

ARTYKUŁ ORYGINALNY

Leczenie brodawek podeszwowych za pomocą technologii mikrofalowej – przegląd 85 kolejnych przypadków w Stanach Zjednoczonych

Aditya K. Gupta MD, PhD^{1,2} | Tong Wang MSc² | Elizabeth A. Cooper BSc² |
Robert M. Conenello DPM³ | Ivan R. Bristow PhD, FRCPO⁴

¹Division of Dermatology, Department of Medicine, University of Toronto School of Medicine, Toronto, Ontario, Kanada

²Mediprobe Research Inc., Londyn, Ontario, Kanada

³Orangetown Podiatry, Orangeburg, Nowy Jork, USA

⁴School of Health Sciences, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, Wielka Brytania

Korespondencja

Aditya K. Gupta, Division of Dermatology, Department of Medicine, University of Toronto School of Medicine, Toronto, Ontario, Kanada.

Email: agupta@mediproberesearch.com

Abstrakt

Kontekst: Brodawki podeszwowe (verrucae plantaris) są częstym źródłem bólu u pacjentów i często są odporne na leczenie. Poprzednie prace wykazały wysoki współczynnik wyleczenia brodawek przy użyciu powierzchniowego wyrobu mikrofalowego (Swift®).

Cele: Ocena skuteczności, definiowanej jako całkowite widoczne usunięcie brodawek, u pacjentów z brodawkami podeszwowymi leczonych mikrofalami.

Pacjenci: Przeprowadziliśmy retrospektywny przegląd i zidentyfikowaliśmy dane dotyczące 85 pacjentów, którzy przeszli cykl leczenia mikrofalami w jednym ośrodku podologicznym w USA. Skuteczność analizowano na podstawie populacji zgodnej z zamiarem leczenia.

Wyniki: U pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 sesję, wskaźnik całkowitego wyleczenia wyniósł 60,0% (51/85) (zamiar leczenia; 59 pacjentów ukończyło leczenie, u 26 utracono możliwość obserwacji) i 86,4% (51/59) ukończyło leczenie; nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości eliminacji u dzieci i dorosłych (61,0% [25/41] wobec 59,1% [26/44]). 31 pacjentów otrzymało trzy sesje terapii mikrofalowej ze wskaźnikiem wyleczenia wynoszącym 71,0% (22/31) zgodnie z zamiarem leczenia (27 pacjentów ukończyło leczenie, u 4 utracono możliwość obserwacji). Średnio 2,3 sesji (SD: 1,1; zakres: 1–6) było wymaganych do całkowitego usunięcia brodawek podeszwowych. Całkowite wyleczenie brodawek zaobserwowano także u niektórych pacjentów z opornymi brodawkami po dodatkowych sesjach leczenia (42,9% [3/7]). U wszystkich pacjentów poddawanych leczeniu zgłaszano znaczne zmniejszenie bólu związanego z brodawkami. Niektórzy pacjenci w dalszym ciągu zgłaszali zmniejszenie bólu po terapii w porównaniu ze stanem przed terapią.

Wnioski: Leczenie mikrofalami brodawek podeszwowych wydaje się być bezpieczną i skuteczną procedurą.

SŁOWA KLUCZOWE

stopa, HPV, mikrofała, brodawka

Jest to artykuł o otwartym dostępie na warunkach licencji [Creative Commons Uznanie autorstwa](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), która zezwala na wykorzystanie, rozpowszechnianie i reprodukcję na dowolnym nośniku pod warunkiem prawidłowego cytowania oryginalnego dzieła.

© 2023 Autor(zy). *Journal of Cosmetic Dermatology* opublikowany przez Wiley Periodicals LLC.

