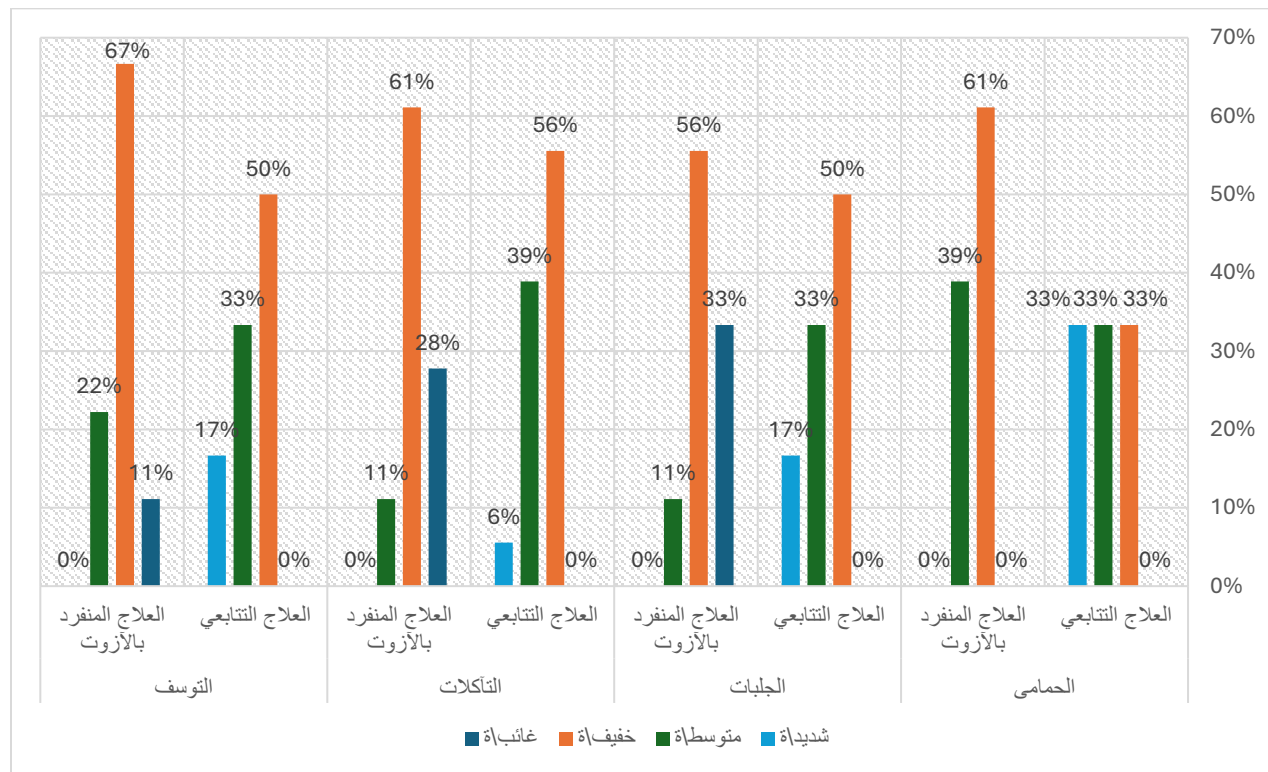
0.03304			النسبة المئوية	38.90%	11.10%	25.00%
		شديدة	العدد	1	0	1
			النسبة المئوية	5.60%	0.00%	2.80%
		المجموع	العدد	18	18	36
			النسبة المئوية	100.00%	100.00%	100.00%
	102	غائبة	العدد	0	2	2
			النسبة المئوية	0.00%	11.10%	5.60%
		خفيفة	العدد	9	12	21
			النسبة المئوية	50.00%	66.70%	58.30%
		متوسطة	العدد	6	4	10
			النسبة المئوية	33.30%	22.20%	27.80%
		شديدة	العدد	3	0	3
			النسبة المئوية	16.70%	0.00%	8.30%
		المجموع	العدد	18	18	36
			النسبة المئوية	100.00%	100.00%	100.00%

بعد التقشير باستخدام TCA، توزعت شدة الحمى بالتساوي بين الخفيفة، الوسطى، والشديدة، حيث بلغ عدد الحالات لكل درجة 6 وهو ما يمثل 33.30% لكل منها. أما في مجموعة الرش بالأزوت السائل، فكانت الدرجات الخفيفة هي الأكثر شيوعاً بعدد 11 حالة (61.10%)، تليها الدرجات المتوسطة بعدد 7 حالات (38.90%)، ولم تسجل أي درجات شديدة.

بالنسبة للجلبات، فقد حدثت في جميع المرضى الذين خضعوا للتقشير باستخدام TCA، بينما كانت غائبة في 6 من المرضى (33.30%) بعد العلاج بالآزوت السائل. حصلت الدرجات الخفيفة من الجلبات في 9 حالات (50.00%) عقب التقشير باستخدام TCA، مقابل 10 حالات (55.60%) في مجموعة الأزوت. أما الدرجات المتوسطة، فقد سُجلت لدى 6 حالات (33.30%) لدى المعالجين باستخدام TCA مقابل حالتين (11.10%) لدى المعالجين بالآزوت السائل. لم تُسجل أي حالات شديدة إثر الرش بالآزوت السائل، بينما نتج 3 حالات شديدة (16.70%) من الجلبات بعد التقشير باستخدام TCA.

أما فيما يتعلق بالتآكلات، فقد كانت حاضرة لدى جميع المرضى الذين عولجوا بالتقشير باستخدام TCA، بينما كانت غائبة في 5 مرضى من الخاضعين للرش بالآزوت السائل (27.80%). أما الحالات الخفيفة من التآكلات، فصودفت في 10 حالات (55.60%) عقب التقشير باستخدام TCA، وفي 11 حالة (61.10%) تلو استخدام الأزوت السائل. بالنسبة للدرجة المتوسطة منها، فقد حدثت في 7 حالات (38.90%) في مجموعة TCA مقابل حالتين (11.10%) في مجموعة الأزوت. ولم تُسجل أي حالات شديدة في مجموعة الرش بالآزوت، بينما كانت هناك حالة شديدة واحدة من التآكلات (5.60%) في مجموعة التقشير باستخدام TCA.

أما فيما يخص الوسوف، لم تُسجل أي حالات غائبة في مجموعة التقشير باستخدام TCA بينما سُجلت 2 حالة غائبة في مجموعة الرش بالآزوت السائل (11.10%). أما الحالات الخفيفة، فكانت 9 حالات في مجموعة TCA (50.00%) و 12 حالة في مجموعة الأزوت (66.70%). فيما يتعلق بالحالات المتوسطة، فبلغت 6 حالات في مجموعة (33.30%) TCA مقابل 4 حالات في مجموعة الأزوت (22.20%). ولم تسجل أي حالات شديدة في مجموعة الرش بالآزوت، بينما كانت هناك 3 حالات شديدة في مجموعة التقشير باستخدام TCA (16.70%).



المخطط رقم 18: التوزيع النسبي لشدة التأثيرات الجانبية في كلتا المجموعتين

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U-test ثنائي الذيل لعينتين مستقلتين لتحليل درجات كل تأثير جانبي بعد تطبيق جلسة TCA مقارنة بالآزوت السائل، وتبين أن قيمة المعنوية P-Value بلغت 0.024 و 0.001 و 0.004 و 0.033 لكل من الحمامي والجلبات والتآكلات والوسوف على الترتيب، وجميعها أقل من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، ما يعني رفض نظرية العدم، وبالتالي يوجد فروق هامة إحصائية فيما يتعلق بشدة التأثيرات الجانبية بين مجموعتي الدراسة، والتي كانت أكثر وطأة عقب التقشير باستخدام TCA.

تقييم النتائج الجمالية

الجدول رقم 19: التوزع التكراري والنسبي لشدة التأثيرات غير المرغوبة جمالياً للآفات المعالجة بكلتا المجموعتين.

المجموع	طريقة العلاج		التأثير غير المرغوب جمالياً		
	العلاج المنفرد بالآزوت السائل	العلاج التتابعي			
177	104	73	العدد	غائبة	الْحُمَامِي المطولة
87.20%	100.00%	73.70%	النسبة المئوية		
10	0	10	العدد	خفيفة	
4.90%	0.00%	10.10%	النسبة المئوية		
11	0	11	العدد	متوسطة	
5.40%	0.00%	11.10%	النسبة المئوية		
5	0	5	العدد	شديدة	
2.50%	0.00%	5.10%	النسبة المئوية		
203	104	99	العدد	المجموع	
100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية		
182	94	88	العدد	غائب	فرط التصبغ التالي
89.70%	90.40%	88.90%	النسبة المئوية		
15	9	6	العدد	خفيف	
7.40%	8.70%	6.10%	النسبة المئوية		
4	1	3	العدد	متوسط	
2.00%	1.00%	3.00%	النسبة المئوية		
2	0	2	العدد	شديد	
1.00%	0.00%	2.00%	النسبة المئوية		
203	104	99	العدد	المجموع	
100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية		

نقص التصبغ	غائب	العدد	73	93	166
		النسبة المئوية	73.70%	89.40%	81.80%
	خفيف	العدد	10	2	12
		النسبة المئوية	10.10%	1.90%	5.90%
	متوسط	العدد	15	4	19
		النسبة المئوية	15.20%	3.80%	9.40%
	شديد	العدد	1	5	6
		النسبة المئوية	1.00%	4.80%	3.00%
	المجموع	العدد	99	104	203
		النسبة المئوية	100.00%	100.00%	100.00%
توسع الشعريات	غائب	العدد	93	104	197
		النسبة المئوية	93.90%	100.00%	97.00%
	خفيف	العدد	3	0	3
		النسبة المئوية	3.00%	0.00%	1.50%
	متوسط	العدد	3	0	3
		النسبة المئوية	3.00%	0.00%	1.50%
	المجموع	العدد	99	104	203
		النسبة المئوية	100.00%	100.00%	100.00%

تم إجراء تقييم حصول التأثيرات غير المرغوبة جماًلياً بعد 3 شهور من نهاية العلاج، على الرغم من تباين حدوثها بين مجموعة العلاج التتابعي (والتي ضمت 99 آفة) ومجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل (والتي ضمت 104 آفات) إلا أن الندبات الصمورية والجدرات لم تحصل في أي من المجموعتين.

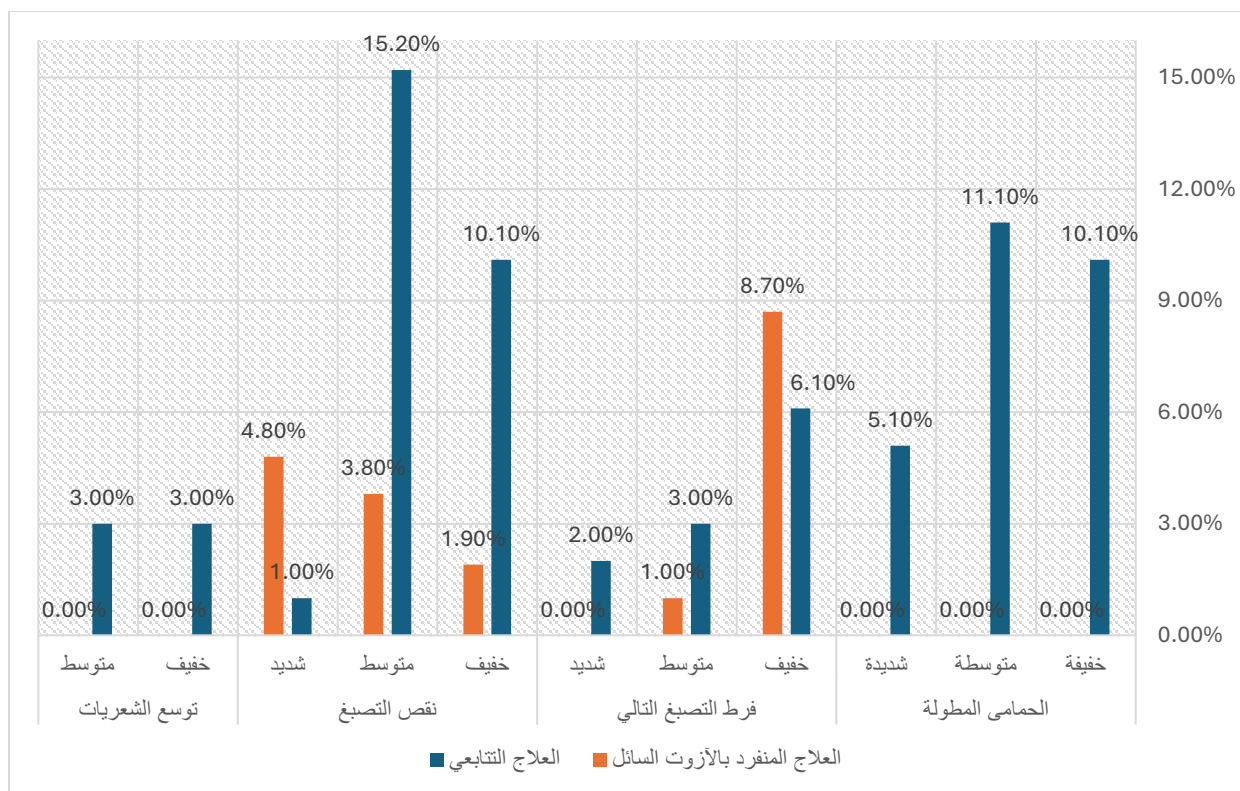
فيما يخص شدة حدوث الحمامي المطولة، لم تحصل أي حالة لحمامي في أي من الآفات المعالجة بالآزوت السائل والبالغ عددها 104 آفة، أما في الآفات المعالجة باستخدام ثلاثي كلور حمض الخل والآزوت السائل معاً والبالغ عددها 99 آفة، فكانت حالات الحمامي المطولة غائبة في 73 آفة بنسبة 73.70%، وظهرت 10 حالات خفيفة بنسبة 10.10%، و11 حالة متوسطة بنسبة 11.10%، وكانت شديدة في 5 حالات بنسبة 5.10%.

أما بالنسبة لشدة فرط التصبغ التالي، ففي مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل كان غائباً في 94 آفة بنسبة 90.40%، وظهرت الحالات الخفيفة منه في 9 حالات بنسبة 8.70%، والمتوسطة كانت حالة واحدة بنسبة 1.00%، ولم تسجل أي حالات شديدة. أما في مجموعة العلاج التتابعي، فقد كان غائباً في 88 آفة بنسبة 88.90%، وبلغت الحالات الخفيفة منه 6 حالات بنسبة 6.10%، والمتوسطة 3 حالات بنسبة 3.00%، والشديدة حالتان بنسبة 2.00%.

يتبين بالنظر إلى الجدول أن شدة نقص التصبغ بمختلف درجاته كان أكثر شيوعاً في مجموعة العلاج التتابعي. في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت، كانت نقص التصبغ غائباً في 93 حالة بنسبة 89.40%، وظهرت الحالات الخفيفة منه في حالتين بنسبة 1.90%، والمتوسطة كانت 4 حالات بنسبة 3.80%، وأما الشديدة فبلغت 5 حالات بنسبة 4.80%. أما في مجموعة العلاج التتابعي، فقد كان نقص التصبغ غائباً في 73 حالة بنسبة 73.70%، وحدثت 10 حالات خفيفة منه بنسبة 10.10%، و15 حالة متوسطة بنسبة 15.20%، وأما الشديدة فكانت حالة واحدة بنسبة 1.00%.

وأما فيما يتعلق بحدوث توسع الشعريات، ففي مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت، لم تسجل أي حالة لتوسع شعريات دموية، أما في مجموعة العلاج التتابعي، فلم تحدث في 93 حالة بنسبة 93.90%، لكن ظهرت الحالات الخفيفة في 3 حالات بنسبة 3.00%، والمتوسطة في 3 حالات بنسبة 3.00%.

يوضح الشكل التالي تلخيصاً بيانياً لجميع الآثار غير المرغوبة جمالياً المشاهدة خلال الدراسة وشِدَّاتها المسجلة:

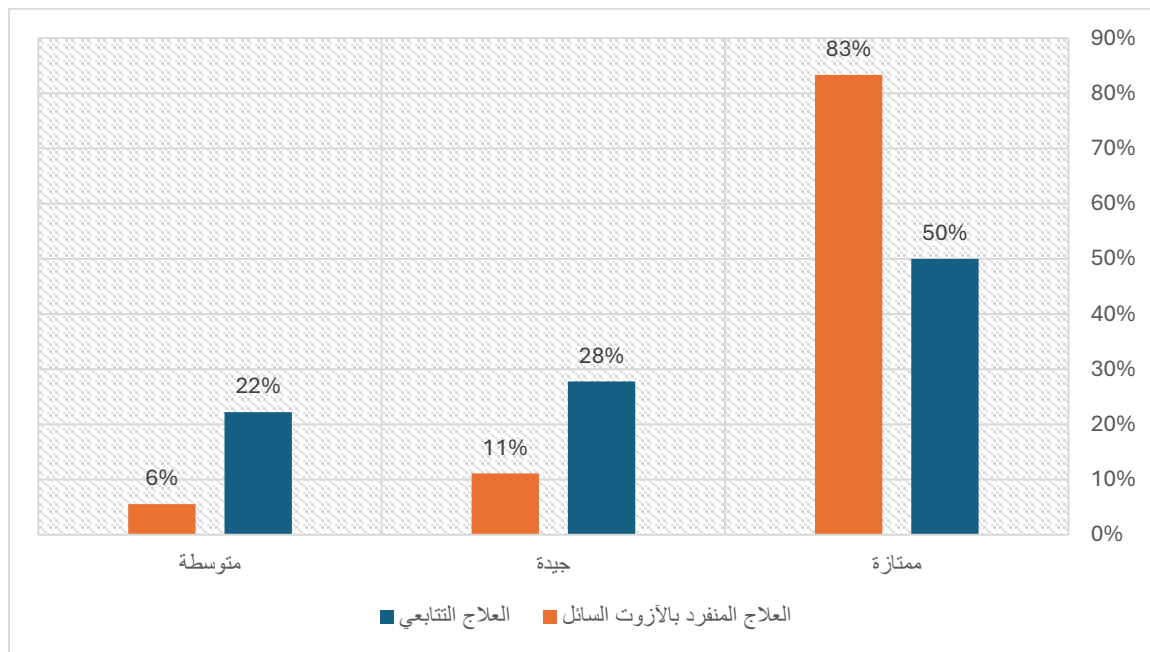


المخطط رقم 19: التأثيرات غير المرغوبة جمالياً في الآفات المعالجة لكلتا المجموعتين

الجدول رقم 20: التوزيع التكراري والنسبي للنتائج الجمالية الإجمالية لدى المرضى في كلتا المجموعتين ونتائج اختبار Mann-Whitney U

P-Value	Mann-Whitney U-test	المجموع	طريقة العلاج		النتيجة الجمالية الإجمالية	
			العلاج المنفرد بالأزوت السائل	العلاج التتبعي		
0.0367	107	24	15	9	العدد	ممتازة
		66.67%	83.33%	50.00%	النسبة المئوية	
		7	2	5	العدد	جيدة
		19.44%	11.11%	27.78%	النسبة المئوية	
		5	1	4	العدد	متوسطة
		13.89%	5.56%	22.22%	النسبة المئوية	
		36	18	18	العدد	المجموع
		100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية	

كانت النتائج الجمالية الإجمالية متغايرة بين مجموعتي العلاج، حيث حقق 83.33% من مرضى العلاج المنفرد بالآزوت السائل نتائج ممتازة مقارنة بـ 50% فقط من المرضى الخاضعين للعلاج التتابعي. أما النتائج الجيدة ف لوحظت بنسبة 27.78% في مجموعة العلاج التتابعي مقابل 11.11% في مجموعة العلاج المنفرد. وأما النتائج المتوسطة، فوجدت لدى 22.22% من المشاركين في مجموعة العلاج التتابعي مقارنة بنسبة 5.56% في مشاركي مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل. لم تشاهد نتائج جمالية أدنى من ذلك في أي من المجموعتين، وبهذا، وهو ما يوضحه الشكل التالي:



المخطط رقم 20: التوزيع النسبي للنتائج الجمالية الإجمالية لدى المرضى في كلتا المجموعتين

وبإجراء اختبار Mann-Whitney U ثنائي الذيل لعينتين مستقلتين تبين أن قيمة $p=0.0367$ أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 أي أنه يمكن رفض نظرية العدم، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين مجموعة العلاج التتابعي ومجموعة العلاج القرى المنفرد من حيث النتائج الجمالية الإجمالية لصالح العلاج المنفرد بالآزوت السائل.