1 | WSTĘP

Brodawki stanowią częstą diagnozę dermatologiczną wywołaną przez wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Zmiany powstające na skórze mogą stwarzać problemy terapeutyczne, szczególnie zmiany powstające na powierzchni podeszwy stopy (verrucae plantaris). Doświadczenie kliniczne i wytyczne sugerują, że zmiany podeszwy są bardziej odporne na tradycyjne metody leczenia, takie jak krioterapia i kwas salicylowy, w porównaniu ze zmianami w innych miejscach na skórze, prowadząc do przewlekłości, szczególnie u dorosłych.¹ Ponadto zmiany mogą być powodem zawstydzenia i ograniczać aktywność sportową i inną.² W 2000 roku Dyall-Smith zauważył, jak niewiele zmieniło się w leczeniu brodawek od lat pięćdziesiątych XX wieku i jest to twierdzenie nadal aktualne.^{3,4} Tradycyjnie podstawą leczenia jest zamrażanie brodawek lub krioterapia. Jednakże badania przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady badały pozytywny wpływ ogrzewania skóry na leczenie nowotworów i nowotworów skóry.⁵ Wykazano, że podgrzanie skóry do temperatury nieco wyższej od normalnej temperatury ciała (hipertermia) przy użyciu różnych metod ma szereg pozytywnych korzyści w zakresie modyfikowania odpowiedzi immunologicznej.⁶ Urządzenie mikrofalowe Swift® (Emblation Limited, Wielka Brytania) to wyrób medyczny licencjonowany w USA i Kanadzie, przeznaczony do leczenia zmian powierzchniowych poprzez wykorzystanie energii mikrofalowej do ogrzewania skóry poprzez zastosowanie sondy.^{7,8} Wyrób uzyskał w 2018 roku dopuszczenie FDA do koagulacji tkanek miękkich podczas zabiegów nieinwazyjnych.⁷ Został zatwierdzony przez Health Canada w 2017 roku do zabiegów mikrofalowych w dermatologii i podologii.⁸ Do chwili obecnej nie ma danych ze Stanów Zjednoczonych dotyczących skuteczności leczenia brodawek podeszwy. W niniejszym badaniu dokonano przeglądu wyników leczenia brodawek podeszwy za pomocą mikrofal w klinice podologicznej w Nowym Jorku.

2 | METODY

Przeprowadziliśmy retrospektywny przegląd wszystkich pacjentów, którzy przeszli kurację mikrofalową z powodu brodawek podeszwy w jednym gabinecie podologicznym. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę. Kryteria wykluczenia obejmowały osoby chore na cukrzycę, osoby z chorobą naczyń obwodowych objawiającą się brakiem wyczuwalnego tętna na stopach oraz kobiety w ciąży. Objawy bólowe związane z brodawkami oceniano w 10-punktowej skali bólu (od 0 – brak bólu do 10 – najgorszy możliwy ból) przed pierwszym zabiegiem i podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Przebieg leczenia zdefiniowano w postaci co najmniej jednej sesji leczenia mikrofalami z wizytą kontrolną co najmniej 4 tygodnie po ostatniej sesji. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako całkowite, widoczne usunięcie brodawki z powrotem normalnych dermatoglifów na skórze zajmowanej wcześniej przez brodawkę. Podczas każdej sesji zabiegowej indukowano miejscową hipertermię poprzez powtarzane zastosowania mikrofal trwające 2 sekundy każde, które dostarczały energię o częstotliwości 8 GHz i średniej mocy 8,0 W (SD: 0,3; zakres 6–8). Nie wykonywano rutynowo wstępnego skrawania lub oczyszczania, chyba że powierzchnia brodawki nie zapewniała płaskiej powierzchni dla końcówki aplikatora mikrofalowego. Każda brodawka otrzymywała średnio pięć

impulsów mikrofalowych na sesję (SD: 0,1; zakres 5–6). Po podstawowej sesji leczenia istniała możliwość przeprowadzenia dodatkowych sesji leczenia w trakcie wizyty kontrolnej, jeżeli nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. W przypadku wystąpienia dyskomfortu podczas leczenia rozważano podanie środka znieczulającego miejscowo lub powierzchniowo.⁹ Wszystkie brodawki były leczone i oceniane podczas każdej wizyty przez tego samego lekarza (podstawowej opieki medycznej).

Warto zauważyć, że leczenie pacjentów trwało w okresie pandemii wirusa SARS-CoV2 (COVID-19). Przegląd danych z tego okresu wykazał, że niepożądany odsetek pacjentów (40%) nie kontynuował pełnego cyklu leczenia i kontroli w wyniku trwających pandemicznych ograniczeń w podróżowaniu i sposobie życia. Aby uzupełnić brakujące dane, stosując możliwie najbardziej konserwatywną metodę, zastosowano przede wszystkim analizę zamiaru leczenia (ITT), w której pacjentów uznanych za straconych w okresie obserwacji zakwalifikowano do grupy osób niewyleczonych. Zapewnia to „najgorszy scenariusz” skuteczności leczenia, a uzyskane tutaj dane ITT prawdopodobnie nie prezentują takiej skuteczności mikrofal w leczeniu brodawek podeszwy, jak gdyby pacjenci uczestniczyli w pełnym cyklu leczenia i obserwacji. Pomimo trudnego okresu klinicznego, ogólna liczba pacjentów, którzy ukończyli pełne cykle leczenia, pozostała na odpowiednio wysokim poziomie (>50 pacjentów), aby umożliwić wiarygodną analizę statystyczną; dlatego też przeprowadzono również analizę skuteczności na zakończenie leczenia.

Dane zestawiono w tabeli przy użyciu pakietu oprogramowania Excel® i analizowano przy użyciu jednoczynnikowej analizy ANOVA, testu t dla par i testu chi-kwadrat; wartość $p < 0,05$ uważa się za statystycznie istotną.