المناقشة

قامت دراستنا على مشاركة كلٍ من التقشير الكيميائي باستخدام TCA والذي يمثل خيار مطروح لتدبير التقرانات السفعية ذات الانتشار الواسع^{40,237} مع العلاج القري باستخدام الآزوت السائل الذي يراه الكثيرون ذا دورٍ مفصلي في علاج التقرانات السفعية ويرون بإمكانية إقحامه في بروتوكولات العلاجات التشاركية.^{26,333} تتميز دراستنا باحتوائها على ذراعٍ مقارنةٍ تم فيه علاج الآفات باستخدام الآزوت السائل فقط ما سمح بالحصول على معلومات أكثر دقة حول مدى فعالية إضافة TCA إلى خطة العلاج. كما أن دراستنا تناولت التأثيرات الجانبية الحاصلة عقب جلسة التقشير باستخدام TCA، وهذه ميزة إضافية، إذ أشارت العديد من الدراسات إلى نقص المعلومات الخاصة بدراسة التأثيرات الجانبية الحاصلة عقب التقشير الكيميائي بغرض علاج التقرانات السفعية.^{40,237} كما تم التطرق إلى التأثيرات غير المرغوبة جمالياً خلال دراستنا، مع تفصيل شدة كل اختلاط على حدى وبيان النتيجة الجمالية الإجمالية لدى المشاركين مع المقارنة بالعلاج القري. من ميزات دراستنا أيضاً ذكر البروتوكولات المجرة بشكل مفصل وواضح وموحد وهو ما افتقرت له كثير من الدراسات السابقة. مما يستحق الذكر أن العلاج القري بالأزوت السائل الذي خضع له المرضى سواءً عقب التقشير الكيميائي في المجموعة الأولى أو كعلاج منفرد في المجموعة الثانية يمكن اعتباره إجراء غير راضٍ بشدة، إذ بلغ زمن التجميد 10 ثوانٍ فقط، وهو رقم لا يزال ينتمي إلى المجال الموصى به والذي يتراوح من 5 إلى 20 ثانية،^{334,335} لكنه أقل بشكل ملحوظ من البروتوكولات المستخدمة في بعض الدراسات والذي يتجاوز 20-30 ثانية بل وحتى 40 ثانية.³²

أجريت دراستنا على 36 مريض، وُزَعوا بالتساوي ضمن مجموعتي الدراسة، لم يكن هنالك فروق هامة إحصائياً بين المجموعتين في الصفات القاعدية المدروسة بفضل التعشية، إلا أن التعليق على قيم هذه المتغيرات المدروسة لدى المشاركين قد يكون مفيداً لأغراض أكاديمية.

بلغ عدد المرضى في الفئة العمرية من 45 إلى 55 سنة كان 4 مرضى، ما يمثل نسبة 11% من إجمالي العينة. أما الفئة العمرية من 56 إلى 65 سنة، فوجد فيها 6 مرضى ما يشكل 17% من العينة. أما الفئة التي ضمت أكبر عدد من المرضى كانت بين 66 و75 سنة، حيث بلغ عددهم 16 مريضاً، ما يعادل 44% من العينة. أما الفئة العمرية من 76 إلى 85 سنة فضمت 10 مرضى بنسبة 28%. يمكن ملاحظة تركيز معظم المرضى في الفئات العمرية الأعلى، وهذه النتائج متوافقة مع الدراسات الوبائية للتقرانات السفعية عالمياً،^{94,95,336} وهو أمر مفسر بكون التقرانات السفعية مرض مرتبط بالتعرض التراكمي للأشعة فوق البنفسجية إلى حد كبير.^{71,97-100,337}

بالنسبة للجنس، فقد كان جميع المشاركين في الدراسة من الذكور، يمكن تفسير ذلك بكون المرض مرتبط بمدى تعرض الشخص لأشعة الشمس خلال حياته، يمكن هنا لطبيعة الحياة والأدوار الاجتماعية التي يلعبها الرجل والمرأة أن تقدم تفسيراً لشيوع إصابة الذكور مقارنة بالإناث. كما أن طبيعة عمل العديد من الرجال خارج المنزل وتعرضهم الكثيف للشمس يجعلهم في خطر متزايد للإصابة بالأشكال الشديدة من المرض، وهذا متوافق مع نتائج الدراسات الوبائية العالمية، والتي أشارت إحداها إلى أن الذكورة عامل خطر للإصابة بأذية سفعية شديدة (<10 تقرانات سفعية) ويحمل خطر أرجية يساوي 7 أضعاف.⁸⁸ إن ارتداء شريحة واسعة من الإناث في مجتمعاتنا للحجاب يقدم وسيلة وقاية فيزيائية من الشمس إضافة لكون الكثير منهن ربات منازل وبذلك هنّ أقلّ تعرضاً للأشعة فوق البنفسجية.

بالنسبة لنمط الجلد، فقد كان النمط II هو الأكثر شيوعاً بنسبة 64% (23 حالة)، يليه النمط III بنسبة 31% (11 حالة)، وأخيراً النمط IV بنسبة 6% فقط (حالتان)، وبذلك كانت الأنماط اللونية الأقل اصطباحاً الأكثر سيطرة في عينتنا، إن هذا يتماشى مع الدراسات العالمية التي تؤكد على أن الجلد الأقل احتواءً على الميلانين أكثر إصابةً بالتقران السفعي،^{80,88} يعود ذلك إلى أن البشرة قليلة الميلانين أكثر عرضة للأذيات المحدثة بالأشعة فوق البنفسجية،³³⁸⁻³⁴⁰ ويعود كون النمط II الأكثر شيوعاً في عينتنا إلى التركيبة الديموغرافية التي ينتمي إليها معظم سكان بلادنا، إذ تعد الأنماط اللونية متوسطة الاصطباح هي الأشيع.

بالنسبة لطبيعة العمل، فقد بينت الدراسة أن حوالي 42% من المرضى يقومون بجزء من عملهم على الأقل في مناطق مكشوفة عرضة لأشعة الشمس، بينما يعمل 58% في بيئات عمل مغطاة، إن هذه النسب تبين أن ما يقارب نصف المصابين بالتقرانات السفعية المتعددة في بلادنا هم من المعرضين لأشعة الشمس خلال ممارستهم لمهنتهم، وُجب التنويه هنا إلى الحاجة لإجراء دراسات تُحصي أعداد العاملين في بيئات عمل غير محمية من الشمس وتبحث مدى توفير أصحاب العمل لمعدات الوقاية ومدى مواظبة العاملين على الالتزام بشروط السلامة في بيئة العمل. إن العلاقة بين التعرض المهني وحدوث التقران السفعي مثبتة في العديد من الدراسات العالمية،^{341,342} فضلاً عن الجزم بزيادة التعرض المهني لسرطانات الجلد اللاميلانينية،^{122,343,344} تمت دراسة المتغير في بحثنا العملي لنفي وجود انحياز أو عدم تجانس بين مجموعتي الدراسة، وبفضل التعشية، كان التوزع طبيعياً دون فروق هامة إحصائياً ما سمح باستكمال الدراسة.

لم تكن السوابق المرضية مختلفة بشكل هام بين مجموعتي الدراسة، كان ارتفاع التوتر الشرياني المرض الأكثر شيوعاً لدى المشاركين، وهو أمر متوقع لكونه أشيع الأمراض التي تصيب المسنين الذين يشكلون بدورهم الشريحة الأوسع من عينتنا، وجاء هذا متوافقاً مع نتائج العديد من الدراسات العالمية،³⁴⁵⁻³⁴⁷ كما أن انتشار الداء السكري النمط الثاني كان بارزاً وهو من أشيع الأمراض لدى المسنين أيضاً، وكانت النسب مقارنة لما هو متوقع في هذه الفئات العمرية المتقدمة ومتماشياً مع الدراسات العالمية التي بحثت في وبائيات هذا المرض.^{348,349} شُهِد ارتفاع شحوم الدم لدى نسبة عالية من مرضى دراستنا، وهو ليس بالغريب كونه كسابقه من عناصر المتلازمة الاستقلابية شائعة الحدوث لديهم، وإن ارتفاع انتشار فرط شحوم الدم في المرضى متقدمي السن أمر مثبت في الأدب الطبي.³⁵⁰ أيضاً، كانت السوابق المرضية المؤتقة في دراستنا مشابهة إلى حد كبير لتلك المؤتقة في دراسة أجريت على مرضى التقرانات السفعية بشكل خاص.⁴⁹

بلغ متوسط مدة الشكاية في عينة الدراسة 12.5 سنة مع انحراف معياري 5.48، وعند تحليل مدة المرض حسب طريقة العلاج تبين أن مدة المرض في مجموعة العلاج التتبعي كانت 13.3 ± 6.68 سنة، وكانت المدة في مجموعة العلاج الفَري المنفرد 11.6 ± 4.08 سنة، دون اختلاف هام بين المجموعتين، وإن هذه المدة الطويلة متوقعة، وذلك بسبب طبيعة المرض المزمن وسيره المديد، من المفيد هنا التنويه إلى أن تقدير متوسط مدة الشكاية كان يعتمد على تقدير المريض، وهو ما يفسر ارتفاع الانحراف المعياري لهذه القراءات.

بالنسبة لقيم مشعر AKASI لدى المشاركين قبل التداخلات، ففي مرضى المجموعة الأولى التي تلقت العلاج التتبعي بلغت قيمة الوسيط لمشعر AKASI قبل العلاج 6.40، وبلغت في المجموعة الثانية التي تلقت العلاج المنفرد بالآزوت السائل 6.30. يعود ارتفاع القيم المسجلة لمشعر AKASI في دراستنا لكون توافر أكثر من خمسة تقارنات سفعية لدى المريض معياراً أساسياً للدخول في الدراسة، وهو ما أدى بالنتيجة إلى استبعاد المرضى ذوي الإصابة الخفيفة من العينة. إن هذه الأرقام تؤيد نجاحنا في انتقاء العينة المستهدفة من الدراسة، وتثبت إصابتهم بتسرطن الحقل، إذ أن الدراسات التي قامت بالربط بين قيم مشعر AKASI والإصابة بسرطانات الجلد غير الميلانينية طرحت أرقام مقارنة، وجدت دراسة أجريت على 210 مريض تم إجراء خزعة لديهم بشك سرطان جلد أن وسيط حرز AKASI بلغ 6.9 بالنسبة للمرضى المُشخصين بسرطان الجلد شائك الخلايا المثبت بالخزعة (26 مريض)، وبلغ 3.3 بالنسبة للمُشخصين بسرطان الجلد قاعدي الخلايا المثبت بالدراسة النسيجية (82 مريض).¹⁴⁶ ولقد حددت دراسة أجريت في 2022 على 90 مريضاً القيمة 5.1 لحرز AKASI كعتبة لتطوير سرطانات الجلد الغير ميلانينية لدى المصابين بالتقارنات السفعية.⁴⁹

وأما فيما يخص نتائج التداخلات السريرية التي تم إجراؤها، فقد أبدى البروتوكولان العلاجان نتائج متفاوتة، كان أبرزها التفاوت في فعالية العلاج، ففي مجموعة العلاج التتبعي، بلغت قيمة الوسيط لحرز AKASI 6.4 قبل العلاج وانخفضت إلى 3 بعد العلاج، وأما في مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل، بلغت 6.3 قبل العلاج

وانخفضت إلى 5.35 بعد العلاج، وعلى الرغم من إثبات كلا العلاجين قدرته على إحداث تحسن في قيم AKASI، إلا أن هذا التحسن كان أكبر في المجموعة التي تلقت العلاج التتابعي، يمكن تفسير ذلك من خلال فهم الآليات التي يؤثر بها TCA على الجلد بشكل عام³⁵¹ حيث تؤكد الدراسات على أن TCA قادر على جعل خلايا الطبقة الشائكة أكثر انتظاماً وتوحداً في الشكل إضافة لمقدرته على تخفيف سماكة الطبقة المتقرنة، ومن المعروف في الأدب الطبي أن الطبقة القرنية تمثل حاجز يخفض الفعالية العلاجية وأن إنقاص سماكتها يزيد التأثيرات المتوقعة للعلاجات المطبقة،³⁵² وكذلك من المفيد النظر إلى الآليات التي يؤثر بها TCA على الجلد المتأذي سفعياً بشكل خاص والتي تثبت قدرته على إعادة قطبية البشرة وإنقاص الشذوذات الخلوية فيها،³⁵³ كل ذلك فضلاً عن تأثيراته الإيجابية على الأدمة والمولدة للإيلاستين فيها.²³⁸ وعلى الشاكلة ذاتها، كان معدل الشفاء أعلى في مجموعة العلاج التتابعي من مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل. وهذه النتيجة التي وصلنا إليها متوافقة مع المراجعة المنهجية²⁶ والدراسات السريرية المقارنة^{27,29,30,41,354} التي أكدت أن بروتوكولات العلاج التشاركية للجراحة القرنية أكثر فعالية من الطرق التي تستخدم الآزوت السائل كمعالجة وحيدة.

بلغ متوسط درجة الألم لدى الخاضعين للتقشير الكيميائي باستخدام 35% TCA 2.86 ± 5.83 بينما بلغ 3.92 ± 1.38 لدى المتلقين لجلسة بالآزوت السائل، يمكن تفسير ذلك بأن البروتوكول الذي تم اعتماده في جلسات الآزوت السائل كان لا يتجاوز 10 ثوان، ومن المعلوم زيادة الألم بزيادة مدة التجميد وهو أمر قد تمت الإشارة إليه مراراً في الأدب الطبي.^{355,356} بينما يعود ارتفاع الألم عقب جلسات التقشير لكون التقشير تم بإجراء TCA بتركيز 35%، وهو الحد الأعلى من التراكيز المستخدمة لإجراء تقشير متوسط العمق.²⁹⁰

حصلت التأثيرات الجانبية عقب كل من جلسات التقشير والتجميد، وهو أمر متوقع جداً ويعتبر من الارتكاسات الطبيعية الناتجة عن المعالجة لكليهما،^{314,357} عقب العلاج القرني كانت هذه التأثيرات عابرة بمجملها ومحتملة بشكل جيد من قبل المرضى، وهو ما تتفق مع الدراسات العالمية التي ناقشت التأثيرات الجانبية عقب تطبيق الآزوت

السائل،⁵³ بينما كانت هذه التأثيرات متوسطة الشدة عقب جلسة التقشير الكيميائي باستخدام TCA بتركيز 35%، وهذا يتماشى مع ما تنص عليه الدراسات العالمية التي تؤكد على زيادة شدة وتواتر التأثيرات الجانبية مع زيادة عمق التقشير، حيث تتدرج من كونها خفيفة في التقشير السطحي إلى ارتكاسات جلدية شديدة عقب التقشير العميق،^{52,357} وهذا يدعم نتائج تجربتنا السريرية بأن التأثيرات الجانبية الناتجة عن التقشير متوسط العمق باستخدام 35% TCA كانت أشد من تلك الحاصلة بعد التجميد بالآزوت السائل بالتقنية الموصوفة. من الناحية النظرية، يمكن تفسير ذلك بكون التقشير المستخدَم يسبب وصول الحمض حتى الأدمة الحليمية وحصول تخريب مباشر للطبقات التي يبلغها بتمسيخ بروتيناتها،³⁵⁸ بينما يسبب العلاج القوي وضع الخلية تحت فترة زمنية مؤقتة من التجميد ما يقود إلى استجابة التهابية حادة وسريعة.³¹⁴

وأما فيما يتعلق بالنتائج الجمالية، فقد شوهدت النتائج الممتازة في 83.33% من مرضى العلاج المنفرد بالآزوت السائل مقارنة بـ 50% فقط من المرضى الخاضعين للعلاج التتابعي. أما النتائج الجيدة ف لوحظت بنسبة 27.78% في مجموعة العلاج التتابعي مقابل 11.11% في مجموعة العلاج المنفرد. حصلت النتائج المتوسطة لدى البعض حيث سجلت في 22.22% من المشاركين في مجموعة العلاج التتابعي مقارنة بنسبة 5.56% في مشاركي مجموعة العلاج المنفرد بالآزوت السائل. من المشجع أنه لم تشاهد نتائج جمالية أدنى من ذلك في أي من المجموعتين. كانت الحُمَامى المطولة أبرز التأثيرات غير المرغوبة جمالياً التي عانها منها الخاضعون للتقشير الكيميائي وكانت السبب وراء اختلاف النتائج الجمالية الإجمالية بين المجموعتين. الحُمَامى المطولة أو المستمرة اختلاط موثق بشكل جيد في الأدب الطبي بعد استخدام مركب TCA،^{290,310,359,360} ولقد أثبتت دراسة سريرية مقارنة حصولها عقب TCA لعلاج الأذية السفعية على الوجه رغم استخدامه بتركيز 15% فقط.³⁶¹ كانت نسبة حدوث الحُمَامى المطولة في دراستنا مقارنة للنسب التي استنتجتها دراسات سريرية أخرى، في عام 2023 أُجريت دراسة على 82 مريض ممن لديهم أذية سفعية شديدة على الوجه تم معالجتهم باستخدام التقشير الكيميائي متوسط العمق، لوحظ فيها أن نسبة حدوث الحُمَامى المطولة لدى المرضى بلغت 12%،⁵⁵ وفي دراسة أخرى أكثر قدماً

لُوحظ أن نسبة حدوث الحمّامى المطولة بلغت 11% عقب التقشير العميق.³¹⁰ رغم أن هذه النسب مقارنة إلى حد ما للنسب التي توصلنا إليها، إلا أن حدوث الاختلاط كان أعلى بقليل في دراستنا، ربما يمكن تفسير ذلك بأن كلتا الدراستين السابقتين كانتا من النمط التراجعي، وهو ما يحمل فرصة لتقوية تشخيص الحالات خفيفة الشدة أو سريعة التراجع على عكس دراستنا التي رصدت حدوث الاختلاط بدقة بفضل تصميمها المستقبلي.

المقارنة

تتميز دراستنا باحتوائها على ذراع مقارن تم فيه علاج الآفات باستخدام الأزوت السائل فقط ما سمح بتقديم معلومات دقيقة حول فعالية إضافة TCA إلى أحد الخيارات الذهبية لتدبير التفرانات السفعية ألا وهي الجراحة القرية.

إن إجراء الدراسة ضمن شروط محددة بوضوح، مع بيان طريقة إجراء التداخل بدقة، يعطي أفضلية لدراستنا على الكثير من الدراسات التي تقتصر للتوصيف الجيد للإجراء ما قد يتسبب بصعوبة كبيرة في ضمان تحقيق نتائج مماثلة عند تكرار التجربة.

ينفرد الخيار العلاجي المطروح في دراستنا عن كثير من الخيارات العلاجية الأخرى بعدم ضرورة التزام المريض بشكل يومي بتطبيق العلاج، ما قد يجعله خياراً مفضلاً للمرضى المسنين الذين قد يصعب عليهم المواظبة طويلة الأمد، أو المرضى غير الراغبين بتطبيق العلاج بشكل يومي لفترة مديدة، كما تتميز بالكلفة المنخفضة وسهولة توفر المواد اللازمة للإجراءات نسبياً، لكن يبقى هذا البروتوكول العلاجي محتوماً بوجود طبيب ذي خبرة كافية لانتخاب المرضى بالشكل الصحيح وتطبيق العلاج بشكل يضمن أقل قدر ممكن من الاختلاطات مع تحقيق مستويات عالية من الفعالية.

من المفيد مقارنة دراستنا بدراسات عالمية قامت أيضاً على علاجات تشاركية، ولا بدّ من مقارنة نتائج دراستنا مع مشاركات اعتمدت الجراحة القرية كجزءٍ منها خصوصاً. من أكثر هذه المشاركات سرعةً بإتمام خطة علاجية المشاركة التي أجراها *Joseph Jorizzo* و *Jonathan Weiss* وزملاؤهما على 144 مريض²⁷، تتميز الدراسة بكونها دراسة مقارنة مضبوطة بشاهد ثنائية التعمية، قام فيها الباحثون بمقارنة فعالية مشاركة 5-FU 0.5% مع الجراحة القرية مقابل مجموعة شاهد أُستبدل فيها مركب 5-FU بحامل موهم، وجدت الدراسة أن المشاركة كانت أكثر فعالية من المعالجة المنفردة. يوضح الجدول أدناه مقارنة بين الدراستين ويبين أهم نقاط الاختلاف.

الجدول رقم 21: مقارنة مع دراسة Joseph Jorizzo, Jonathan Weiss وزملائهما (2004).

نقاط المقارنة	دارستنا 2025	دراسة Joseph Jorizzo Jonathan Weiss وزملائهما 2004
العينة	36 مريض موزعين بالتساوي ممن لديهم مالا يقل عن 5 تقرانات سفعية شملت العينة الذكور فقط	72 مريض بكل ذراع ممن لديهم مالا يقل عن 5 تقرانات سفعية 62 ذكر و 10 إناث فقط
طريقة الإجراء	تم إجراء جلسة TCA متبوعةً بعد شهر بالعلاج القري العلاج القري أجري لثلاث جلسات على الأكثر، دورتين في كل جلسة كل دورة استمرت ل 10 ثوان	تم تطبيق العلاج التشاركي باستخدام 5-FU يوميًا لأسبوع متبوعاً بعد شهر بالعلاج القري العلاج القري طُبّق لجلسة واحدة فقط العلاج القري طُبّق لدورة واحدة فقط استمرت الدورة وسطياً 10 ثوان
النتائج	تم تقييم الاستجابة باستخدام كل من مشعر AKASI ومعدل شفاء المريض. بلغ مقدار التحسن في حرز AKASI 32.8% لدى الخاضعين للعلاج التتابعي مقابل 19.8% لدى الخاضعين للعلاج القري المنفرد (p=0.035). بالنسبة لمعدل شفاء المريض، تفوق العلاج التتابعي (41.7%) على العلاج المنفرد بالأزوت السائل (25.4%) (p=0.034). تم إدراج التأثيرات الجانبية بالتفصيل تم إدراج النتائج الجمالية بالتفصيل	انخفض متوسط عدد الآفات بمقدار 62.4% في مجموعة 5-FU مقارنة ب 28.8% في مجموعة الشاهد. بلغ معدل شفاء المرضى 16.7% في مجموعة المشاركة مقابل 0% في مجموعة الشاهد أُجْمِلَت التأثيرات الجانبية الموضعية برقم 18% عقب 5-FU مقابل 4% عقب الحامل الموهم. لم يتم التطرق إلى النتائج الجمالية

من الجدير بالذكر أن دراسة *Joseph Jorizzo* على الرغم من تحديدها لشرط إصابة المريض بـ 5 آفات على الأقل للدخول في التجربة، إلا أنه لم يتم تحديد شدة المرض فعلياً لدى المشاركين وهو ما تم في دراستنا عبر استخدام مشعر AKASI، ما يعطي تصور أفضل لعبء المرض، ومن المعلوم أنه أمر حاسم لمدى استجابة الآفات للعلاج. عموماً، كانت نتائج الاستجابة للمشاركة الموصوفة في دراستنا أفضل من تلك التي طبقها *Joseph Jorizzo* و *Jonathan Weiss* وزملاؤهما، ويفسر ذلك جزئياً بكون العلاج القوي قد طبق في دراستنا لدورتين في كل جلسة ولثلاث جلسات على الأكثر، بينما في الدراسة المقارنة فقد تم إجراء الجراحة القرية لجلسة واحدة فقط ولدورة وحيدة. قد يعطي تكرار دراسة *Jorizzo* مستقبلاً مع استخدام مشعر AKASI لتقييم شدة المرض القاعدي وتطبيق نظام الجراحة القرية ذاته إجابة قاطعة فيما إذا كان إضافة TCA تحديداً إلى الجراحة القرية أكثر نجاعةً من إشراكها مع 5-FU.

أجرى ⁴¹ Joseph L Jorizzo, Orit Markowitz وزملاؤهما في 2010 دراسة لفعالية مشاركة الجراحة القرية مع الإيميكيمود بتركيز 3.75% مقابل الجراحة القرية متبوعة بحامل موهم. خلصت الدراسة إلى أن المشاركة أضافت فائدة علاجية وكانت ذات تحمل جيد. فيما يلي جدول يوضح نقاط المقارنة بين الدراستين.

الجدول رقم 22: مقارنة مع دراسة *Joseph Jorizzo, Orit Markowitz* وزملاؤهما (2010).

نقاط المقارنة	دارستنا 2025	دراسة Orit و Joseph Jorizzo و Markowitz وزملاؤهما 2010
العينة	36 مريض موزعين بالتساوي ممن لديهم مالا يقل عن 5 تقرانات سفعية	126 مريض في ذراع المشاركة 121 مريض في ذراع الشاهد ممن لديهم مالا يقل عن عشر تقرانات سفعية

تطبيق العلاج بالجراحة القرية أولاً متبوعاً بالإيميكيمود 3.75% أو بالحامل الموهم لم يتم وضع معايير محددة للجراحة القرية وإنما تمت بحسب الممارسة المعتادة في المركز	تم إجراء جلسة TCA متبوعةً بعد شهر بالعلاج القرية العلاج القرية أجري لثلاث جلسات على الأكثر العلاج القرية أجري لدورتين في كل جلسة كل دورة استمرت ل 10 ثوان	طريقة الإجراء
بلغ متوسط الانخفاض الكلي لتعداد آفات التقران السفعي 86.6% مقابل 50% لمجموعة القرية-إيميكيمود ومجموعة القرية-موهم على الترتيب. ($P < 0.0001$) بلغ معدل الشفاء الكلي 30.2% مقابل 3.3% على الترتيب. ($P < 0.0001$) لم يتم التفصيل بالتأثيرات الجانبية لكن ذكر انسحاب مريض واحد من مجموعة الجراحة القرية-إيميكيمود لم يتم التطرق إلى النتائج الجمالية	تم تقييم الاستجابة باستخدام كل من مشعر AKASI ومعدل شفاء المريض. بلغ مقدار التحسن في حرز AKASI 32.8% لدى الخاضعين للعلاج التتابعي مقابل 19.8% لدى الخاضعين للعلاج القرية المنفرد ($p=0.035$). بالنسبة لمعدل شفاء المريض، تفوق العلاج التتابعي (41.7%) على العلاج المنفرد بالأزوت السائل (25.4%) ($p=0.034$). تم إدراج التأثيرات الجانبية بالتفصيل تم إدراج النتائج الجمالية بالتفصيل	النتائج

إن إجراء دراسة 2010 باستخدام جراحة قرية غير مضبوطة المعايير يجعل ترجمة هذه النتائج إلى الممارسة العملية من الصعوبة بمكان، ويجعل الفائدة من إجراء مقارنة بين المماركتين محدودة، إلا أن المعطيات الأولية تشير إلى أن كلتا المماركتين تقدم فعالية علاجية تجعل كل منهما خياراً مطروحاً في التدبير.

إن العلاج الضوئي الحركي من أكثر العلاجات مثبتة الفعالية للتقرانات السفعية،²²⁰ وكذلك فإن الفائدة من مشاركة PDT مع العلاجات الأخرى من أكثر المشاركات مثبتة النتائج في الأدب الطبي بأجود الأدلة،^{200,362} تشمل

هذه المشاركات على سبيل المثال لا الحصر مشاركة PDT مع الديكلوفيناك³⁶³ 5-فلورويوراسيل³⁶⁴ والليزر الكاشط³⁶⁵ والوخز بالإبر الدقيقة³⁶⁶ وحتى المشاركات الثلاثية²⁸ مع الإيميكيمود والجراحة القرية، وكانت الحصيلة النهائية لهذه المشاركات تفوق بروتوكولات المشاركة على أنظمة العلاج المنفرد.

أما فيما يخص مشاركة PDT مع الجراحة القرية تحديداً، فقد نُشر في نهاية عام 2023 دراسة معشاة متعددة المراكز بجهود Qiao S و Tang H وزملائهما³⁶⁷ تم فيها مقارنة فعالية أربعة أنظمة علاجية للتقرانات السفعية، الأول هو مشاركة PDT مع الوخز بالإبر الدقيقة والثاني هو مشاركة PDT مع ليزر ثاني أكسيد الكربون المجزأ والثالث هو مشاركة PDT مع العلاج القرري والرابع هو تطبيق PDT بشكل منفرد، توصل فريق البحث إلى نتيجة مفادها أن المجموعة الثالثة حققت الاستجابة الأفضل.

الجدول رقم 23: مقارنة مع دراسة Qiao S و Tang H وزملائهما (2023).

نقاط المقارنة	دارستنا 2025	دراسة Qiao S, Tang H وزملاؤها 2023
العينة	36 مريض موزعين بالتساوي شملت الدراسة الذكور فقط العلاج تم على آفات الرأس تحديداً	المجموعة الأولى 31 مريض، المجموعة الثانية 30 مريض، المجموعة الثالثة 35 مريض، المجموعة الرابعة 31 مريض، واستمر 22, 28, 22, 25 مريضاً في المجموعات الأربع على الترتيب لنهاية مرحلة المتابعة.
طريقة الإجراء	تم إجراء جلسة TCA متبوعةً بعد شهر بالعلاج القرري أُجري العلاج القرري لثلاث جلسات على الأكثر	تم إثبات التشخيص بالخزعة السريرية تم إجراء PDT بعد تطبيق ALA

في المجموعة الثالثة تم إجراء التبريد لدورتين استمر فيهما التبريد لمدة 5 ثوان	أجريّ العلاج القري لدورتين في كل جلسة كل دورة تستمر 10 ثوان	
تم تقييم الاستجابة سريرياً وبمنظار الجلد وبتقنية RCM بعد 12 أسبوع من التداخل. بلغت الاستجابة السريرية، 93.3%, 90.3%, 74.2%, 97.1% للمجموعات الأربع على الترتيب، (قيمة $P=0.026$). بينما بلغت الاستجابة بتقنية RCM 54.8%, 85.7%, 80.0%, 71.0% على الترتيب ($P=0.030$). وأما الاستجابة بحسب منظار الجلد فقد بلغت 60.0%, 88.6%, 83.3%, 77.4% على الترتيب ($P=0.039$). الخلاصة كانت تحقيق مشاركة PDT مع الجراحة القرّية تفوقاً هاماً على باقي المشاركات، كما كانت الأكثر فعالية في تدبير التقرانات السفعية من الدرجة III باستجابة 90.9%	تم تقييم الاستجابة باستخدام كل من مشعر AKASI ومعدل شفاء المريض. بلغ مقدار التحسن في حرز AKASI 32.8% لدى الخاضعين للعلاج التتابعي مقابل 19.8% لدى الخاضعين للعلاج القري المنفرد ($p=0.035$). بالنسبة لمعدل شفاء المريض، تفوق العلاج التتابعي (41.7%) على العلاج المنفرد بالأزوت السائل (25.4%) ($p=0.034$). تم إدراج التأثيرات الجانبية بالتفصيل تم إدراج النتائج الجمالية بالتفصيل	النتائج

يمكن بالنظر إلى النتائج السابقة استنتاج أن مشاركة ALA-PDT مع العلاج القري أكثر فعالية من مشاركة التقشير

باستخدام TCA مع العلاج القري، وقد تكون أكثر فعالية أيضاً حتى في التقرانات السفعية عالية الدرجة، خاصة

بوجود دراسات أخرى تطرح هذا التوجه مثل دراسة Chen³⁶⁸ وزملائه المنشورة أواخر 2024، ضمت هذه الدراسة

61 مريض توزعوا ضمن مجموعتين، 27 مريض في المجموعة الأولى ALA-PDT مع أزوت سائل، و28 مريض في المجموعة الثانية مجموعة الشاهد والتي تلقت العلاج باستخدام PDT فقط، بينت هذه الدراسة أيضاً أن المشاركة قادرة على تحقيق نتائج استجابة عالية بلغت % 97.4 من الآفات عموماً و % 87.5 بالنسبة لنقرانات الدرجة الثالثة خصوصاً مقارنة ب % 93.4 و % 78.7 على الترتيب عند استخدام العلاج باستخدام PDT بشكل منفرد. وعلى الرغم من هذه النتائج المشجعة، إلا أن تطبيق هذه المشاركات يبقى مشروطاً بتوفر الأجهزة اللازمة لإجراء هذه التقنية فضلاً عن الخبرة اللازمة لتنفيذها.

هناك العديد من المشاركات الأخرى الموصوفة في الأدب الطبي بغياب العلاج القوي إلا أن العديد منها قد يكون أقل فعالية، هذه البروتوكولات قد تكون ذات قيمة في الحالات التي يصعب فيها توفير مادة الأزوت السائل في مركز الرعاية الطبية. أبرز هذه المشاركات مشاركة Calciptriol مع 5-Fluorouracil، حيث أثبتت الدراسات فائدة لهذه المشاركة بشكل جازم،³⁶⁹ ومن المفيد للممارس السريري معرفة أن مراجعة منهجية نُشرت في أيلول 2024 رصدت انخفاضاً هاماً إحصائياً في معدل وقوع SCC في السنة الثالثة من تلقي المرضى لهذه المشاركة،³⁷⁰ رغم أنها عجزت عن كشف ذلك في السنة الأولى والثانية من المراقبة، وخلصت المراجعة إلى التوصية بإجراء المزيد من الدراسات ذات المتابعة طويلة الأمد للتحقق من الأثر الواقي للمشاركة من تطور الخباثة. كما بينت مراجعة تلوية الفائدة لعدد من مشاركات PDT مع العلاجات الموضعية مقارنةً ب PDT منفردة³⁶²، حيث أثبتت فائدة إضافة كل من الإيميكيمود و5-فلورويوراسيل والإينغينول ميبوتات والتازاروتين والكالسيبوتريول إلى PDT، وخلصت إلى أن المشاركة التتابعية لعلاجين موجهين للحقل تدبير ذو قيمة مضافة.

قد لا تكون الأبحاث العلمية التي تدرس فعالية TCA في علاج التقرانات السفعية واسعة الانتشار كما هو الحال لبعض العلاجات الأخرى، إلا أن الأدب الطبي لا يخلو من مجموعة من التجارب السريرية التي قد يكون من المفيد مناقشتها.

في عام 2017، نُشرَ بحثٌ علميٌّ في المجلة البريطانية لطب الجلد، تناول فيه Holzer⁴⁶ وزملاؤه مقارنة لفعالية تطبيق TCA بتركيز 35% مقابل ALA-PDT في علاج التقرانات السفعية المتعددة، كانت الحصلة الرئيسة للدراسة انخفاض التعداد الكلي للتقرانات السفعية بنسبة 31.9% في ذراع TCA بينما بلغ 58% في ذراع ALA-PDT ، وخلصت الدراسة إلى أن ALA-PDT أكثر فعالية في علاج المرضى المصابين بالتقرانات السفعية المتعددة.

الجدول رقم 24: مقارنة مع دراسة Holzer وزملائه (2017).

نقاط المقارنة	دارستنا	دارسة Holzer وزملاؤه 2017
العينة	36 مريض موزعين بالتساوي ممن لديهم 5 آفات تفران سفعي أو أكثر شملت الدراسة الذكور فقط مرضى المجموعتين مستقلين ولا مرضى مشتركين في المجموعتين العلاج تم على آفات الرأس	شملت 28 مريض ممن لديهم مالا يقل خمس آفات 24 ذكر و 4 إناث المرضى مشتركون بين المجموعتين العلاج تم على آفات الرأس
طريقة الإجراء	تم إجراء جلسة TCA متبوعةً بعد شهر بالعلاج القري في المجموعة الخاضعة للتقشير تم تطبيق TCA بتركيز 35% على عدة طبقات حتى ظهور حتى ظهور علامة "الصقيع" بلون أبيض زهري	في المجموعة الأولى تم إجراء PDT بعد تطبيق 20% ALA لأربع ساعات. في المجموعة الخاضعة للتقشير تم تطبيق TCA 35% على عدة طبقات حتى ظهور لون أبيض وردي متجانس

العلاج القري أجري لثلاث جلسات على الأكثر العلاج القري أجري لدورتين في كل جلسة كل دورة استمرت ل 10 ثوان		
تم إزالة القشور والبقايا بعناية من سطح الجلد بعد يومين من التقشير. بلغ معدل الشفاء الكلي أو شبه الشفاء حسب تقييم الطبيب الإجمالي 54.5% عند العلاج باستخدام ALA-PDT مقابل 11.8% عند العلاج باستخدام TCA 35%. بعد شهر من العلاج، حَقَّق استخدام ALA-PDT معدل انخفاض لعدد الآفات عن العدد القاعدي 84.8 ± 23.6 متفوقاً على التقشير الكيميائي باستخدام TCA 35% 67.4 ± 33.0 (P-Value= 0.014)، وظل كذلك في الزيارات بعد 6 أشهر وسنة. بلغ وسيط ومدى العدد الكلي للآفات 1 (0-) 23 في مجموعة ALA-PDT بينما كان 3 (0-33) في مجموعة TCA 35%. حدثت الحُمَامَى والوسوف لدى جميع الخاضعين لجلسة TCA 35%	تم تقييم الاستجابة باستخدام كل من مشعر AKASI ومعدل شفاء المريض. بالنسبة لمعدل شفاء المريض بعد شهر من العلاج، تفوق العلاج التتابعي (41.7%) على العلاج المنفرد بالأزوت السائل (25.4%) (p=0.034). بلغ مقدار التحسن في حرز AKASI 32.8% لدى الخاضعين للعلاج التتابعي مقابل 19.8% لدى الخاضعين للعلاج القري المنفرد (p=0.035). حدثت الحُمَامَى والوسوف لدى جميع الخاضعين لجلسة TCA 35%	النتائج

قبل مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Holzer، نشير إلى أحد النتائج الهامة التي توصلت إليها الدراسة بفضل المتابعة طويلة الأمد والتي تم تقييم النتائج فيها بعد 1 و 3 و 6 و 12 شهراً من تطبيق العلاج، كشفت الدراسة باستخدام منحنيات Kaplan–Meier إلى أن متوسط الزمن اللازم لظهور آفات جديدة هو 6 أشهر من التداخل بالنسبة لمجموعة TCA مقابل 12 شهر لمجموعة PDT، وعلى الرغم من ذلك لم يتم العثور على فرق هام إحصائياً بين المجموعتين في معدل ظهور آفات جديدة في نهاية الدراسة، رجّح المؤلفون أن استخدام PDT قد يؤخر ظهور الآفات أكثر من استخدام TCA دون اختلاف في كمية الآفات الجديدة الظاهرة بين العلاجين لاحقاً.

عند مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Holzer، من الهام الانتباه إلى أن نسبة الشفاء المعروضة بعد شهر إنما هي نسبة شفاء الآفات وليس المريض ككل، وأن نسبة الشفاء الخاصة بالمريض (54.4%) شملت كلاً من الحالات الشافية أو شبه الشافية بعكس دراستنا التي التزمت بتعريف صارم للشفاء وهو خلو المريض من أي آفة تفران سفعي. وعلى ذلك، فإن نسبة شفاء المرضى المُحقّقة بعد شهر في دراستنا توحى بفعالية أكبر للمعالجة التشاركية باستخدام TCA مع الجراحة القرية مقارنةً بتطبيق التقشير باستخدام TCA بشكل منفرد، وهي نتيجة تواكب نتائج الدراسات العالمية التي توصي باستخدام التقشير الكيميائي كعلاج تشاركي في تدبير التقرانات السفعية.^{373-40,371} تشترك كلتا الدراستين بعدة معايير تم بيانها في الجدول أعلاه، إلا أن هنالك ثلاثة نقاط أساسية يجب مراعاتها عند تحليل نتائج دراسة Holzer، أولها أن معايير الاستبعاد في دراسة 2017 شملت المرضى الذين قاموا بتطبيق علاج موضعي في الأسبوعين السابقين فقط للإجراء، وهي فترة قصيرة نسبياً، وقد يكون أثر العلاج الموضعي فعالاً لدى البعض ممن أقحموا في التجربة،³⁷⁴ بعكس دراستنا التي استبعدت جميع المرضى الذين تلقوا علاجاً موضعياً خلال الشهور الثلاثة الماضية، وهو من أهم الأسباب التي زادت صعوبة جمع العينة. ثانياً، لا يمكن إغفال تطبيق Holzer وزملائه لرهيم ليدوكائين 5% مع بريلوكائين 5% قبيل المباشرة بالجلسة، وهو ما قد يُقنّع العلامات السريرية المُعتمد عليها في تقدير عمق التقشير الكيميائي، يكتسب هذا الطرح أهمية إضافية بوجود أدلة تحدّر من الوقوع بالإفراط في العلاج عند استخدام التخدير الموضعي.^{375,376} وأخيراً، فإن 62% من آفات المرضى الخاضعين للعلاج التتابعي في دراستنا

توضعت على الفروة، بينما توضع 32.2% فقط من الآفات على الفروة في دراسة Holzer، وقد يكون لهذا أثر على النتائج، بينت العديد من الدراسات تغييراً في الفعالية العلاجية اعتماداً على موقع الآفة وتم رصد هذا التباين تحديداً عند مقارنة استجابة آفات الجذع والأطراف مع استجابة آفات الوجه والفروة، إلا أن بعض الدراسات أشارت إلى أن التقرانات السفعية المتوضعة على الوجه أفضل استجابة من تلك المتوضعة على الفروة.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ وعلى أية حال، فإن أخذ كل النقاط السابقة بعين الاعتبار إنما يؤدي فقط إلى تضخيم الفعالية المُشاهدة في دراسة Holzer، وهو ما يعزز من موثوقية النتيجة التي توجي بتفوق العلاج التتابعي على العلاج المنفرد باستخدام TCA في تدبير التقرانات السفعية المتعددة.