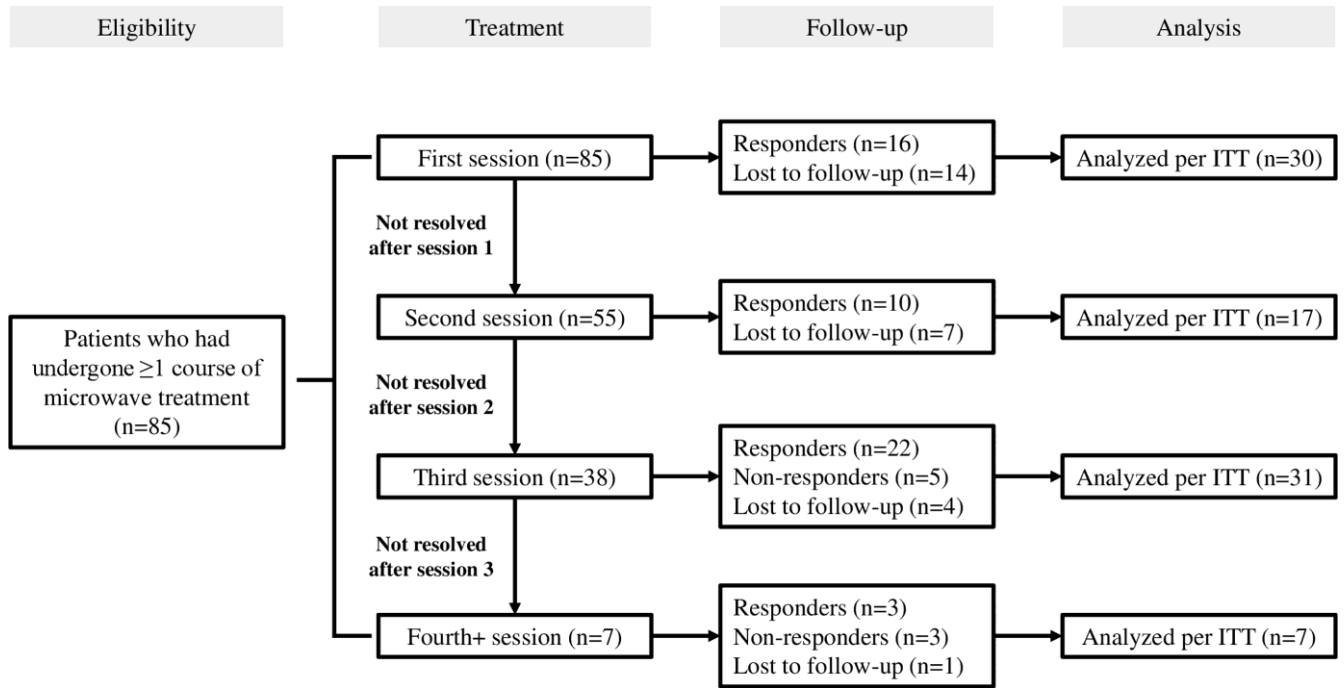
3 | WYNIKI

3.1 | Charakterystyka pacjenta

Po dokonaniu przeglądu danych dostępnych było łącznie 85 rekordów pacjentów (38 kobiet i 47 mężczyzn), w sumie 254 brodawki podeszwy, co stanowi pełną kohortę przypadków od marca 2019 r. do grudnia 2020 r. (Rysunek 1). Wiek badanej kohorty wahał się od 5 do 78 lat (średnia: 28,6 [SD: 20,7]), przy średniej liczbie 3,17 brodawek na pacjenta (SD: 6,74; zakres: 1–50) i średni wyjściowy poziom bólu zgłaszany przez pacjenta plasował się na poziomie 3,4 z 10 (SD: 1,1; zakres: 2–8). Dowody oporności na leczenie, definiowane jako brodawki utrzymujące się przez ≥ 24 miesiące lub wykazujące niewystarczającą odpowiedź po ≥ 2 zabiegach, zaobserwowano odpowiednio u 25,9% (22/85) i 34,1% (29/85) pacjentów.¹⁰ Pacjenci przeszli średnio dwa lub trzy nieudane zabiegi innymi metodami przed otrzymaniem zabiegu wykorzystującego mikrofałe. W przypadku pacjentów, u których odpowiedź na leczenie mikrofalami była niewystarczająca po pierwszej sesji, przeprowadzano dodatkowe sesje w średnim odstępie między zabiegami wynoszącym 1,4 miesiąca (SD: 1,1; zakres 1–7). Oceny po leczeniu przeprowadzono średnio po 2,0 miesiącach (SD: 2,0; zakres 1–12) po ostatniej sesji.

Parametry wyjściowe i parametry nasilenia choroby podzielone według liczby

ukończonych sesji leczenia podsumowano w Tabeli 1. Zaobserwowaliśmy większy odsetek opornych brodawek podeszwy u pacjentów wymagających ≥ 3 sesji zabiegowych; w szczególności odsetek pacjentów z brodawkami utrzymującymi się przez ≥ 24 miesiące wzrósł z 16,7% (5/30) i 11,8% (2/17) do 32,3% (10/31), a



RYSUNEK 1 Projekt badania. Od marca 2019 r. do grudnia 2020 r. dokonano przeglądu dokumentacji medycznej 85 pacjentów z brodawkami podeszwowymi, którzy przeszli jedną lub więcej sesji leczenia mikrofalowego. Dane kliniczne oceniano na podstawie liczby przeprowadzonych sesji terapii mikrofalowej. Brakujące dane spowodowane utratą kontaktu z pacjentem zakwalifikowano jako brak reakcji na leczenie. ITT, zamiar leczenia.

TABELA 1 Wyjściowa charakterystyka 85 pacjentów z brodawkami podeszwowymi, którzy przeszli jeden cykl leczenia mikrofalami, od ukończenia jednej sesji do czterech lub więcej sesji.