بالنسبة للألم الآني، فقد تم تقييمه في الدراستين باستخدام سلم (0-10)، بلغ متوسط الألم في مجموعة العلاج التتابعي في دراستنا 5.83 مع انحراف معياري 2.86 بينما بلغ 5.1 في دراسة Holzer مع انحراف معياري 2.6. يمكن تفسير هذه الاختلاف بتطبيق مخدر موضعي (رهم ليدوكائين 5% مع بربيلوكائين 5%) قبل نصف ساعة من الإجراء في دراسة Holzer. وبالطبع، لا يمكن تجاهل كون الألم من أكثر الأعراض تأثراً بالعامل الشخصي. شوهدت الحمامي والوسوف لدى جميع المرضى عقب جلسة التقشير باستخدام 35% TCA في كلتا الدراستين.

شاركت Naomi Lawrence وزملاؤها في بحث مطول استمر لمدة 32 شهر قارنت فيه بين فعالية 5-FU والتقشير الكيميائي في علاج التقرانات السفعية^{241,242}، نُشرت نتائج البحث ضمن ورقتين علميتين، في الورقة الأولى وصف Lawrence و Cox وفريقهم العينة وتم نشر النتائج الأولية التي جُمعت خلال السنة الأولى، سريرياً تبين أن نسبة انخفاض عدد التقرانات السفعية في كلتا المجموعتين كانت شبه متطابقة (75%) في نهاية الشهر الأول ولم يكن هناك فروق هامة إحصائياً بمضي 6 أشهر أو حتى سنة، وتبيّن بالدراسة النسيجية تحسن اللانموجية الخلوية وفرط التقرن وخطله في كلتا المجموعتين، لكن دون تحسن في المران الضيائي أو توسع الشعريات الدموية. بعد

مضي عامين نشر Withelier و Lawrence وزملاؤهم تتمة النتائج، وتوصلوا إلى أنه لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في عدد التقرانات السفعية بين المجموعتين بعد 32 شهر من المتابعة.

الجدول رقم 25: مقارنة مع ورقتي Lawrence, Cox و Withelier, Lawrence.

نقاط المقارنة	دارستنا	دراسة Lawrence و Cox وزملائهم، ودراسة Withelier و Lawrence وزملائهم
العينة	36 مريض موزعين بالتساوي بين المجموعتين مرضى المجموعتين مستقلين ولا مرضى مشتركين بين المجموعتين شملت الدراسة الذكور فقط شملت الأنماط اللونية II, III بشكل رئيسي العلاج تم على آفات الرأس (وجه وفروة)	15 مريض وزعوا على مجموعتين عولج الوجه الأيمن ب 5-FU وعولج الوجه الأيسر بالتقشير، راجع 14 منهم في الزيارة الأولى (بعد شهر) وانخفض الرقم إلى 8 مرضى فقط في الزيارة الأخيرة (بعد 32 شهر). شملت الدراسة الذكور فقط شملت الأنماط اللونية I, II فقط العلاج تم على آفات الوجه فقط
طريقة الإجراء	تم تطبيق كريم تريتينوئين 0.025% مرة واحدة يومياً ولمدة أسبوعين قبل بدء العلاج التتابعي. تم إجراء التقشير الكيميائي لجلسة واحدة بيد الطبيب شملت جلسة التقشير استخدام TCA بتركيز 35% متبوعةً بالجراحة القرية.	تم تطبيق كريم تريتينوئين 0.025% مرتين يومياً ولمدة 3 أسابيع قبل أي تدّاخل. في المجموعة الأولى تم إجراء التقشير الكيميائي لجلسة واحدة بيد الطبيب حيث شمل استخدام محلول جسنر ومركب TCA بتركيز 35% دون علاج تالي.

تلقت المجموعة الثانية 5-FU بتركيز 5% والذي تم تطبيقه بيد المريض مرتين يومياً لمدة 3 أسابيع	العلاج القري أجري لثلاث جلسات على الأكثر العلاج القري أجري لدورتين في كل جلسة كل دورة تستمر 10 ثوان	
تم تقييم المرضى سريرياً عبر عد آفات التقران السفعي في كل زيارة. تم التقييم النسيجي عبر أخذ خزعات بالمنقب بشكل عشوائي من الجلد المتأذي سفعياً. انخفض عدد التقرانات السفعية 75% في كلتا المجموعتين بعد شهر من المعالجة، دون فروق هامة إحصائياً بينهما بعد مضي شهر ($p=0.078$) أو 6 أشهر أو سنة. بلغ معدل الشفاء الكلي بعد شهر من العلاج 21.42% لدى الخاضعين لتدخل جسنر- TCA مقابل 7.14% لدى الخاضعين ل5-FU بينت الدراسة النسيجية سواء في الشهر 1 أو 32 تحسن فرط التقرن وخطل التقرن واللامنوجية الخلوية في البشرة اللاجريبية. لم يتم التطرق للتأثيرات الجانبية والنتائج الجمالية عدا بإشارة عابرة إلى أن عدم الارتياح والتشوه الجمالي الناتج عن العلاج كان أقل في مجموعة التقشير.	تم تقييم الاستجابة باستخدام كل من مشعر AKASI ومعدل شفاء المريض. بلغ مقدار التحسن في حرز AKASI 32.8% لدى الخاضعين للعلاج التتابعي مقابل 19.8% لدى الخاضعين للعلاج القري المنفرد ($p=0.035$). بالنسبة لمعدل الشفاء الكلي بعد شهر من العلاج، حقق العلاج التتابعي معدل 41.7% متفوقاً على العلاج المنفرد بالأزوت السائل 25.4% ($p=0.034$). اعتمدت الدراسة على التقييم السريري الموضوعي تم إدراج التأثيرات الجانبية بالتفصيل تم إدراج النتائج الجمالية بالتفصيل	النتائج

تكشف مقارنة الدراسة السابقة مع دراستنا أننا استطعنا تحقيق نسب شفاء كلي أعلى 41.7% مقابل 21.42%، يعود

ذلك إلى أن دراستنا طبقت التقشير الكيميائي كجزء من معالجة تشاركية مقابل العلاج المنفرد المستخدم في دراسة

Naomi Lawrence ما أدى إلى حصىة أفضل، وهو ما يتفق مع الدراسات العالمية كما بينا مسبقاً.^{40,371} إن أهم ما يجب الوقوف عليه هو إشارة الورقة الثانية إلى حدوث زيادة في عدد التقرانات السفعية لدى المرضى عقب مضي السنة مع استمرار ذلك حتى نهاية المتابعة في كلتا المجموعتين، وهو ما يتفق مع نتائج دراسة Holzer 2017 والتي قمنا أعلاه بمناقشتها.

عند المرور على الأدب الطبي لعلاجات التقرانات السفعية، قد تولد نتائج الدراسة التي قام بها N. Krawtchenko وزملاؤه³² عام 2007 حيرة في نفس القارئ، خصوصاً أنها دراسة مقارنة معشاة للجراحة القرية و 5-FU و IMIQ على كل من المستوى السريري والنسجي، عرض الباحثون نتائج مفادها أن 68% (25/17) من المرضى الذين عولجوا بالجراحة البردية، و 96% (24/23) من المرضى الذين عولجوا بالفلورويوراسيل (5-FU)، و 85% (26/22) من المرضى الذين عولجوا بالإيميكيمود حققوا شفاءً سريرياً أولياً، وعند إعادة التقييم بعد سنة، تبين أن معدل الحفاظ على شفاء المرضى بدون حدوث نكس كان 41% و 57% و 86% على الترتيب. يمكن التعليق على دراسة N. Krawtchenko وفهم نتائجها بشكل أفضل عند الانتباه لما يلي، الدراسة قد استخدمت IMIQ بتركيز 5% وليس 3.75% وبتواتر ثلاث مرات أسبوعياً لمدة 8 ساعات طيلة شهر كامل مع إمكانية إعادة الشوط العلاجي ذاته بعد شهر من الإيقاف بحال تواجد أي آفة تفران سفعي في الساحة المستهدفة، بينما تم استخدام 5-FU بتركيز 5% مرتين يومياً ولمدة شهر - دون تكراره خلافاً لبروتوكول IMIQ - ، وأما بالنسبة للجراحة القرية التي أبدت فعالية أكبر منها في دراستنا، فقد كان يُطبق بروتوكول العلاج بالتجميد لمدة 20-40 ثانية مع إمكانية تكراره خلال أسبوعين مقارنة بفترة تجميد 10 ثوانٍ فقط في دراستنا، وهو ما يفسر الاستجابة الأعلى في دراسة Krawtchenko. مما يجدر الإشارة إليه أن الدراسة صرحت عن كون اثنين من مؤلفي البحث على علاقة مع شركة Meda Pharma التي تقوم ببيع مركب IMIQ تحت الاسم التجاري المستخدم في الدراسة.

محلياً، تم تناول التقرانات السفعية كموضوع بحثي من قبل العديد من الأطباء في قسم الأمراض الجلدية والزهرية التابع لجامعة دمشق، أتمت د. روان الغضبان³⁷⁷ بإشراف د. لينه الحاج إبراهيم وأستاذة القسم في عام 2020 دراسة لمقارنة تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 35% مقابل تركيز 20% في علاج التقران السفعي، تبين فيها أن الاستجابة كانت جيدة في 45% مقابل 25%، وجزئية في 35% مقابل 20%، وضعيفة في 20% مقابل 55% لدى الخاضعين للعلاج باستخدام TCA تركيز 35% وتركيز 20% على الترتيب. وكانت خلاصة الدراسة أن TCA تركيز 35% أكثر فعالية بغرض علاج التقرانات السفعية عند المرضى ممن لديهم آفات تتجاوز 5 بتعدادها، وهي من التوصيات التي تم أخذها بعين الاعتبار عند التخطيط للبحث الذي أجريناه. إن الاختلاف الأبرز في النتائج التي توصلت إليها د. الغضبان مقارنة بدراستنا كانت على صعيد الألم أثناء التداخل والنتائج الجمالية، إذ بلغ وسطي الألم خلال جلسة التقشير 2.55 ± 0.89 باستخدام TCA تركيز 35% و 3.65 ± 1.73 خلال استخدام التركيز 20%، تم عزو هذه النتيجة إلى العامل الشخصي في تقدير الألم، أما في دراستنا بلغ متوسط الألم 5.83 ± 2.86 أثناء جلسة التقشير الكيميائي باستخدام TCA تركيز 35%، وهذا أكثر تماشياً مع دراسات عالمية أخرى.⁴⁶ أشارت دراسة د. غضبان إلى أن الحُمَامَى المطولة حصلت في 20 مريض من أصل 20 مريض شاركوا في المجموعة التي خضعت لتقشير TCA بتركيز 20% (17 منها خفيفة و 3 متوسطة) مقابل حصولها في 20 مريض من أصل 20 في المجموعة التي خضعت لتقشير TCA بتركيز 35% (5 منها خفيفة و 15 متوسطة)، أما دراستنا فقدرت نسبة حدوث اختلاط الحُمَامَى المطولة ب 10.10% للحالات الخفيفة و 11.10% للحالات متوسطة الشدة و 5.10% للحالات الشديدة، وعلى الرغم من قلة الدراسات التي تشير إلى نسب حصول الاختلاط بدقة، إلا أن ما جاءت به دراستنا أقرب إلى تقادير الدراسات العالمية. (انظر المناقشة: النتائج الجمالية) قدرت د. غضبان نسبة حدوث الضمور بعد الإجراء بمقدار 95% للدرجات الخفيفة منه و 5% للدرجات الشديدة منه بعد كل من التركيزين (35% و 20%) بينما لم يحصل الضمور في أي آفة تم علاجها في دراستنا.

في عام 2023، أنجز د. سامي خوري³⁷⁸ دراسة علمية بعنوان "دراسة فعالية هلام الأدبالين 0.3% في علاج التقران السفعي" بإشراف أ.م.د. كندة الشوا، أشرك فيها 26 مريضاً لديهم إجمالي 78 آفة. تم تقييم المرضى في ثلاث زيارات، حيث أجريت الزيارة الثانية بعد شهر والزيارة الثالثة بعد 3 أشهر من بدء العلاج. كان متوسط الأعمار 66 سنة- مقارباً لدراستنا، وكذلك توزع الأنماط اللونية، مع العلم بتواجد 6 مشاركات في دراسته، إلا أن الاختلاف الأهم بين الدراستين يبقى في كون 57.7% من المشاركين ممن لديهم أقل من 4 آفات وهو ما قد يجعل استجابة هؤلاء للعلاج أفضل كون المرض لديهم أقل شدة. بين د. خوري أن المتوسط الحسابي لقطر الآفات قبل تطبيق الأدبالين والبالغ 1.033 مع انحراف معياري 0.46 حقق تحسناً هاماً إحصائياً في الزيارة الثالثة (بعد 3 شهور من بدء العلاج) حيث بلغ 0.823 سم مع انحراف معياري 0.493 بينما لم يكن التحسن هاماً إحصائياً بعد شهر، كما درس د. خوري نسبة حدوث شفاء الآفات، وبين أنه لم تُشفى أي آفة بعد شهر من العلاج وحدث شفاء قليل قدره 9% فقط بعد ثلاثة شهور من تطبيق الأدبالين. إن مقارنة مخرجات هذه الدراسة مع مخرجات دراستنا تبدي نتائج منطقية، إذ أن الأدبالين رغم ذكر فائدة ما منه في الأدب الطبي في علاج التقرانات السفعية إلا أن هذه نسب الاستجابة غير مرتفعة وهو متفق مع الدراسات العالمية، وكذلك فإن نتائج دراستنا تتماشى نسب الاستجابة الأفضل المبيّنة في الأدب الطبي سواءً بعد تطبيق العلاج بالتبريد²² أو بالتقشير⁴⁰ أو باستخدام العلاجات التشاركية²⁶ وهو ما يوافق الحدس والخبرة السريرية. أشار د. خوري أن 57.7% من المرضى عانى من جفاف و 53.8% من وسوف و 42.3% من حرقه أو وخز و 53.8% من حُمى دون تبيان شدتها إلا أن عدم ذكر د. خوري لانسحاب أي من المرضى من الدراسة يشير إلى أنها كانت جيدة التحمل أو خفيفة الدرجة.

قامت د. فاطمة جورية³⁷⁹ في عام 2016 بإتمام دراسة سريرية بعنوان: "فعالية العلاج الموضعي للتقران السفعي بديكلوفيناك الصوديوم 3%" تحت إشراف أ.م.د. نضال حمادي في قسم الأمراض الجلدية والزهرية-جامعة دمشق، شملت العينة 60 مريضاً، 33 منهم ذكوراً و 27 إناثاً، وكان 60% من المرضى من نمط الجلد I و 10% من

النمط II و30% من النمط III، كان متوسط الأعمار متقارباً في الدراستين وبلغ حوالي 63.23 سنة في دراسة د. جورية.

استمر تطبيق هلام ديكلوفيناك الصوديوم لمدة 12 أسبوع (نهاية العلاج) تلاه متابعة للمرضى لمدة 8 أسابيع (مراقبة). انتهت الدراسة إلى أن مشعر تغير عدد الآفات أبدى تحسناً مقداره 22.8% فقط بعد انقضاء الاثني عشر أسبوعاً من تطبيق الهلام دون حصول أي حالة شفاء عند إكمال الشوط العلاجي أو خلال فترة المتابعة. وبذلك فإن العلاج التشاركي الموصوف في دراستنا أبدى تفوقاً واضحاً على العلاج الأحادي باستخدام ديكلوفيناك الصوديوم، كما أن الجراحة القرنية المعزولة في دراستنا أبدت تفوقاً على استخدام الديكلوفيناك بشكل منفرد في دراسة د. جورية، وهذا يتماشى مع عدد من الدراسات التي بينت ضعف فعالية هلام الديكلوفيناك نسبةً لبقية الخيارات العلاجية ومقدرته الأقل على إحداث الشفاء،^{39,216,217,220,334} ولذلك فإن بعض الدلائل الإرشادية الحديثة تضع قيوداً على استخدام ديكلوفيناك الصوديوم في تدبير التقرانات السفعية وتفضل استخدامه كجزء من علاجات تشاركية لتعزيز الفعالية،¹²⁰ وعليه، تكون النتائج التي جاءت بها من دراستنا متوافقة مع الراجح في الأدب الطبي والتوصيات العالمية.

الاستنتاج

إن مشاركة النقشير الكيميائي باستخدام TCA مع الجراحة القرية باستخدام الآزوت السائل تحمل نتائج أكثر فعالية من العلاج المنفرد بالأزوت السائل في تدبير المرضى المصابين بالقرنات السفعية على أرضية تسرطن الحقل الجلدي، مع الأخذ بعين الاعتبار الزيادة المحتملة في التأثيرات الجانبية والنتائج غير المرغوبة جمالياً عند إضافة النقشير الكيميائي إلى الجراحة القرية في خطة العلاج.

التوصيات

- بناءً على ما توصلت إليه دراستنا، يمكن أن نوصي باستخدام المعالجة التتابعية للنقشير الكيميائي والجراحة القرية كخيار علاجي في تدبير المرضى المصابين بالقرنات السفعية على أرضية تسرطن الحقل، ونوصي بأن تأخذ التجارب السريرية مستقبلاً المقترحات التالية بعين الاعتبار:
- إجراء دراسة سريرية متعددة المراكز وبحجم عينة أكبر لرفع جودة الأدلة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.
 - إجراء دراسة سريرية تشمل المرضى الإناث ضمن العينة لكشف النتائج لديهم وإجراء المقارنة بين الجنسين.
 - إجراء دراسات سريرية طويلة الأمد بغرض تحري النكس عقب المعالجة التتابعية الموصوفة.
 - إجراء البحث على المرضى ذوي الجلد نمط أربعة أو أكثر حسب Fitzpatrick لمعرفة النتائج لدى المرضى ذوي البشرة الداكنة.
 - إجراء البحث على المرضى مثبطي المناعة لتحديد النتائج في فئة هذه المجموعة الخاصة.
 - إقحام ثلاثي كلور حمض الأسيتيك في علاجات مزدوجة أخرى مثل العلاج الضوئي الديناميكي (PDT) أو العلاج بمركب الفلورويوراسيل (5-FU)، ما قد يقدم معدلات شفاء مرتفعة حتى في حالات تسرطن الحقل الشديدة.

الملخص

أشارت العديد من الدراسات إلى الحاجة لإجراء المزيد من الدراسات السريرية فيما يخص علاج التقرانات السفعية حال وجود ظاهرة تسرطن الحقل، يهدف بحثنا إلى كشف فعالية وأمان إضافة النقشير الكيميائي إلى المعالجة القرية في تدبير التقرانات السفعية على أرضية تسرطن حقل، فضلاً عن دراسة النتائج التجميلية لهذه المشاركة، عبر مقارنة ذلك مع العلاج القرى المنفرد.

في مجموعة الجراحة القرية، تم التجميد باستخدام الآزوت السائل بتقنية الرش المفتوح، وذلك لدورتين كل منهما 10 ثوانٍ منفصلتين بثلاثين ثانية على الأقل أو حتى تمام زوال التجمد.

في مجموعة العلاج التتابعي تم إجراء جلسة النقشير باستخدام TCA بتركيز 35% حتى ظهور علامة الصقيع بلون أبيض مزهر بشكل متجانس، وبعد شهر في حال عدم الشفاء، تم البدء بالجراحة القرية بالطريقة السابقة. تم تقييم التأثيرات الجانبية وفعالية العلاج والنتائج التجميلية بعد 3 أيام وشهر وثلاثة أشهر على الترتيب.

توزعت عينة الدراسة (36 مريض) بالتساوي بين المجموعتين، كان تحسن مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية لمجموعة العلاج التتابعي (الوسيط=2.1، المدى الربيعي=2) أفضل منه في مجموعة العلاج القرى المنفرد (الوسيط=1.25، المدى الربيعي=0.775) (قيمة المعنوية=0.035)، كما كان معدل شفاء المريض أفضل (الوسيط=41.7، المدى الربيعي=45) مقابل (الوسيط=25.4، المدى الربيعي=41.035) على الترتيب (قيمة المعنوية=0.034).

كان الألم خلال الجلسة أعلى عقب جلسة النقشير الكيميائي (5.83 ± 2.86) من جلسة العلاج القرى (3.92 ± 1.38) (قيمة المعنوية=0.047). سجلت الحالات الشديدة من الآثار الجانبية الباكرا فقط بعد النقشير الكيميائي، وحصلت الحمamy المطولة وتوسع الشعريات فقط في مجموعة العلاج التتابعي، وكانت النتائج الجمالية الإجمالية أفضل في مجموعة العلاج المنفرد (قيمة المعنوية=0.036).

إن إضافة النقشير الكيميائي باستخدام 35% TCA إلى الجراحة القرية بالرش المفتوح للأزوت السائل يحمل نتائج أكثر فعالية من العلاج المنفرد بالأزوت السائل، مع الأخذ بعين الاعتبار الارتفاع الطفيف لحصول التأثيرات الجانبية والنتائج التجميلية غير المرغوبة.

الكلمات المفتاحية: التقرانات السفعية، تسرطن الحقل، النقشير الكيميائي، المعالجة القرية، المعالجة التشاركية،

الآثار الجانبية، النتائج الجمالية

1. Yaldiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16465. doi:10.1097/MD.00000000000016465
2. Ferrándiz C, Plazas MJ, Sabaté M, Palomino R. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Spain. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016;107(8):674-680. doi:10.1016/j.ad.2016.05.016
3. Li Y, Wang J, Xiao W, Liu J, Zha X. Risk Factors for Actinic Keratoses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Dermatol*. 2022;67(1):92. doi:10.4103/ijd.ijd_859_21
4. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The Relationship Between Occupational Sun Exposure and Non-Melanoma Skin Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. Published online October 26, 2012. doi:10.3238/arztebl.2012.0715
5. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):455-464. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb08544.x
6. Willenbrink
t al. Incidence of Actinic Keratosis and Risk of Skin Cancer in Subjects TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):709-717. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.126
7. Lee J, Kim Y, Han K, e with Actinic Keratosis: A Population-based Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(3):382-383. doi:10.2340/00015555-2854
8. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, et al. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16INK4a tumor suppressor. *Cancer Lett*. 2002;176(2):205-214. doi:10.1016/S0304-3835(01)00757-1
9. Campione E, Ventura A, Diluvio L, et al. Current developments in pharmacotherapy for actinic keratosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(15):1693-1704. doi:10.1080/14656566.2018.1523896

10. Rosso JD, Armstrong A, Berman B, et al. Advances and Considerations in the Management of Actinic Keratosis: An Expert Consensus Panel Report. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(8):888-893. doi:10.36849/JDD.6078
11. Berman B, Amini S, Valins W, Block S. Pharmacotherapy of actinic keratosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):3015-3031. doi:10.1517/14656560903382622
12. Berman B, Amini S. Pharmacotherapy of actinic keratosis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(13):1847-1871. doi:10.1517/14656566.2012.716039
13. Jacobs RJ, Phillips G. Basal cell carcinoma mistaken for actinic keratosis. *Clin Exp Optom*. 2006;89(3):171-175. doi:10.1111/j.1444-0938.2006.00032.x
14. Sambandan PG, Goldman GD. Infiltrative Basal Cell Carcinomas Presenting as Actinic Keratosis: Implications for Clinical Practice: INFILTRATIVE BCC PRESENTING AS ACTINIC KERATOSIS. *Dermatol Surg*. 2007;34(1):9-14. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.34001.x
15. Smith LJ, Husain EA. Colonisation of Basal Cell Carcinoma and Actinic Keratosis by Malignant Melanoma In Situ in a Patient with Xeroderma Pigmentosum Variant. *Clin Pract*. 2012;2(2):e47. doi:10.4081/cp.2012.e47
16. Schmeusser B. Inter- and Intra-Physician Variation in Quantifying Actinic Keratosis Skin Photodamage. *J Clin Investig Dermatol*. 2020;8(2):1-4. doi:10.13188/2373-1044.1000065
17. Sciamarrelli N, Rosset F, Boskovic S, et al. Simultaneous Skin Rejuvenation in Patients Undergoing Medical Treatment for Actinic Keratosis and Non-Melanoma Skin Cancer: A Case Series Analysis. *Cosmetics*. 2023;11(1):3. doi:10.3390/cosmetics11010003
18. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(4):544-563. doi:10.1111/jdv.14652
19. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(S2):8-11. doi:10.1111/jdv.14092
20. Patel P, Wang J, Bitterman D, Mineroff J, Austin E, Jagdeo J. Systematic review of randomized controlled trials of topicals for actinic keratosis field therapy. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(4):108. doi:10.1007/s00403-024-02839-y
21. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, et al. Effectiveness and tolerability of treatment for isolated actinic keratoses: A retrospective comparison between cryotherapy, CO₂

- laser and 5-fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10%. *Dermatol Ther.* 2021;34(2). doi:10.1111/dth.14846
22. Arisi M, Guasco Pisani E, Calzavara-Pinton P, Zane C. Cryotherapy for Actinic Keratosis: Basic Principles and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;Volume 15:357-365. doi:10.2147/CCID.S267190
 23. Ianhez M, Miot HA, Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: A longitudinal assessment. *Cryobiology.* 2014;69(1):140-143. doi:10.1016/j.cryobiol.2014.06.006
 24. Szeimies RM, Karrera S, Radakovic-Fijanb S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):258-262. doi:10.1067/mjd.2002.119649
 25. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study: Topical MAL-PDT therapy for actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1029-1036. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07470.x
 26. Heppt MV, Steeb T, Ruzicka T, Berking C. Cryosurgery combined with topical interventions for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):740-748. doi:10.1111/bjd.17435
 27. Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol C, Levy SF. Effect of a 1-Week Treatment With 0.5% Topical Fluorouracil on Occurrence of Actinic Keratosis After Cryosurgery: A Randomized, Vehicle-Controlled Clinical Trial. *Arch Dermatol.* 2004;140(7). doi:10.1001/archderm.140.7.813
 28. Salman S, Sarsik SM, El-Qushayri AE, Sakr S, Ghozy S, Salem ML. Safety and efficacy of the combination of cryotherapy and photodynamic modalities with imiquimod in patients with actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Dermatol Venereol.* 2023;158(1). doi:10.23736/S2784-8671.22.07461-8
 29. Berman B, Goldenberg G, Hanke CW, et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel 3 weeks after cryosurgery of actinic keratosis: 11-week results. *J Drugs Dermatol JDD.* 2014;13(2):154-160.
 30. Hashim PW, Nia JK, Singer S, Goldenberg G. An Investigator-initiated Study to Assess the Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate 0.05% Gel When Used After Cryosurgery in the Treatment of Hypertrophic Actinic Keratosis on Dorsal Hands. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2016;9(7):16-22.

31. Facultad de Medicina, Universidad Alfonso X, Madrid, Spain., P C, W E, et al. Efficacy of 0.5% 5-Fluorouracil Cream and Absence of Undesirable Secondary Effects in the Treatment of Grade III Actinic Keratoses in the Presence of 5% Dobesilate. *Int J Cancer Stud Res*. Published online November 5, 2015:1-3. doi:10.19070/2167-9118-SI03001
32. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up: IMQ vs. 5-FU vs. CRYO in AK. *Br J Dermatol*. 2007;157:34-40. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08271.x
33. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Skin Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online December 12, 2012. doi:10.1002/14651858.CD004415.pub2
34. Bhatia N, Lain E, Jarell A, et al. Safety and tolerability of tirbanibulin ointment 1% treatment on 100 cm² of the face or scalp in patients with actinic keratosis: A phase 3 study. *JAAD Int*. 2024;17:6-14. doi:10.1016/j.jdin.2024.07.001
35. Dao DPD, Sahni VN, Sahni DR, Balogh EA, Grada A, Feldman SR. 1% Tirbanibulin Ointment for the Treatment of Actinic Keratoses. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):494-500. doi:10.1177/10600280211031329
36. Morton CA, Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):647-656. doi:10.1007/s40257-018-0360-y
37. Stritt A, Merk HF, Braathen LR, Von Felbert V. Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis[†]. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):388-398. doi:10.1111/j.1751-1097.2007.00276.x
38. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):825-836. doi:10.1111/bjd.12158
39. Gollnick H, Dirschka T, Ostendorf R, Kerl H, Kunstfeld R. Long-term clinical outcomes of imiquimod 5% cream vs. diclofenac 3% gel for actinic keratosis on the face or scalp: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):82-89. doi:10.1111/jdv.15868
40. Steeb T, Koch EAT, Wessely A, et al. Chemical peelings for the treatment of actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):641-649. doi:10.1111/jdv.16844

41. Jorizzo JL, Markowitz O, Lebwohl MG, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol JDD*. 2010;9(9):1101-1108.
42. Velter C. Épidémiologie des kératoses actiniques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2019;146:IIS3-IIS9. doi:10.1016/S0151-9638(19)30199-1
43. Khanna R, Bakshi A, Amir Y, Goldenberg G. Patient satisfaction and reported outcomes on the management of actinic keratosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;Volume 10:179-184. doi:10.2147/CCID.S121323
44. Stockfleth E, Peris K, Guillen C, et al. Physician perceptions and experience of current treatment in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):298-306. doi:10.1111/jdv.12530
45. Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate: Tolerance of imiquimod vs. PDT for actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):429-433. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10098.x
46. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1155-1161. doi:10.1111/bjd.15272
47. S. Sitohang IB, Legiawati L, Suseno LS, Safira FD. Trichloroacetic Acid Peeling for Treating Photoaging: A Systematic Review. Stucker M, ed. *Dermatol Res Pract*. 2021;2021:1-6. doi:10.1155/2021/3085670
48. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, et al. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1295-1302. doi:10.1111/jdv.14267
49. Acar A, Karaarslan I. Comparison of Actinic Keratosis and Severity Index with Physician Global Assessment and Total Lesion Count and the Ability to Predict Skin Cancer. *Dermatol Pract Concept*. Published online February 2, 2022:e2022031. doi:10.5826/dpc.1201a31
50. Pellacani G, Gupta G, Micali G, et al. Actinic Keratosis Area Severity Index (AKASI): reproducibility study and comparison with total lesion count. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):763-764. doi:10.1111/bjd.16559

51. Stockfleth E, Bégeault N, Delarue A. The Overall Number of Actinic Keratosis Lesions Is Not Predictable by the Number of Visible Lesions: Consequences for Field-Directed Therapies. *Curr Ther Res.* 2022;96:100661. doi:10.1016/j.curtheres.2021.100661
52. Nikalji N, Godse K, Sakhiya J, Patil S, Nadkarni N. Complications of medium depth and deep chemical peels. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2012;5(4):254. doi:10.4103/0974-2077.104913
53. Zouboulis CC. Kryochirurgie in der Dermatologie. *Hautarzt.* 2015;66(11):834-848. doi:10.1007/s00105-015-3703-0
54. Fanous N, Zari S. Universal Trichloroacetic Acid Peel Technique for Light and Dark Skin. *JAMA Facial Plast Surg.* 2017;19(3):212-219. doi:10.1001/jamafacial.2016.1666
55. Leow LJ, Zubrzycki N. Facial psoriasis in the etiology of prolonged erythema following medium-depth chemical peels for severe photodamage. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(5):1554-1559. doi:10.1111/jocd.15620
56. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma: Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):9-22. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.07121.x
57. Freudenthal W. Verruca senilis und Keratoma senile. *Arch Für Dermatol Syph.* 1926;152(2):505-528. doi:10.1007/BF01828395
58. Pinkus H. Keratosis Senilis: A Biologic Concept of its Pathogenesis and Diagnosis Based on the Study of Normal Epidermis and 1730 Seborrheic and Senile Keratoses. *Am J Clin Pathol.* 1958;29(3):193-207. doi:10.1093/ajcp/29.3.193
59. Atarzadeh F, Heydari M, Sanaye MR, Amin G. Avicenna—A Pioneer in Dermatology. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1257. doi:10.1001/jamadermatol.2016.0026
60. Walton S, Zaidi Z, Hussain I, Wahid Z. The History of Dermatology. In: *A Manual of Dermatology.* Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2015:1-1. doi:10.5005/jp/books/12564_2
61. Kardeh S, Kardeh B. Avicenna's Concepts on Cancer Metastasis from the 11th Century. *Galen Med J.* 2019;8:e1292. doi:10.31661/gmj.v8i0.1292
62. Tsoucalas G, Karamanou M, Laios K, Androutsos G. Rhazes' (864-925) views on cancer and the introduction of chemotherapy. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2019;24(2):868-871.

63. Zarrintan S, Aslanabadi S, Rikhtegar R. Early contributions of Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya Razi (865–925) to evidence-based medicine. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):604-605. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.229
64. Shoja MM, Rashidi MR, Tubbs RS, Etemadi J, Abbasnejad F, Agutter PS. Legacy of Avicenna and evidence-based medicine. *Int J Cardiol.* 2011;150(3):243-246. doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.019
65. Amr SS, Tbakhi A. Abu Al Qasim Al Zahrawi (Albucasis): Pioneer of Modern Surgery. *Ann Saudi Med.* 2007;27(3):220-221. doi:10.5144/0256-4947.2007.220
66. Fazil M, Nikhat S. Cauterization in the Work of Ibn Al Qaf Masihi (1233-1286 Ad)- Medical Heritage of 13th Century. *Tradit Integr Med.* Published online October 28, 2019. doi:10.18502/tim.v4i2.1676
67. Al-Ghazal SK. Al-Zahrawi (Albucasis) – A Father of Operative Plastic Surgery in Europe. *BIMA.* 2020;5(2):34-39.
68. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963-968. doi:10.1002/1097-0142(195309)6:5%3C963::AID-CNCR2820060515%3E3.0.CO;2-Q
69. Ana Belén Valero Martillo, María De Lourdes Sánchez Tuapante, Ronald Bolívar Farías Requielme, Bryam Esteban Coello García. ACTINIC KERATOSIS, SCOPING REVIEW. *EPRA Int J Multidiscip Res IJMR.* Published online January 23, 2025:1036-1040. doi:10.36713/epra19917
70. De Oliveira ECV, Da Motta VRV, Pantoja PC, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400-407. doi:10.1111/ijd.14147
71. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update: Pathology and pathobiology of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157:18-20. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08267.x
72. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther.* 2014;4(1):11-31. doi:10.1007/s13555-014-0049-y
73. National Cancer Institute. Actinic (Solar) Keratosis. In: *Definitions.* Qeios; 2020. doi:10.32388/8LORLI
74. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Looking to the future. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):e43-e44. doi:10.1016/j.jaad.2021.02.077

75. Shugar AL, Konger RL, Rohan CA, Travers JB, Kim YL. Mapping cutaneous field carcinogenesis of nonmelanoma skin cancer using mesoscopic imaging of pro-inflammation cues. *Exp Dermatol*. 2024;33(4):e15076. doi:10.1111/exd.15076
76. Camillo L, Zavattaro E, Veronese F, Gironi LC, Cremona O, Savoia P. Ex Vivo Analysis of Cell Differentiation, Oxidative Stress, Inflammation, and DNA Damage on Cutaneous Field Cancerization. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5775. doi:10.3390/ijms25115775
77. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguin N, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1063-1066. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04432.x
78. Gilchrist BA. Actinic Keratoses: Reconciling the Biology of Field Cancerization with Treatment Paradigms. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):727-731. doi:10.1016/j.jid.2020.09.002
79. Malvehy J, Stratigos AJ, Bagot M, Stockfleth E, Ezzedine K, Delarue A. Actinic keratosis: Current challenges and unanswered questions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(S5):3-11. doi:10.1111/jdv.19559
80. George CD, Tokez S, Hollestein L, et al. Longitudinal Assessment of the Prevalence of Actinic Keratosis and Extensive Risk Factor Evaluation: An Update from the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2023;143(11):2193-2203.e12. doi:10.1016/j.jid.2023.02.042
81. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425-434. doi:10.1590/S0365-05962012000300012
82. Green AC. Epidemiology of Actinic Keratoses. In: Soyer HP, Prow TW, Jemec GBE, eds. *Current Problems in Dermatology*. Vol 46. S. Karger AG; 2015:1-7. doi:10.1159/000366525
83. Basyouni R, Alshamrani H, Al-Faqih S, Alnajjar S, Alghamdi F. Awareness, knowledge, and attitude toward nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis among the general population of western Saudi Arabia. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(1):374. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_874_19
84. Fekri M, Dehesh P, Tahmasbi Arashlow F, Layegh H, Zaresharifi S, Nejadghaderi SA. Epidemiology and socioeconomic factors of nonmelanoma skin cancer in the Middle East and North Africa 1990 to 2021. *Sci Rep*. 2025;15(1):17904. doi:10.1038/s41598-025-99434-6

85. Bilgili ME, Yildiz H, Sarici G. Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. *J Dermatol Case Rep.* 2013;7(4):108-112. doi:10.3315/jdc.2013.1156
86. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1154-1159. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03541.x
87. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74(8):1302-1307. doi:10.1038/bjc.1996.534
88. Flohil SC, Van Der Leest RJT, Dowlatshahi EA, Hofman A, De Vries E, Nijsten T. Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1971-1978. doi:10.1038/jid.2013.134
89. Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1415-1421. doi:10.1111/bjd.13132
90. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):490-500. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.048
91. Frost, Green, Williams. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia): DETERMINANTS OF SOLAR KERATOSES. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):1033-1039. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02560.x
92. Marks R. Epidemiology non-melanoma skin cancer and solar keratoses in Australia: A tale of self immolation in Elysian fields. *Australas J Dermatol.* 1997;38(S1). doi:10.1111/j.1440-0960.1997.tb01004.x
93. Song D, Li Y, Chang L, et al. Prevalence of head and face actinic keratosis among older community residents aged ≥ 60 years in Shanghai: a cross-sectional study. *Front Med.* 2025;12:1558683. doi:10.3389/fmed.2025.1558683
94. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;149(s66):31-33. doi:10.1046/j.0366-077X.2003.05621.x
95. Thamm JR, Schuh S, Welzel J. Epidemiology and Risk Factors of Actinic Keratosis. What Is New for the Management for Sun-Damaged Skin. *Dermatol Pract Concept.* 2024;14(S1):e2024146S. doi:10.5826/dpc.1403S1a146S

96. Olivero C, Lanfredini S, Borgogna C, Gariglio M, Patel GK. HPV-Induced Field Cancerisation: Transformation of Adult Tissue Stem Cell Into Cancer Stem Cell. *Front Microbiol.* 2018;9:546. doi:10.3389/fmicb.2018.00546
97. Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol.* 2003;149(s66):34-36. doi:10.1046/j.0366-077X.2003.05625.x
98. Wang Z, Wang X, Shi Y, et al. Advancements in elucidating the pathogenesis of actinic keratosis: present state and future prospects. *Front Med.* 2024;11:1330491. doi:10.3389/fmed.2024.1330491
99. Chernyakova OI, Suvorova AA, Vashkevich AA, Raznatovsky KI, Reztsova PA, Alikbaev TZ. Actinic keratosis. Features of pathogenesis, modern approaches to diagnosis and therapy. *Russ J Clin Dermatol Venereol.* 2025;24(2):227. doi:10.17116/klinderma202524021227
100. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1):S10-S19. doi:10.1016/j.jaad.2012.09.053
101. Thomson J, Bewicke-Copley F, Anene CA, et al. The Genomic Landscape of Actinic Keratosis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(7):1664-1674.e7. doi:10.1016/j.jid.2020.12.024
102. Lee YB, Kim JI. Genetic Studies of Actinic Keratosis Development: Where Are We Now? *Ann Dermatol.* 2023;35(6):389. doi:10.5021/ad.23.072
103. Kim Y, Yin J, Huang H, Jorgenson E, Choquet H, Asgari MM. Genome-wide association study of actinic keratosis identifies new susceptibility loci implicated in pigmentation and immune regulation pathways. *Commun Biol.* 2022;5(1):386. doi:10.1038/s42003-022-03301-3
104. Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Research.* 2018;7:690. doi:10.12688/f1000research.12837.1
105. Kaufmann R. The Concept of field cancerization. *Melanoma Res.* 2010;20:e13-e14. doi:10.1097/01.cmr.0000382771.75569.e1
106. Huang A, Nguyen JK, Austin E, Mamalis A, Jagdeo J. Updates on Treatment Approaches for Cutaneous Field Cancerization. *Curr Dermatol Rep.* 2019;8(3):122-132. doi:10.1007/s13671-019-00265-2
107. Santiago JL, Muñoz-Rodríguez JR, Cruz-Morcillo MADL, et al. Characterization of Permeability Barrier Dysfunction in a Murine Model of Cutaneous Field