Parametry	Leczenie mikrofalowe			
	1 sesja (n = 30)	2 sesje (n = 17)	3 sesje (n = 31)	4+ sesje (n = 7)
Kobieta % (n)	43,3 (13/30)	41,2 (7/17)	48,4 (15/31)	42,9 (3/7)
Mężczyzna % (n)	56,7 (17/30)	58,8 (10/17)	51,6 (16/31)	57,1 (4/7)
Wiek, rok				
Średnia (SD)	23,4 (17,2)	19,5 (16,9)	34,2 (23,4)	47,7 (11,1)
Mediana (zakres)	16,5 (6–63)	13 (7–67)	36 (5–78)	53 (24–56)
Liczba brodawek				
Średnia (SD)	3,7 (5,6)	2,1 (3,4)	3,4 (8,8)	1,9 (1,1)
Mediana (zakres)	2 (1–30)	1 (1–15)	1 (1–50)	2 (1–4)
Czas trwania zmian % (n)				
< 24 miesiące	83,3 (25/30)	88,2 (15/17)	67,7 (21/31)	28,6 (2/7)
≥24 miesiące	16,7 (5/30)	11,8 (2/17)	32,3 (10/31)	71,4 (5/7)
Liczba wcześniejszych nieudanych terapii % (n)				
< 2 zabiegi	80 (24/30)	64,7 (11/17)	61,3 (19/31)	28,6 (2/7)
≥2 zabiegi	20 (6/30)	35,3 (6/17)	38,7 (12/31)	71,4 (5/7)
Wyjściowa ocena bólu				
Średnia (SD)	3,3 (1,2)	3,8 (1,5)	3,3 (0,9)	3,3 (0,8)
Mediana (zakres)	3 (2–7)	3 (2–8)	3 (2–5)	3 (3–5)

71,4% (5/7) dla pacjentów wymagających odpowiednio jednej sesji, dwóch sesji, trzech sesji lub ≥4 sesji (Tabela 1). Podobny wzrost zaobserwowano również w odsetku pacjentów, u których w przeszłości doszło do dwóch lub więcej nieudanych terapii.

3.2 | Skuteczność leczenia mikrofalowego

Spośród 85 pacjentów, którzy otrzymali ≥1 sesję mikrofalową, ogółem 59 pacjentów zakończyło leczenie, a 26 przestało się stawić

(30,6% [26/85]). 51 pacjentów dotarło do końca leczenia w trakcie obserwacji 60,0% [51/85] odsetek wyleczeń zgodnie z zamiarem leczenia; odsetek wyleczeń zgodnie z zakończeniem leczenia wyniósł 86,4% [51/59]; **Tabela 2**). Reprezentatywne przypadki całkowitego i częściowego wyleczenia przedstawiono na **Rysunkach 2 i 3**. Średnio pacjenci wymagali 2,3 sesji (SD: 1,1; zakres: 1–6), aby osiągnąć punkt końcowy leczenia. Większość pacjentów włączonych do tego badania wymagała maksymalnie trzech sesji terapeutycznych w ciągu około 12 tygodni (z zamiarem uzyskania współczynnika wyleczenia na poziomie 61,5% (48/78); współczynnik wyleczenia na zakończenie leczenia wyniósł 90,6% [48/53]; **Tabela 2**), podobnie do istniejących danych dotyczących leczenia mikrofalami oraz innych standardowych schematów leczenia brodawek i ram czasowych opisanych w literaturze (**Rysunek 4**).^{9–14} Współczynniki wyleczenia (w przeliczeniu na ITT) były liczbowo wyższe u pacjentów, którzy otrzymali jedną lub dwie dodatkowe sesje leczenia po sesji podstawowej (χ^2 [2, N= 78]= 2,07, $p= 0,36$), przy czym aż 71,0% (22/31) osiągnęło punkt końcowy leczenia po ukończeniu trzeciej sesji w porównaniu z 55,3% (16/30) i 58,9 (10/17) odpowiednio w przypadku pierwszej i drugiej sesji (**Tabela 3**).