- Cancerization Following Chronic UV-B Irradiation: Implications for the Pathogenesis of Skin Cancer. *Cancers*. 2021;13(16):3935. doi:10.3390/cancers13163935
108. Aggarwal I, Puyana C, Chandan N, Jetter N, Tsoukas M. Field Cancerization Therapies for the Management of Actinic Keratosis: An Updated Review. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(3):391-405. doi:10.1007/s40257-023-00839-8
109. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):543-557. doi:10.1007/s40257-018-0348-7
110. Bernal Masferrer L, Gracia Cazaña T, Bernad Alonso I, et al. Topical Immunotherapy for Actinic Keratosis and Field Cancerization. *Cancers*. 2024;16(6):1133. doi:10.3390/cancers16061133
111. Sotiriou E, Kiritsi D, Chaitidis N, Arabatzis M, Lallas A, Vakirlis E. Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis and Field Cancerization: A Narrative Review. *Cancers*. 2025;17(6):1050. doi:10.3390/cancers17061050
112. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-657. doi:10.1016/j.abd.2019.10.004
113. Billano, RA, Little, WP. Hypertrophic actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(4):484-489. doi:10.1016/S0190-9622(82)80251-X
114. Bondar O. Clinical and morphological features actinic keratosis. *J Educ Health Sport*. 2025;79:60772. doi:10.12775/JEHS.2025.79.60772
115. Soare C, Cozma EC, Poroşnicu AL, et al. Clinico-Pathologic Profile of a Cohort of Patients with Actinic Keratosis in a Tertiary Center in Romania. *Cancers*. 2025;17(12):1923. doi:10.3390/cancers17121923
116. Chung HJ, McGuigan KL, Osley KL, Zendell K, Lee JB. Pigmented solar (actinic) keratosis: An underrecognized collision lesion. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):647-653. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.050
117. Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna: Dermatoscopy of pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1212-1217. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10025.x

118. Zalaudek I, Ferrara G, Leinweber B, Mercogliano A, D'Ambrosio A, Argenziano G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1071-1074. doi:10.1016/j.jaad.2005.08.052
119. Prieto VG, Casal M, McNutt NS. Lichen Planus-Like Keratosis: A Clinical and Histological Reexamination. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(3):259-263. doi:10.1097/00000478-199303000-00006
120. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e209-e233. doi:10.1016/j.jaad.2021.02.082
121. Quaedvlieg PJF, Ostertag JU, Krekels GA, Neumann HAM. Delayed Wound Healing After Three Different Treatments for Widespread Actinic Keratosis on the Atrophic Bald Scalp. *Dermatol Surg*. 2003;29(10):1052-1056. doi:10.1046/j.1524-4725.2003.29301.x
122. George CD, Lee T, Hollestein LM, Asgari MM, Nijsten T. Global epidemiology of actinic keratosis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2024;190(4):465-476. doi:10.1093/bjd/ljad371
123. Carneiro MC, Quenta-Huayhua MG, Peralta-Mamani M, et al. Clinicopathological Analysis of Actinic Cheilitis: A Systematic Review with Meta-analyses. *Head Neck Pathol*. 2023;17(3):708-721. doi:10.1007/s12105-023-01543-z
124. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):876-887. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.106
125. Wan L, Park A, Arastu K, Khachemoune A. Shedding New Light on Cutaneous Horns: A Comprehensive Review and Pitfall of Management. *Indian J Dermatol*. 2025;70(1):50-50. doi:10.4103/ijd.ijd_331_24
126. Chen A. Field Cancerization in Dermatology: Updates on Treatment Considerations and Emerging Therapies. *Cutis*. 2022;109(5). doi:10.12788/cutis.0510
127. Curran WJ, Potter A, Baker C, et al. Successful management of Australian patients with extensive skin field cancerization (ESFC) with widefield volumetric arc radiation therapy (VMAT): Report with 12-month follow-up. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):9582-9582. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9582
128. Micali G, Verzi AE, Barresi S, Dirschka T, Lacarrubba F. Field cancerization in clinically solitary actinic keratosis: A pilot study. *Dermatol Ther*. 2021;34(1). doi:10.1111/dth.14607

129. Hemperly S, Branch S, Purcell SM. Field Cancerization With Multiple Keratoacanthomas Successfully Treated With Topical and Intralesional 5-Fluorouracil.
130. Gündüz Ö. Cutaneous Horns on the Nose and Ear: Association with Malignant and Premalignant Conditions – Two Case Reports. *J Anatol Med Res.* 2025;10(2):49-52. doi:10.55694/jamer.1590265
131. Massone C, Cerroni L. The Many Clinico-Pathologic Faces of Actinic Keratosis: An Atlas. In: Soyer HP, Prow TW, Jemec GBE, eds. *Current Problems in Dermatology.* Vol 46. S. Karger AG; 2015:64-69. doi:10.1159/000366538
132. Li S, Li C, Liu Q, Pei Y, Wang L, Shen Z. An Actinic Keratosis Auxiliary Diagnosis Method Based on an Enhanced MobileNet Model. *Bioengineering.* 2023;10(6):732. doi:10.3390/bioengineering10060732
133. Cribier B. Kératoses actiniques : diagnostic anatomoclinique. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2019;146:IIS10-IIS15. doi:10.1016/S0151-9638(19)30200-5
134. Aydin N. P53 immunostaining in skin biopsies may assist the diagnosis of actinic keratosis. *Med Sci Int Med J.* 2021;10(3):1. doi:10.5455/medscience.2021.01.027
135. Lee DY, Kim BR, Yang S, Kim M, Yoon TY, Youn SW. Histopathological predictor of the progression from actinic keratosis to squamous cell carcinoma: quantitative computer-aided image analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):116-122. doi:10.1111/jdv.16680
136. Sgouros D, Theofili M, Zafeiropoulou T, et al. Dermoscopy of Actinic Keratosis: Is There a True Differentiation between Non-Pigmented and Pigmented Lesions? *J Clin Med.* 2023;12(3):1063. doi:10.3390/jcm12031063
137. Uhlenhake EE, Sanguenza OP, Lee AD, Jorizzo JL. Spreading pigmented actinic keratosis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):499-506. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.026
138. Mai KT, Alhaloully T, Landry D, Stinson WA, Perkins DG, Yazdi HM. Pagetoid variant of actinic keratosis with or without squamous cell carcinoma of sun-exposed skin: a lesion simulating extramammary Paget's disease. *Histopathology.* 2002;41(4):331-336. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01523.x
139. Mazur E, Reich A. Photodynamic Therapy is an Effective Treatment of Facial Pigmented Actinic Keratosis. *Dermatol Ther.* 2023;13(6):1265-1276. doi:10.1007/s13555-023-00924-0

140. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007;156(s3):8-12. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07860.x
141. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1303-1307. doi:10.1111/jdv.13626
142. Rongioletti F. Actinic keratoses: what classification is useful to predict the risk of progression? PRO s and cons. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):983-984. doi:10.1111/jdv.15649
143. Dréno B, Cerio R, Dirschka T, et al. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(9):1108-1113. doi:10.2340/00015555-2710
144. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (?actinic keratosis?). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1):S11-S17. doi:10.1067/mjd.2000.103344
145. Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol JDD*. 2005;4(4):462-467.
146. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Dirschka T. Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):752-756. doi:10.1111/jdv.14682
147. Kirchberger MC, Gfesser M, Erdmann M, Schliep S, Berking C, Heppt MV. Tirbanibulin 1% Ointment Significantly Reduces the Actinic Keratosis Area and Severity Index in Patients with Actinic Keratosis: Results from a Real-World Study. *J Clin Med*. 2023;12(14):4837. doi:10.3390/jcm12144837
148. Toffoli L, Dianzani C, Bonin S, et al. Actinic Keratoses: A Prospective Pilot Study on a Novel Formulation of 4% 5-Fluorouracil Cream and a Review of Other Current Topical Treatment Options. *Cancers*. 2023;15(11):2956. doi:10.3390/cancers15112956
149. Veronese F, Seoni S, Tarantino V, et al. AKASI and Near-Infrared Spectroscopy in the combined effectiveness evaluation of an actinic keratoses preventive product in immunocompetent and immunocompromised patients. *Front Med*. 2022;9:987696. doi:10.3389/fmed.2022.987696

150. Falkenberg C, Schmitz L, Dicke K, Derveniz V, Szeimies RM, Dirschka T. Pretreatment with ablative fractional carbon dioxide laser improves treatment efficacy in a synergistic PDT protocol for actinic keratoses on the head. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102249. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102249
151. Conforti C, Ambrosio L, Retrosi C, et al. Clinical and Dermoscopic Diagnosis of Actinic Keratosis. *Dermatol Pract Concept*. 2024;14(S1):e2024147S. doi:10.5826/dpc.1403S1a147S
152. Nair C. Prevention, diagnosis and treatment of actinic keratosis. *Prescriber*. 2024;35(2):19-24. doi:10.1002/psb.2118
153. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicines*. 2018;6(1):8. doi:10.3390/biomedicines6010008
154. Soare C, Cozma EC, Celarel AM, Rosca AM, Lupu M, Voiculescu VM. Digitally Enhanced Methods for the Diagnosis and Monitoring of Treatment Responses in Actinic Keratoses: A New Avenue in Personalized Skin Care. *Cancers*. 2024;16(3):484. doi:10.3390/cancers16030484
155. Nascimento Cavalleiro Macedo Mota A, Piñeiro-Maceira JM, Baptista Barcaui C. Evaluation of diagnostic criteria of actinic keratosis through reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2020;26(6):883-890. doi:10.1111/srt.12890
156. Daxenberger F, Deußing M, Eijkenboom Q, et al. Innovation in Actinic Keratosis Assessment: Artificial Intelligence-Based Approach to LC-OCT PRO Score Evaluation. *Cancers*. 2023;15(18):4457. doi:10.3390/cancers15184457
157. Burstein SE, Maibach H. Actinic keratosis metrics. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(8):543. doi:10.1007/s00403-024-03305-5
158. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis: Dermoscopy of facial nonpigmented AK. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):951-956. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07426.x
159. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Concetta M. Dermoscopic features of actinic keratosis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(11):970-975. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06318.x
160. Mir-Bonafé JF, Rozas-Muñoz E, Dalmau J, et al. Iceberg sign as a dermoscopic clue of actinic keratosis neglecta. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7). doi:10.1111/jdv.15484

161. Mazur E, Kwiatkowska D, Reich A. Reflectance Confocal Microscopy and Dermoscopy of Facial Pigmented and Non-Pigmented Actinic Keratosis Features before and after Photodynamic Therapy Treatment. *Cancers*. 2023;15(23):5598. doi:10.3390/cancers15235598
162. Lee JH, Won CY, Kim GM, Kim SY. Dermoscopic features of actinic keratosis and follow up with dermoscopy: A pilot study. *J Dermatol*. 2014;41(6):487-493. doi:10.1111/1346-8138.12282
163. Lee DW, Kim DY, Hong JH, Seo SH, Kye YC, Ahn HH. Correlations between histopathologic and dermoscopic findings in Korean actinic keratosis. *Microsc Res Tech*. 2019;82(1):12-17. doi:10.1002/jemt.23043
164. Carag HR, Prieto VG, Yballe LS, Shea CR. Utility of Step Sections: Demonstration of Additional Pathological Findings in Biopsy Samples Initially Diagnosed as Actinic Keratosis. *Arch Dermatol*. 2000;136(4). doi:10.1001/archderm.136.4.471
165. Ho Y, Pan Y, Sun C, Liao Y. Presence of intralesional melanocytes as a histopathological feature of actinic keratosis based on in vivo harmonic generation microscopy in Asians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(1):20-27. doi:10.1111/phpp.12595
166. Agarwal K, Podder I, Cockerell CJ, Kassir M, Grabbe S, Goldust M. Update on diagnosis and treatment of actinic keratosis. *Dermatol Rev*. 2022;3(6):359-368. doi:10.1002/der2.121
167. Boone MALM, Norrenberg S, Jemec GBE, Del Marmol V. Imaging actinic keratosis by high-definition optical coherence tomography. Histomorphologic correlation: a pilot study. *Exp Dermatol*. 2013;22(2):93-97. doi:10.1111/exd.12074
168. Korecka K, Kwiatkowska D, Mazur E, et al. An Update on Non-Invasive Skin Imaging Techniques in Actinic Keratosis—A Narrative Review. *Medicina (Mex)*. 2024;60(7):1043. doi:10.3390/medicina60071043
169. Malvey J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(s1):3-8. doi:10.1111/jdv.12833
170. Zhang J, Ran H, Zhao Y, Liang X, Gu Z, Xue Y. The clinical value of reflectance confocal microscopy in monitoring treatment of actinic keratosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;53:104539. doi:10.1016/j.pdpdt.2025.104539
171. Cinotti E, Tognetti L, Cartocci A, et al. Line-field confocal optical coherence tomography for actinic keratosis and squamous cell carcinoma: a descriptive study. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(8):1530-1541. doi:10.1111/ced.14801

172. Fredman G, Fuchs CSK, Wenande E, et al. Dynamic optical coherence tomography unveils subclinical, vascular differences across actinic keratosis grades I–III. *Exp Dermatol*. 2024;33(8):e15153. doi:10.1111/exd.15153
173. Oshyvalova OO. Differential diagnostic criteria for actinic keratosis. *Ukr J Dermatol Venerol Cosmetol*. 2018;0(1):29-34. doi:10.30978/UJDVK2018-1-29
174. Thamm JR, Welzel J, Schuh S. Diagnosis and therapy of actinic keratosis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(5):675-690. doi:10.1111/ddg.15288
175. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of Actinic Keratosis, Intraepidermal Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. In: Soyer HP, Prow TW, Jemec GBE, eds. *Current Problems in Dermatology*. Vol 46. S. Karger AG; 2015:70-76. doi:10.1159/000366539
176. Ertop Doğan P, Akay BN, Okçu Heper A, Rosendahl C, Erdem C. Dermatoscopic findings and dermatopathological correlates in clinical variants of actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma. *Dermatol Ther*. 2021;34(3). doi:10.1111/dth.14877
177. Luo T, Lu Y, Liu S, Lin D, Qu J. Phasor-FLIM as a Screening Tool for the Differential Diagnosis of Actinic Keratosis, Bowen's Disease, and Basal Cell Carcinoma. *Anal Chem*. 2017;89(15):8104-8111. doi:10.1021/acs.analchem.7b01681
178. Ahmady S, Jansen MHE, Nelemans PJ, et al. Risk of Invasive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Different Treatments for Actinic Keratosis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2022;158(6):634. doi:10.1001/jamadermatol.2022.1034
179. Steeb T, Petzold A, Hornung A, Wessely A, Berking C, Heppt MV. Spontaneous regression rates of actinic keratosis: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2022;12(1):5884. doi:10.1038/s41598-022-09722-8
180. Guorgis G, Anderson C, Lyth J, Falk M. Actinic Keratosis Diagnosis and Increased Risk of Developing Skin Cancer: A 10-year Cohort Study of 17,651 Patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):adv00128-6. doi:10.2340/00015555-3486
181. Bullock TA, Negrey J, Hu B, Warren CB, Hasan T, Maytin EV. Significant improvement of facial actinic keratoses after blue light photodynamic therapy with oral vitamin D pretreatment: An interventional cohort-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(1):80-86. doi:10.1016/j.jaad.2022.02.067

182. Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(3):447-451. doi:10.1016/S0190-9622(94)70054-0
183. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest*. 2016;127(1):106-116. doi:10.1172/JCI89820
184. Skroza N, Proietti I, Bernardini N, et al. Factors influencing response to ingenol mebutate therapy for actinic keratosis of face and scalp. *World J Clin Oncol*. 2017;8(5):405-411. doi:10.5306/wjco.v8.i5.405
185. Tuckwell W, Omenyo R, Malladi N, Patel G. BI10 Nonmelanoma skin cancers and immunosuppression: identifying keratinous red flags. *Br J Dermatol*. 2024;191(Supplement_1):i142-i142. doi:10.1093/bjd/ljae090.298
186. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P, O’Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients: Skin cancer incidence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006;154(3):498-504. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.07021.x
187. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, Colegio OR. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Patients. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):60. doi:10.1001/jamadermatol.2017.4506
188. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):677-684. doi:10.1111/ijd.14767
189. Worley B, Harikumar V, Reynolds K, et al. Treatment of actinic keratosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. Published online December 1, 2022. doi:10.1007/s00403-022-02490-5
190. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):935-946. doi:10.1056/NEJMoa1811850
191. Yoo SA, Kim YH, Han JH, Bang CH, Park YM, Lee JH. Treatment of Actinic Keratosis: The Best Choice through an Observational Study. *J Clin Med*. 2022;11(14):3953. doi:10.3390/jcm11143953
192. Yousefian F, Ismaili A, Sachdeva S, Hammel J, Goodman M, Kircik L. The Comparison Between Conventional Photodynamic Therapy and “Painless”™ Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis: A Mini Review. *J Drugs Dermatol*. 2025;24(5):502-506. doi:10.36849/JDD.8638

193. Arcuri D, Ramchatesingh B, Lagacé F, et al. Pharmacological Agents Used in the Prevention and Treatment of Actinic Keratosis: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4989. doi:10.3390/ijms24054989
194. KANG S, AMAGAI M, BRUCKNER A, ENK A, Margolis D. *Fitzpatrick's Dermatology*. Vol 1. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019.
195. Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatology*. 5th ed. ELSEVIER; 2024.
196. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1):S25-S28. doi:10.1067/mjd.2000.103338
197. Poulin Y, Lynde CW, Barber K, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 3: Management of Actinic Keratoses. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(3):227-238. doi:10.1177/1203475415583414
198. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Cryotherapy is preferable to ablative CO₂ laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1114-1121. doi:10.1111/bjd.12847
199. Steeb T, Schlager JG, Kohl C, Ruzicka T, Heppt MV, Berking C. Laser-assisted photodynamic therapy for actinic keratosis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):947-956. doi:10.1016/j.jaad.2018.09.021
200. Piaserico S, Mazzetto R, Sartor E, Bortoletti C. Combination-Based Strategies for the Treatment of Actinic Keratoses with Photodynamic Therapy: An Evidence-Based Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1726. doi:10.3390/pharmaceutics14081726
201. Alexiades M. Randomized, Controlled Trial of Fractional Carbon Dioxide Laser Resurfacing Followed by Ultrashort Incubation Aminolevulinic Acid Blue Light Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis. *Dermatol Surg*. 2017;43(8):1053-1064. doi:10.1097/DSS.0000000000001117
202. Dong J, Goldenberg G. Energy-based devices for actinic keratosis field therapy. *Cutis*. 2018;101(5):355-360.
203. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):952. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0502
204. Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, et al. Patient-reported skin reactions to 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):1050-1052. doi:10.1111/bjd.20570

205. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1101-1108. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10387.x
206. Simon J -C., Dominicus R, Karl L, Rodríguez R, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5- FU / SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):881-889. doi:10.1111/jdv.12702
207. Torres A, Storey L, Anders M, et al. Immune-mediated changes in actinic keratosis following topical treatment with imiquimod 5% cream. *J Transl Med*. 2007;5(1):7. doi:10.1186/1479-5876-5-7
208. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):714-721. doi:10.1016/j.jaad.2003.12.010
209. Szeimies RM, Gerritsen MJP, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):547-555. doi:10.1016/j.jaad.2004.02.022
210. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for Actinic Keratosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(6):1251-1255. doi:10.1038/sj.jid.5700264
211. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):582-590. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.004
212. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, et al. Long-Term Clinical Outcomes Following Treatment of Actinic Keratosis with Imiquimod 5% Cream. *Dermatol Surg*. 2006;31(6):659-664. doi:10.1111/j.1524-4725.2005.31608
213. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):265-268. doi:10.1016/j.jaad.2007.01.047

214. Persaud AN, Shamuelova E, Sherer D, et al. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4):553-556. doi:10.1067/mjd.2002.123492
215. Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3% Diclofenac in 2.5% Hyaluronic Acid Gel: A Review of Its Use in Patients with Actinic Keratoses. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(3):203-213. doi:10.2165/00128071-200304030-00007
216. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1143-1150. doi:10.1111/bjd.12844
217. Segatto MM, Dornelles SIT, Silveira VB, Frantz GDO. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):732-738. doi:10.1590/abd1806-4841.20132083
218. Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol JDD*. 2006;5(2):156-159.
219. Kose O, Koc E, Erbil AH, Caliskan E, Kurumlu Z. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatol Treat*. 2008;19(3):159-163. doi:10.1080/09546630701818870
220. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):250-259. doi:10.1111/bjd.12343
221. Campione E, Paternò EJ, Candi E, et al. The relevance of piroxicam for the prevention and treatment of nonmelanoma skin cancer and its precursors. *Drug Des Devel Ther*. Published online October 2015:5843. doi:10.2147/DDDT.S84849
222. Campione E, Diluvio L, Paternò EJ, Chimenti S. Topical Treatment of Actinic Keratoses with Piroxicam 1% Gel: A Preliminary Open-Label Study Utilizing a New Clinical Score. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(1):45-50. doi:10.2165/11311170-000000000-00000
223. Puviani M, Galloni C, Marchetti S, et al. Efficacy of a film-forming medical device containing sunscreen (50+) and piroxicam 0.8% in actinic keratosis and field cancerization: a multicenter, assessor-blinded, 3 month trial. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(7):1255-1259. doi:10.1080/03007995.2017.1313212

224. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. *N Engl J Med*. 2021;384(6):512-520. doi:10.1056/NEJMoa2024040
225. Markham A, Duggan S. Tirbanibulin: First Approval. *Drugs*. 2021;81(4):509-513. doi:10.1007/s40265-021-01479-0
226. Eisen DB, Dellavalle RP, Frazer-Green L, Schlesinger TE, Shive M, Wu PA. Focused update: Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):373-374.e5. doi:10.1016/j.jaad.2022.04.013
227. Ashcroft FJ, Mahammad N, Midtun Flatekvål H, J. Feuerherm A, Johansen B. cPLA2 α Enzyme Inhibition Attenuates Inflammation and Keratinocyte Proliferation. *Biomolecules*. 2020;10(10):1402. doi:10.3390/biom10101402
228. Psarra A, Kokotou MG, Galiatsatou G, Mouchlis VD, Dennis EA, Kokotos G. Highly Potent 2-Oxoester Inhibitors of Cytosolic Phospholipase A₂ (GIVA cPLA₂). *ACS Omega*. 2018;3(8):8843-8853. doi:10.1021/acsomega.8b01214
229. Omland SH, Habicht A, Damsbo P, Wilms J, Johansen B, Gniadecki R. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation first-in-man study (phase 0) to assess the safety and efficacy of topical cytosolic phospholipase A₂ inhibitor, AVX 001, in patients with mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1161-1167. doi:10.1111/jdv.14128
230. Ortner VK, Johansen B, Kilov K, et al. The Copenhagen Actinic Keratosis Study (COAKS). A decentralised clinical trial to evaluate tolerability, safety and efficacy of daily field-directed topical treatment with cytosolic phospholipase A₂ inhibitor, AVX001, in participants with actinic keratosis: protocol for a randomised controlled phase I/IIa trial. *BMJ Open*. 2022;12(10):e061012. doi:10.1136/bmjopen-2022-061012
231. Bartosińska J, Szczepanik-Kuślak P, Raczkiewicz D, et al. Topical Photodynamic Therapy with Different Forms of 5-Aminolevulinic Acid in the Treatment of Actinic Keratosis. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):346. doi:10.3390/pharmaceutics14020346
232. Lin J, Wan MT. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. Published online May 2014:145. doi:10.2147/CCID.S35334
233. Pariser DM, Houlihan A, Ferdon MB, Berg JE. Randomized Vehicle-Controlled Study of Short Drug Incubation Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses of the Face or Scalp. *Dermatol Surg*. 2016;42(3):296-304. doi:10.1097/DSS.0000000000000630

234. Nestor MS, Berman B, Patel J, Lawson A. Safety and Efficacy of Aminolevulinic Acid 10% Topical Gel versus Aminolevulinic Acid 20% Topical Solution Followed by Blue-light Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Face and Scalp: A Randomized, Double-blind Study. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2019;12(3):32-38.
235. Philipp-Dormston WG, Brückner M, Hoffmann M, et al. Artificial daylight photodynamic therapy using methyl aminolaevulinate in a real-world setting in Germany: results from the noninterventional study ArtLight. *Br J Dermatol*. 2025;192(3):510-519. doi:10.1093/bjd/ljae437
236. Kiss N, Farkas K, Tosti G, et al. Photodynamic Therapy with 5-Aminolevulinic Acid Patch for the Treatment of Actinic Keratosis. *J Clin Med*. 2022;11(11):3164. doi:10.3390/jcm11113164
237. Jiang AJ, Soon SL, Rullan P, Brody HJ, Monheit GD, Lee KC. Chemical Peels as Field Therapy for Actinic Keratoses: A Systematic Review. *Dermatol Surg*. 2021;47(10):1343-1346. doi:10.1097/DSS.0000000000003144
238. Tse Y, Ostad A, Lee HS, et al. Clinical and Histologic Evaluation of Two Medium-Depth Peels: Glycolic Acid Versus Jessner's Trichloroacetic Acid. *Dermatol Surg*. 1996;22(9):781-786. doi:10.1111/j.1524-4725.1996.tb00729.x
239. Monheit GD. The Jessner's-trichloroacetic acid peel. An enhanced medium-depth chemical peel. *Dermatol Clin*. 1995;13(2):277-283.
240. Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Kishioka A, Kondo T, Furukawa F. Phenol peels as a novel therapeutic approach for actinic keratosis and Bowen disease: Prospective pilot trial with assessment of clinical, histologic, and immunohistochemical correlations. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):615-625. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.907
241. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):176-181.
242. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-Term Efficacy and Safety of Jessner's Solution and 35% Trichloroacetic Acid vs 5% Fluorouracil in the Treatment of Widespread facial Actinic Keratoses. *Dermatol Surg*. 1997;23(3):191-196. doi:10.1111/j.1524-4725.1997.tb00020.x
243. Mohr B, Fernandez MP, Krejci-Manwaring J. Eruptive Keratoacanthomas After Jessners and Trichloroacetic Acid Peel for Actinic Keratosis. *Dermatol Surg*. 2013;39(2):331-333. doi:10.1111/dsu.12017

244. Xu XC, Wong WY, Goldberg L, et al. Progressive decreases in nuclear retinoid receptors during skin squamous carcinogenesis. *Cancer Res.* 2001;61(11):4306-4310.
245. Elias PM. Epidermal effects of retinoids: Supramolecular observations and clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(4):797-809. doi:10.1016/S0190-9622(86)70236-3
246. Eichner R. Epidermal effects of retinoids: In vitro studies. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(4):789-797. doi:10.1016/S0190-9622(86)70235-1
247. Mrass P, Rendl M, Mildner M, et al. Retinoic Acid Increases the Expression of p53 and Proapoptotic Caspases and Sensitizes Keratinocytes to Apoptosis. *Cancer Res.* 2004;64(18):6542-6548. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-1129
248. Orfanos CE, Bauer R. Evidence for anti-inflammatory activities of oral synthetic retinoids: experimental findings and clinical experience. *Br J Dermatol.* 1983;109 Suppl 25:55-60.
249. Cheung BB, Koach J, Tan O, et al. The retinoid signalling molecule, TRIM16, is repressed during squamous cell carcinoma skin carcinogenesis *in vivo* and reduces skin cancer cell migration *in vitro*. *J Pathol.* 2012;226(3):451-462. doi:10.1002/path.2986
250. Peck GL. Topical tretinoin in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(4):829-835. doi:10.1016/S0190-9622(86)70241-7
251. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):965.e1-965.e12. doi:10.1016/j.jaad.2013.12.045
252. McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ. Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(11):1201-1205. doi:10.1016/S1053-2498(02)00456-4
253. Herold M, Good AJ, Nielson CB, Longo MI. Use of Topical and Systemic Retinoids in Solid Organ Transplant Recipients: Update and Review of the Current Literature. *Dermatol Surg.* 2019;45(12):1442-1449. doi:10.1097/DSS.0000000000002072
254. Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. *Skin Ther Lett.* 2010;15(7):1-4.
255. Sander C, Pfeiffer C, Kligman A, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin☆, ☆☆, ★. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(2):236-238. doi:10.1016/S0190-9622(97)70287-1

256. Bercovitch L. Topical chemotherapy of actinic keratoses of the upper extremity with tretinoin and 5-fluorouracil: a double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 1987;116(4):549-552. doi:10.1111/j.1365-2133.1987.tb05876.x
257. Mohd Mustapa MF, Berker D, McGregor JM, Exton LS, Hughes BR, Levell NJ. Suspension of marketing authorization for ingenol mebutate. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):792-792. doi:10.1111/bjd.19330
258. Patel M, Ting W. 44164 Comparative Risk of Non-Melanoma Skin Cancer Associated with Prior Use of Ingenol Mebutate vs Imiquimod. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(3):AB139. doi:10.1016/j.jaad.2023.07.557
259. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: Rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):486-493. doi:10.1016/j.jaad.2010.12.038
260. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1010-1019. doi:10.1056/NEJMoa1111170
261. Anderson L, Schmieder GJ, Werschler WP, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):934-943. doi:10.1016/j.jaad.2009.01.008
262. Martin G, Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):S39-S48. doi:10.1016/j.jaad.2012.09.050
263. Garbe C, Basset-Seguin N, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):505-513. doi:10.1111/bjd.14222
264. Hanke CW, Albrecht L, Skov T, Larsson T, Østerdal ML, Spelman L. Efficacy and safety of ingenol mebutate gel in field treatment of actinic keratosis on full face, balding scalp, or approximately 250 cm² on the chest: A phase 3 randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):642-650. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.083
265. Chiarello SE. Cryopeeling (Extensive Cryosurgery) for Treatment of Actinic Keratoses: An Update and Comparison: *Dermatol Surg*. 2000;26(8):728-732. doi:10.1046/j.1524-4725.2000.99197.x

266. Dirschka T, Gupta G. Treatments for actinic keratoses – still a challenge for clinicians. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):701-701. doi:10.1111/bjd.17614
267. Coleman WP, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for Prophylaxis and Treatment of Actinic Keratoses: *Dermatol Surg*. 1996;22(1):17-21. doi:10.1111/j.1524-4725.1996.tb00565.x
268. Winton GB, Salasche SJ. Dermabrasion of the scalp as a treatment for actinic damage. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(4):661-668. doi:10.1016/S0190-9622(86)70083-2
269. Ocampo-Candiani J, Silva-Siwady G, Fernandez-Gutierrez L, Field LM. Dermabrasion in Xeroderma Pigmentosum: *Dermatol Surg*. 1996;22(6):575-577. doi:10.1111/j.1524-4725.1996.tb00377.x
270. Majtan J. Honey: An immunomodulator in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2014;22(2):187-192. doi:10.1111/wrr.12117
271. Gannabathula S, Skinner MA, Rosendale D, et al. Arabinogalactan proteins contribute to the immunostimulatory properties of New Zealand honeys. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34(4):598-607. doi:10.3109/08923973.2011.641974
272. Sachs DL, Kang S, Hammerberg C, et al. Topical Fluorouracil for Actinic Keratoses and Photoaging: A Clinical and Molecular Analysis. *Arch Dermatol*. 2009;145(6). doi:10.1001/archdermatol.2009.97
273. Ryu J, Yang FC. A Review of Topical Imiquimod in the Management of Basal Cell Carcinoma, Actinic Keratoses, and Other Skin Lesions. *Clin Med Ther*. 2009;1:CMT.S1969. doi:10.4137/CMT.S1969
274. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):170-175.
275. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147-1151. doi:10.1056/NEJM199310143291602
276. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1618-1626. doi:10.1056/NEJMoa1506197
277. Bagcchi S. Nicotinamide yields impressive results in skin cancer. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):e591. doi:10.1016/S1470-2045(15)00460-X

278. Barton MK. Nicotinamide found to reduce the rate of nonmelanoma skin cancers in high-risk patients. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(2):91-92. doi:10.3322/caac.21299
279. Buqué A, Bloy N, Kroemer G, Galluzzi L. Possible mechanisms of cancer prevention by nicotinamide. *Br J Pharmacol.* 2021;178(10):2034-2040. doi:10.1111/bph.15096
280. Hajdenberg J. In high-risk patients, oral nicotinamide reduced number of new nonmelanoma skin cancers during treatment. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):JC18. doi:10.7326/ACPJC-2016-164-4-018
281. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral Nicotinamide Reduces Actinic Keratoses in Phase II Double-Blinded Randomized Controlled Trials. *J Invest Dermatol.* 2012;132(5):1497-1500. doi:10.1038/jid.2011.459
282. Tosti G, Pepe F, Gnagnarella P, et al. The Role of Nicotinamide as Chemo-Preventive Agent in NMSCs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;16(1):100. doi:10.3390/nu16010100
283. Allen NC, Martin AJ, Snaird VA, et al. Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2023;388(9):804-812. doi:10.1056/NEJMoa2203086
284. Quigley C, Hanley G, Moloney F. BI14 Nicotinamide prescribing for skin cancer chemoprevention: the Irish experience. *Br J Dermatol.* 2024;191(Supplement_1):i144-i144. doi:10.1093/bjd/ljae090.302
285. Puri N. Comparative study of 15% TCA peel versus 35% glycolic acid peel for the treatment of melasma. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3(2):109. doi:10.4103/2229-5178.96702
286. Sezer E, Erbil H, Kurumlu Z, Taştan HB, Etikan I. A comparative study of focal medium-depth chemical peel versus cryosurgery for the treatment of solar lentigo. *Eur J Dermatol EJD.* 2007;17(1):26-29. doi:10.1684/ejd.2007.0104
287. Truchuelo M, Cerdá P, Fernández LF. Peeling químico, una herramienta útil en la consulta. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2017;108(4):315-322. doi:10.1016/j.ad.2016.09.014
288. Soleymani T, Lanoue J, Rahman Z. A Practical Approach to Chemical Peels: A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2018;11(8):21-28.

289. Liu H, Khachemoune A, Rashid RM. Chemical burn following 50% trichloroacetic acid for acne: Presentation of a case and a focused review. *J Dermatol Dermatol Surg.* 2016;20(1):71-74. doi:10.1016/j.jdds.2015.06.001
290. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, et al. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):313-324. doi:10.1016/j.jaad.2018.10.079
291. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, et al. Isotretinoin and Timing of Procedural Interventions: A Systematic Review With Consensus Recommendations. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):802. doi:10.1001/jamadermatol.2017.2077
292. Landau M, Tosti A, Kroumpouzos G, Eims E, Goldust M. Frontal fibrosing alopecia—A new absolute contraindication for deep chemical peels. *Clin Dermatol.* 2024;42(6):696-700. doi:10.1016/j.clindermatol.2024.06.024
293. Trivedi MK, Kroumpouzos G, Murase JE. A review of the safety of cosmetic procedures during pregnancy and lactation. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):6-10. doi:10.1016/j.ijwd.2017.01.005
294. Trivedi M, Inouye T, Murase J. Safety of Cosmetic Procedures During Pregnancy and Lactation: A Review [24E]. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):58S-58S. doi:10.1097/01.AOG.0000514815.26206.d6
295. Costet N, Garlantézec R, Monfort C, et al. Environmental and Urinary Markers of Prenatal Exposure to Drinking Water Disinfection By-Products, Fetal Growth, and Duration of Gestation in the PELAGIE Birth Cohort (Brittany, France, 2002–2006). *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):263-275. doi:10.1093/aje/kwr419
296. Zhou WS, Xu L, Xie SH, et al. Decreased birth weight in relation to maternal urinary trichloroacetic acid levels. *Sci Total Environ.* 2012;416:105-110. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.10.073
297. Xu X, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP. Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and haloketones. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;184(1):19-26.
298. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2014;106:1-512.
299. Komalasari DN, Djawad K, Nurdin AR, Paturusi II. Unusual clinical manifestation of seborrheic keratosis on the scalp successfully treated with topical trichloroacetic acid: an atypical case report. *Pan Afr Med J.* 2020;37. doi:10.11604/pamj.2020.37.98.26090

300. Akhyani M, Daneshpazhooh M, Jafari AK, Naraghi ZS, Farahani F, Toosi S. Koebner phenomenon in xanthelasma after treatment with trichloroacetic acid. *Dermatol Online J*. 2006;12(2). doi:10.5070/D39JN445NG
301. Kim EH, Kim W. Post Treatment Application of Jaungo after a Combined Therapy of Carbon Dioxide Laser and Trichloroacetic Acid in a Case of Vulvar Syringoma. *J Pharmacopuncture*. 2019;22(3):200-203. doi:10.3831/KPI.2019.22.027
302. Nilforoushzadeh MA, Sadeghian G, Jaffary F, Ziaei H, Shirani-Bidabad L, Mahzoni P. Successful Treatment of Lupoid Cutaneous Leishmaniasis with Glucantime and Topical Trichloroacetic Acid (A Case Report). *Korean J Parasitol*. 2008;46(3):175. doi:10.3347/kjp.2008.46.3.175
303. Adatto MA, Deprez P. Striae treated by a novel combination treatment – sand abrasion and a patent mixture containing 15% trichloroacetic acid followed by 6–24 hrs of a patent cream under plastic occlusion. *J Cosmet Dermatol*. 2003;2(2):61-67. doi:10.1111/j.1473-2130.2004.00023.x
304. Sacchidanand S, Shetty A, Leelavathy B. Efficacy of 15% trichloroacetic acid and 50% glycolic acid peel in the treatment of frictional melanosis: A comparative study. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2015;8(1):37. doi:10.4103/0974-2077.155078
305. Dayal S. Clinical Efficacy and Safety on Combining 20% Trichloroacetic Acid Peel with Topical 5% Ascorbic Acid for Melasma. *J Clin Diagn Res*. Published online 2017. doi:10.7860/JCDR/2017/26078.10685
306. Han HS, Jeong GJ, Hong JY, Kim BJ. Severe chemical burn leaving an irredeemable scar because of unskilled chemical peel at an oriental medicine clinic. *Int Wound J*. 2019;16(4):1049-1051. doi:10.1111/iwj.13134
307. Naseem R, Aamir S, Yasmin A. Acid burn- Self inflicted. *J Pak Assoc Dermatol*. 2024;34(4):1083-1085.
308. Agarwal N, Gupta LK, Khare AK, Kuldeep CM, Mittal A. Therapeutic Response of 70% Trichloroacetic Acid CROSS in Atrophic Acne Scars. *Dermatol Surg*. 2015;41(5):597-604. doi:10.1097/DSS.0000000000000355
309. Veenstra JJ, Fakhoury JW, Ozog D. Worsening of Acne Scars from Trichloroacetic Acid CROSS Delivered via Micropipette: A Case Report. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2021;14(4):41-42.
310. Maloney BP, Millman B, Monheit G, McCOLLOUGH GE. The Etiology of Prolonged Erythema after Chemical Peel: *Dermatol Surg*. 1998;24(3):337-341. doi:10.1111/j.1524-4725.1998.tb04164.x

311. Jorge OE. The use of Trichloroacetic Acid for Malar Bags. *Clin Surg*. 2022;8(1):1-4.
312. Ding Y, Gao L, He L, et al. Expert Consensus on the Clinical Application of Chemical Peels in China (2022) #. *Int J Dermatol Venereol*. 2024;7(4):249-256. doi:10.1097/JD9.0000000000000363
313. Prohaska J, Jan AH. Cryotherapy in Dermatology. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed October 27, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482319/>
314. Mokbel R, Kodresko A, Mokbel K, Ghazal H, Trembley J, Jouhara H. Cutaneous Cryosurgery in Dermatology: Evolving Principles and Clinical Applications for Benign, Premalignant, and Malignant Lesions. *In Vivo*. 2025;39(2):577-612. doi:10.21873/invivo.13865
315. Cranwell WC, Sinclair R. Optimising cryosurgery technique. *Aust Fam Physician*. 2017;46(5):270-274.
316. Sharma V, Khandpur S. Guidelines for cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(8):90-100.
317. Ashique K, Kaliyadan F, Jayasree P. Cryotherapy: Tips and tricks. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2021;14(2):244. doi:10.4103/JCAS.JCAS_141_20
318. Farhangian ME, Snyder A, Huang KE, Doerfler L, Huang WW, Feldman SR. Cutaneous cryosurgery in the United States. *J Dermatol Treat*. 2016;27(1):91-94. doi:10.3109/09546634.2015.1054780
319. Clebak KT, Mendez-Miller M, Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am Fam Physician*. 2020;101(7):399-406.
320. Focht DR, Spicer C, Fairchok MP. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(10):971-974. doi:10.1001/archpedi.156.10.971
321. Cook DK, Georgouras K. Complications of cutaneous cryotherapy. *Med J Aust*. 1994;161(3):210-215. doi:10.5694/j.1326-5377.1994.tb127385.x
322. Afsar FS, Erkan CD, Karaca S. Clinical practice trends in cryosurgery: a retrospective study of cutaneous lesions. *Adv Dermatol Allergol*. 2015;2:88-93. doi:10.5114/pdia.2015.48048
323. Holt PJ. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol*. 1988;119(2):231-240. doi:10.1111/j.1365-2133.1988.tb03205.x
324. Rho NK. Revisiting the Role of Local Cryotherapy for Acne Treatment: A Review and Update. *J Clin Med*. 2022;12(1):26. doi:10.3390/jcm12010026