W całej badanej populacji nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odsetku wyleczeń pacjentów z brodawkami nieopornymi w porównaniu z brodawkami opornymi, u których oporność definiowano jako brodawki trwale ≥ 24 miesiące (63,5% pacjentów nieopornych [40/63] w porównaniu z 50% opornych [11/22]) (χ^2 [1, N= 85]= 1,24, $p= 0,27$) lub gdy oporność zdefiniowano na podstawie wcześniejszej niewystarczającej odpowiedzi na ≥ 2 zabiegi (58,9% osób nieopornych [33/56] w porównaniu z 62,1% osób opornych [18/29]) (χ^2 [1, N= 85]= 0,079, $p= 0,78$). W porównaniu z ogólną populacją, pacjenci wymagający od czterech do siedmiu sesji wykazywali znacznie wyższy odsetek nawrotów w oparciu o brodawki utrzymujące się przez ≥ 24 miesiące i wcześniejszą słabą odpowiedź na ≥ 2 zabiegi w porównaniu z pacjentami otrzymującymi trzy lub mniej zabiegów (**Tabela 1**); stosunkowo niski odsetek odpowiedzi wynoszący 42,9% (3/7) w przypadku 4–7 zabiegów w porównaniu z trzema lub mniejszą liczbą zabiegów można przypisać utrzymującej się lub rozwijającej się oporności w tej próbie (**Tabela 3**). Co najważniejsze, u jednego pacjenta z dwoma brodawkami utrzymującymi się przez 84 miesiące i po 11 wcześniejszych terapiach, które zakończyły się niepowodzeniem, nie udało się osiągnąć punktu końcowego leczenia po czwartej sesji mikrofalowej. Jednakże u innego pacjenta, który przeszedł 31 nieudanych terapii i u którego brodawka utrzymywała się przez 24 miesiące, udało się usunąć brodawki podeszwowe po piątej sesji leczenia.

Analiza skuteczności według grup wiekowych wykazała współczynnik wyleczenia u dzieci (≤ 18 lat) i dorosłych (> 18 lat) odpowiednio 61,0% (25/41) i 59,1% (26/44) (**Tabela 4**). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (χ^2 [1, N= 85]= 0,03, $p= 0,86$).

TABELA 2 Skuteczność leczenia mikrofalami u pacjentów z brodawkami podeszwowymi przedstawiono zgodnie ze standardowym schematem leczenia obejmującym maksymalnie trzy sesje oraz u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej sesji.

Sesje	Współczynnik wyleczenia na ITT ^a	Ukończone/utracone na FU	Współczynnik wyleczenia na zakończenie leczenia ^b
Do 3 sesji (n= 78)	53/25	61,5 (48/78)	90,6 (48/53)
≥ 1 sesji (n= 85)	59/26	60,0 (51/85)	86,4 (51/59)

Skróty: FU, obserwacja; ITT, zamiar leczenia.

^aBrakujące dane analizowano jako „brak reakcji” (tj. niepowodzenie leczenia).

^bBrakujące dane zostały wyłączone z analizy.

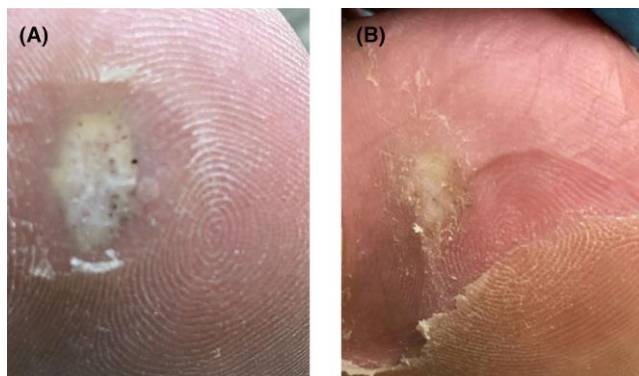
3.3 | Ocena bólu

Zgłaszane przez pacjentów oceny bólu brodawek przed leczeniem, w czasie wizyt terapeutycznych i po leczeniu są znane dla 53 pacjentów, którzy ukończyli od jednej do trzech sesji. Średnia ocena bólu brodawek wyniosła 3,3 (SD: 1,0; zakres: 2–7), 3,1 (SD: 0,9; zakres: 0–5), i 0,08 (SD: 0,4; zakres: 0–3) przed leczeniem, w trakcie leczenia i po leczeniu,