325. Dzidek A, Piotrowska A. The Use of Cryotherapy in Cosmetology and the Influence of Cryogenic Temperatures on Selected Skin Parameters—A Review of the Literature. *Cosmetics*. 2022;9(5):100. doi:10.3390/cosmetics9050100
326. Bassiouny A, Meshad M, Talaat M, Kutty K, Metawaa B. Cryosurgery in cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*. 1982;107(4):467-474. doi:10.1111/j.1365-2133.1982.tb00390.x
327. Pudasaini P, Paudel S, Sagar GC, Adhikari S. Cryotherapy for treatment of sporotrichosis—rapid cure with adjuvant cryotherapy: case report. *J Med Case Reports*. 2025;19(1):173. doi:10.1186/s13256-024-04955-9
328. Alkidaiwi S, Aljehani FH, Alharbi S, Alsaedi E. Cryotherapy for Eccrine Poroma: A Case Report. *Cureus*. Published online March 23, 2023. doi:10.7759/cureus.36563
329. Lamgan SW, Robinson TWE. Cryotherapy for dermatofibromas. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12(2):121-123. doi:10.1111/j.1365-2230.1987.tb01878.x
330. Sakhiya J, Sakhiya J D, Virmani N, Patel A, Daruwala F, Dudhatra N. A CHALLENGING CASE OF CAVERNOUS HEMANGIOMA OF THE FACE TREATED WITH THE COMBINATION OF CRYOTHERAPY, LASER, AND DERMATOSURGERY. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2020;13(8):14-16.
331. Saleh K. Distant Resolution of Actinic Keratosis following Cryosurgery: An Unusual Phenomenon. *Case Rep Dermatol*. 2021;13(2):289-292. doi:10.1159/000517089
332. Jagadevan M, Mohanakrishnan B, Balaji G, Munisamy M, Murugesan S, Murugesan S. Report of a Case of Cold Urticaria Following Cryotherapy – Need for Screening for Untoward Effects of Cryotherapy in Physical Therapy Clinical Practice. *J Orthop CASE Rep*. 2021;11(10). doi:10.13107/jocr.2021.v11.i10.2460
333. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis: Executive summary. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):945-955. doi:10.1016/j.jaad.2021.05.056
334. Vegter S, Tolley K. A Network Meta-Analysis of the Relative Efficacy of Treatments for Actinic Keratosis of the Face or Scalp in Europe. Postma M, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e96829. doi:10.1371/journal.pone.0096829
335. Berman B, Shabbir AQ, MacNeil T, Knudsen KM. Variables in Cryosurgery Technique Associated With Clearance of Actinic Keratosis. *Dermatol Surg*. 2017;43(3):424-430. doi:10.1097/DSS.0000000000000989
336. Dréno B, Lévy P, Caillet G, Touboul C, Joubert JM, Amici JM. Epidemiology and Management of Actinic Keratosis in France: A General Population Survey (REAKT). *Acta Derm Venereol*. 2025;105:adv42372. doi:10.2340/actadv.v105.42372

337. Kennedy C, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN, Bajdik CD. The Influence of Painful Sunburns and Lifetime Sun Exposure on the Risk of Actinic Keratoses, Seborrhic Warts, Melanocytic Nevi, Atypical Nevi, and Skin Cancer. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1087-1093. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x
338. Zhong K, Verkouteren JAC, Jacobs LC, et al. Pigmentation-Independent Susceptibility Loci for Actinic Keratosis Highlighted by Compound Heterozygosity Analysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):77-84. doi:10.1016/j.jid.2016.09.007
339. Kaidbey KH, Agin PP, Sayre RM, Kligman AM. Photoprotection by melanin—a comparison of black and Caucasian skin. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1(3):249-260. doi:10.1016/S0190-9622(79)70018-1
340. Kobayashi N, Muramatsu T, Ohno H, et al. Melanin reduces ultraviolet-induced DNA damage formation and cell killing rate in cultured human melanoma cells. *J Dermatol Sci.* 1992;4(2):122. doi:10.1016/0923-1811(92)90148-5
341. Schwartz R, Bridges T, Butani A, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(5):606-615. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02579.x
342. Grandahl K, Olsen J, Friis KBE, Mortensen OS, Ibler KS. Photoaging and actinic keratosis in Danish outdoor and indoor workers. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(4):201-207. doi:10.1111/phpp.12451
343. De Troya Martín M, Aguilar S, Aguilera-Arjona J, et al. Risk assessment of occupational skin cancer among outdoor workers in southern Spain: local pilot study. *Occup Environ Med.* 2023;80(1):14-20. doi:10.1136/oemed-2022-108454
344. Vimercati L, De Maria L, Caputi A, et al. Non-Melanoma Skin Cancer in Outdoor Workers: A Study on Actinic Keratosis in Italian Navy Personnel. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7):2321. doi:10.3390/ijerph17072321
345. Kim JH, Thiruvengadam R. Hypertension in an ageing population: Diagnosis, mechanisms, collateral health risks, treatments, and clinical challenges. *Ageing Res Rev.* 2024;98:102344. doi:10.1016/j.arr.2024.102344
346. Muli S, Meisinger C, Heier M, Thorand B, Peters A, Amann U. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in older people: results from the population-based KORA-age 1 study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1049. doi:10.1186/s12889-020-09165-8
347. Lin H, Li Q, Hu Y, et al. The prevalence of multiple non-communicable diseases among middle-aged and elderly people: the Shanghai Changfeng Study. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(2):159-163. doi:10.1007/s10654-016-0219-6

348. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Zhang C, ed. *PLoS ONE*. 2009;4(1):e4144. doi:10.1371/journal.pone.0004144
349. Taheri Tanjani P, Moradinazar M, Esmail Mottlagh M, Najafi F. The prevalence of diabetes mellitus (DM) type II among Iranian elderly population and its association with other age-related diseases, 2012. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):373-379. doi:10.1016/j.archger.2014.11.012
350. Delbari A, Naderyan Feli S, Amirabadizadeh AR, Niroomand M, Bidkhor M. Prevalence and associated factors of dyslipidemia in elderly people: Results from the Ardakan Cohort Study on Ageing, Iran. Guerrero-Romero F, ed. *PLOS ONE*. 2024;19(10):e0306388. doi:10.1371/journal.pone.0306388
351. El-Domyati MBM, Attia SK, Saleh FY, Ahmad HM, Uitto JJ. Trichloroacetic Acid Peeling Versus Dermabrasion: A Histometric, Immunohistochemical, and Ultrastructural Comparison. *Dermatol Surg*. 2004;30(2):179-188. doi:10.1111/j.1524-4725.2004.30061.x
352. Pham QD, Björklund S, Engblom J, Topgaard D, Sparr E. Chemical penetration enhancers in stratum corneum — Relation between molecular effects and barrier function. *J Controlled Release*. 2016;232:175-187. doi:10.1016/j.jconrel.2016.04.030
353. Nelson BR, Fader DJ, Gillard M, Majmudar G, Johnson TM. Pilot histologic and ultrastructural study of the effects of medium-depth chemical facial peels on dermal collagen in patients with actinically damaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(3):472-478. doi:10.1016/0190-9622(95)90072-1
354. Hoover WD, Jorizzo JL, Clark AR, Feldman SR, Holbrook J, Huang KE. Efficacy of cryosurgery and 5-fluorouracil cream 0.5% combination therapy for the treatment of actinic keratosis. *Cutis*. 2014;94(5):255-259.
355. Thai K, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43(9):687-692. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02056.x
356. Quinn G, MacEochagain C, Mac Mahon J, et al. Actinic keratoses: pain severity after cryotherapy and patient tolerability of treatment. *Br J Dermatol*. 2021;185(1):234-235. doi:10.1111/bjd.19869
357. Landau M. Chemical peels. *Clin Dermatol*. 2008;26(2):200-208. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.09.012
358. Samargandy S, Raggio BS. Chemical Peels for Skin Resurfacing. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed October 26, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547752/>

359. Farber GA. Prolonged erythema after chemical peel. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 1998;24(8):934-935.
360. Clark E, Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. *Clin Dermatol.* 2008;26(2):209-218. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.09.015
361. Kubiak M, Mucha P, Dębowska R, Rotsztejn H. Evaluation of 70% Glycolic Peels Versus 15% Trichloroacetic Peels for the Treatment of Photodamaged Facial Skin in Aging Women. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):883-891. doi:10.1097/01.DSS.0000452669.84787.bf
362. Heppt MV, Steeb T, Leiter U, Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):863-873. doi:10.1111/jdv.15459
363. Van Der Geer S, Krekels GAM. Treatment of actinic keratoses on the dorsum of the hands: ALA-PDT versus diclofenac 3% gel followed by ALA-PDT. A placebo-controlled, double-blind, pilot study. *J Dermatol Treat.* 2009;20(5):259-265. doi:10.1080/09546630902882048
364. Wiegell SR, Fredman G, Andersen F, Bjerring P, Paasch U, Hædersdal M. Pre-treatment with topical 5-fluorouracil increases the efficacy of daylight photodynamic therapy for actinic keratoses – A randomized controlled trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024;46:104069. doi:10.1016/j.pdpdt.2024.104069
365. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):467-474. doi:10.1111/bjd.13222
366. Tian R, Wang X, Li Y, Zhang L, Wen X. Application of microneedling in photodynamic therapy: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024;46:104016. doi:10.1016/j.pdpdt.2024.104016
367. Qiao S, Tang H, Xia J, et al. Efficacy and safety of microneedling, fractional CO2 laser, and cryotherapy combined with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis: A multicenter prospective randomized controlled study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;43:103700. doi:10.1016/j.pdpdt.2023.103700
368. Chen H, Jin S, Zhang J, et al. Liquid nitrogen cryotherapy effectively and safely improves response of thick actinic keratoses lesions by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: A randomized, prospective, single-blind trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024;50:104363. doi:10.1016/j.pdpdt.2024.104363

369. Dlott AH, Spencer SA, Di Pasqua AJ. Calcipotriol and 5-Fluorouracil Combination Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis in the Clinic: A Review Article. *Clin Drug Investig.* 2024;44(10):733-737. doi:10.1007/s40261-024-01392-w
370. Lapidus AH, Lee S, Liu ZF, Smithson S, Chew CY, Gin D. Topical Calcipotriol Plus 5-Fluorouracil in the Treatment of Actinic Keratosis, Bowen's Disease, and Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2024;28(4):375-380. doi:10.1177/12034754241256347
371. Marrero GM, Katz BE. The new fluor-hydroxy pulse peel. A combination of 5-fluorouracil and glycolic acid. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 1998;24(9):973-978.
372. Martin GM. Impact of interval and combination therapies on the management of actinic keratosis: Review and clinical considerations. *J Dermatol Treat.* 2011;22(5):288-297. doi:10.3109/09546631003797072
373. Bagatin E, Teixeira SP, Hassun KM, Pereira T, Michalany NS, Talarico S. 5-Fluorouracil superficial peel for multiple actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2009;48(8):902-907. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04106.x
374. Steeb T, Wessely A, Petzold A, et al. Evaluation of Long-term Clearance Rates of Interventions for Actinic Keratosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1066. doi:10.1001/jamadermatol.2021.2779
375. Rubin MG. The Efficacy of a Topical Lidocaine/Prilocaine Anesthetic Gel in 35% Trichloroacetic Acid Peels: *Dermatol Surg.* 1995;21(3):223-225. doi:10.1111/j.1524-4725.1995.tb00157.x
376. Bjerring P, Andersen PH, Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *Br J Anaesth.* 1989;63(6):655-660. doi:10.1093/bja/63.6.655
377. Al-Ghadban R. *Therapeutic outcome comparsion between trichloroacetic acid peel 35% versus trichloroacetic acid 20% in the treatment of actinic keratosis.* Master's thesis. Damascus university, Faculty of Medicine; 2020.
378. Khoury S. *Study of the efficacy of adapalene gel 0.3% in the treatment of actinic keratosis.* Master's thesis. Damascus university, Faculty of Medicine; 2023.
379. Joriya F. *Efficency of topical 3% diclofenac soudium in treatment of actinic keratosis.* Master's thesis. Damascus university, Faculty of Medicine; 2016.

الملاحق

الملحق رقم 1: طريقة حساب قيمة مشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية.

يتم حساب مجموع النقاط لكل منطقة (الفروة، الجبهة، الوجه الأيمن، الوجه الأيسر) حسب الجدول أدناه:

النقاط	شدة المعيار			
	الانتشار	توزع الآفات	الحمامي	السماكة
1	1-9%	بلا	غائبة	غير مجسوسة
2	10-29%	منعزلة\مبعثرة	خفيفة	مجسوسة بالكاد
3	30-49%	عناقيد	متوسطة	مجسوسة بوضوح
4	50-69%	عناقيد وتماهي	شديدة	متسمة
5	70-89%	متماهي بشكل كامل	شديدة للغاية	متسمة للغاية
6	90-100%			

يتم حساب تحت حرز المشعر عبر ضرب مجموع النقاط لكل منطقة بالمعامل الخاص بها والمبين أدناه:

المنطقة	الفروة	الجبهة	الوجه الأيمن	الوجه الأيسر
المعامل	0.4	0.2	0.2	0.2

يتم جمع القيم الأربع لتحت حرز المشعر للحصول على القيمة النهائية لمشعر مساحة وشدة التقرانات السفعية لدى المريض.

[illegible]

الملحق رقم 3: استمارة ورقية لمرضى التقرانات السفعية ومتابعتهم.

تحسس على:

رقم تعريف المريض: رقم بطاقة المشفى:

مجموعة العلاج:

الاسم الثلاثي: رقم الهاتف:

العمر: الجنس:

السكن: طبيعة السكن: مكشوف مسقوف مكشوف ومسقوف

العمل: طبيعة العمل: داخل الأبنية خارج الأبنية داخل وخارج الأبنية

السوابق المرضية:

السوابق الدوائية:

نمط الجلد: لون العيون: لون الشعر:

الحاصة الأندروجينية: نعم لا

وسطي التعرض للشمس (سايوم):

طرق تطبيق الحماية الشمسية: عمامة، قبعة، واقي شمسي، لا حماية

تواتر تطبيقها: دائماً أو بشكل شبه دائم، غالباً، عادةً، قليلاً، نardاً، لا أطبق حماية شمسية

مدة الشكاية:

الحكة:

سوابق سرطان جلد: نعم نوعه/نوعها: منذ: الموقع: لا

عدد الآفات الكلي: تواتر المواقع: تواتر جهات الآفات:

[illegible]

الملحق رقم 4: موافقة المشاركة في البحث العلمي.

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي.

موافقة للمشاركة في البحث العلمي بعنوان:

مشاركة حمض الأسيتيك ثلاثي الكلور مع الجراحة القرية كمعالجة تتابعية في تدبير التقرانات السفعية
وتسرطن الحقل

Synergy of Trichloroacetic Acid Peel with Cryosurgery as Sequential Therapy for
Management of Actinic Keratoses with Field Cancerization

اسم الباحث: د. عمّار بشير البالي

- اسم المشرف على البحث: أ.م. د. نضال حمادي: أخصائي بالأمراض الجلدية والزهرية.
- التقرانات السفعية مرض جلدي شائع، على الرغم من وجود شفاء عفوي لكنه نادر، وبالمقابل فإن ترك الآفة قد يتسبب ببعض الحالات بتطورها نحو الخباثة
- يوجد عدة طرق فعالة يمكن استخدامها للعلاج (الفلورويوراسيل والإيميكيمود والديكلوفيناك والبيروكسيكام والتيربانيبولين والريتينيويديات والإنغينول والاستئصال الجراحي والليزر والعلاج الضوئي الحراري)، وسيتم استخدام العلاج بالآزوت السائل التقشير مع أو بدون ثلاثي كلور حمض الأسيتيك في هذه الدراسة.
- سيتم توزيع المرضى على مجموعتين بشكل عشوائي في هذا البحث وستتلقى إحداها على المعالجة المنفردة بالتبريد والأخرى التقشير بثلاثي حمض الأسيتيك مع العلاج بالتبريد.
- نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لديّ أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحدٌ سواي.



- لاستكمال البحث سوف يتم إجراء فحص سريري جلدي كامل وأخذ صور فوتوغرافية للآفات الجلدية ثم البدء بالعلاج. سوف يجرى إتلاف كافة البيانات فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصية المريض في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمه أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.
- إن مشاركة المريض بهذه الدراسة من الممكن أن تسبب له أي من التأثيرات الجانبية للأدوية المستخدمة (حُمى، ألم، وذمة، حرارة موضعية، حكة، حرق، تشكل فقاعة، نقص تصبغ أو فرط تصبغ تالي، إرتقان تفرح، نز الخ..).
- لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك بالمشفى. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء المشاركة بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق في السيطرة على الأعراض والمرض.
- هل لديك أية أسئلة؟ هل هنالك أي شيء تعذر عليك فهمه حول الدراسة؟
- **موافقة الباحث:**
- لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشارك في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة أسئلته بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.
- اسم الباحث: التوقيع: التاريخ:/...../.....م
- **موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:**
- لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. استناداً إلى ذلك وبملاء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحث الدكتور عمار البالي جاهز للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال به على الرقم الخليوي 0932021765، وأنا أدرك أنه بإمكانني الانسحاب من الدراسة وقتما أشاء ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.
- اسم المشترك: التوقيع: التاريخ:/...../.....م

الملحق رقم 5: المعادلات الرياضية لحساب حجم عينة

$$n_A = \left(\sigma_A^2 + \frac{\sigma_B^2}{\kappa} \right) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B} \right)^2$$

$$n_B = \kappa n_A$$

$$1 - \beta = \Phi \left(\frac{|\mu_A - \mu_B| \sqrt{n_A}}{\sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2 / \kappa}} - z_{1-\alpha} \right)$$

where:

n_A sample size for group A,

n_B sample size for group B,

σ_A^2 variance in group A,

σ_B^2 variance in group B,

$\kappa = \frac{n_B}{n_A}$ allocation ratio,

$z_{1-\alpha}$ standard normal critical value for Type I error α ,

$z_{1-\beta}$ standard normal critical value for power $(1 - \beta)$,

α significance level (Type I error),

β Type II error rate,

$1 - \beta$ statistical power,

$\Phi(\cdot)$ standard normal cumulative distribution function,

الملحق رقم 6: صور مختارة من الدراسة السريرية



الصورة رقم 13: المريض (أ) قبل تطبيق العلاج التتابعي



الصورة رقم 14: المريض (آ) بعد ثلاثة شهور من تطبيق العلاج التتابعي (استجابة جيدة).



الصورة رقم 15: المريض (ب) قبل (أعلى) وبعد (أسفل) تطبيق العلاج التتابعي بثلاثة أشهر (استجابة جزئية).



الصورة رقم 16: المريض (ج) قبل (يمين) وبعد (يسار) العلاج التتابعي بثلاثة أشهر (استجابة جيدة).

Abstract

Several studies have highlighted the need for further clinical research regarding the treatment of actinic keratoses (AKs) in the presence of field cancerization (FC). The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of adding chemical peeling using trichloroacetic acid (TCA) to cryosurgery using liquid nitrogen (LN) in management of AKs on a background of FC, as well as to assess cosmetic outcomes, compared with cryotherapy alone.

In LN monotherapy group (LNM), freezing was performed by open-spray application of LN, using two 10-second cycles separated by at least 30 seconds, or until complete thawing, for a maximum of three sessions 1 week apart.

In sequential treatment group (SEQ), a chemical peel was performed using 35% TCA until the appearance of homogeneous white-pink frosting. One month after, same cryotherapy protocol was initiated for lesions that had not healed. Adverse effects, treatment efficacy and cosmetic outcomes were evaluated at 3 days, 1 month, 3 months respectively.

The study sample (36 patients) was equally distributed between the two groups. Improvement in AKASI scores was greater in the SEQ group (median = 2.1, IQR = 2) compared to LNM group (median = 1.25, IQR = 0.775) ($p = 0.035$). Similarly, complete clearance rates were higher in SEQ group (median = 41.7, IQR = 45) versus LNM group (median = 25.4, IQR = 41.035) ($p = 0.034$).

Pain intensity was higher following chemical peeling (86 ± 5.83) compared with cryotherapy (38 ± 3.92 ; $p = 0.047$). Severe early-adverse effects occurred only after chemical peeling. Prolonged erythema and telangiectasia were observed exclusively in the SEQ group. Overall aesthetic outcomes were superior in LNM ($p = 0.036$).

The sequential therapy promises more efficacy than cryotherapy monotherapy, although it is associated with a slight increase in adverse effects and less favorable cosmetic outcomes.

Keywords: Actinic keratosis, Field cancerization, Chemical peeling, Cryotherapy, Combination therapy, Adverse effects, Cosmetic results

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venerology



**Synergy of Trichloroacetic Acid Peel with Cryosurgery as Sequential Therapy for
Management of Actinic Keratoses with Field Cancerization**

Scientific Thesis conducted as part of the requirements for Master's degree the in
Dermatological and Venereal Diseases

Author

Dr. Amar Bashir Al Bali

Supervisor

Dr. Nidal Saeed Hamadi

Faculty of Medicine, Damascus University

Head of Department

Dr. kinda Farouk Al Shawa

Faculty of Medicine, Damascus University

2024-2025