RYSUNEK 2 Pacjent z opornymi brodawkami podeszwowymi, które ustąpiły całkowicie po leczeniu mikrofalami. A 14-letni mężczyzna, bez cukrzycy w wywiadzie, ze zmianami mozaikowymi na paluchu i drugim palcu prawej stopy. Zmiany utrzymywały się przez 3 lata, wcześniejsze leczenie, w tym kwas salicylowy, krioterapia i imikwimod, nie przyniosło efektów. Następnie pacjent otrzymał dwie sesje leczenia mikrofalami w odstępie 4 tygodni. Fotograficzną ocenę palucha przeprowadzono na poziomie wyjściowym (A, C) i (B, D) po 12 tygodniach.

odpowiednio. W porównaniu z okresem poprzedzającym leczenie nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w nasileniu bólu w trakcie leczenia, natomiast poziom bólu istotnie zmniejszył się po leczeniu niezależnie od



RYSUNEK 3 Pacjent z dużą, oporną brodawką podeszwową, która częściowo ustąpiła po leczeniu mikrofalami.

44-letni zdrowy, wysportowany mężczyzna, bez cukrzycy w wywiadzie z dużą (2,5 × 1 cm) zmianą na prawej stopie. Zmiana utrzymywała się przez 2 lata, wcześniejsze leczenie obejmujące kwas salicylowy, krioterapię, imikwimod, oczyszczanie rany i igłowanie nie przyniosło efektu. Następnie pacjent otrzymał cztery sesje leczenia mikrofalami w odstępie 4 tygodni i dwie dodatkowe sesje w odstępie 8 tygodni. Fotograficzną ocenę przeprowadzono na poziomie wyjściowym (A) i (B) po 36 tygodniach.

liczby sesji ($p < 0,0001$; **Rysunek 5**). Wszyscy pacjenci, u których całkowicie usunięto brodawki oraz wszyscy pacjenci, którzy ukończyli jedną lub dwie sesje, podczas wizyty kontrolnej zgłosili ocenę bólu wynoszącą 0. Dwoch pacjentów, którzy nie osiągnęli ustąpienia bólu po trzech sesjach, zgłosiło ból w skali 1 i 3.

3.4 | Bezpieczeństwo

Zgłoszono jedno zdarzenie niepożądane w postaci owrzodzenia, powstałe po podaniu środka znieczulającego miejscowo przed leczeniem mikrofalami. W poprzednim badaniu ankietowym pacjentów, którzy otrzymali laser Nd:YAG w leczeniu brodawek, wykazano, że częstość owrzodzeń wynosi 40% (4/10) u pacjentów, u których przed zastosowaniem lasera wykonano miejscowe znieczulenie zmiany chorobowej.¹⁵ Możliwe jest, że wstrzyknięcie środka znieczulającego do tkanki zwiększa lokalnie zawartość płynu, co stwarza większy cel dla mikrofal, a co za tym idzie powoduje zwiększone nagrzewanie leczonego obszaru. Ponadto nie otrzymano informacji zwrotnej od pacjenta na temat bólu, co prowadziło do zwiększonego ryzyka nadmiernego leczenia, a w konsekwencji owrzodzenia. W obecnym badaniu tylko jeden pacjent otrzymał przed leczeniem znieczulenie miejscowe. U tego pacjenta następnie rozwinęło się owrzodzenie w miejscu leczenia, co doprowadziło do zaprzestania podawania znieczulenia miejscowego podczas kolejnych wizyt, nie zaobserwowano dalszych owrzodzeń. Nie wystąpiły żadne inne działania niepożądane.

Weeks	0	2	4	6	8	10	12	14	16	42	Clearance rate % (n)	Reference	
N=37	Cryotherapy every 2 weeks										F/U	29.7 (11/37)	Bruggink et al. ¹⁰
N=22*	Cryotherapy weekly		F/U								22.7 (5/22)	Sepaskhah et al. ¹¹	
N=110	Cryotherapy every 2-3 weeks						F/U				13.6 (15/110)	Cockayne et al. ¹²	
N=43	Topical salicylic acid daily										32.6 (14/43)	Bruggink et al. ¹⁰	
N=110	Topical 50% salicylic acid daily						F/U				14.3 (17/119)	Cockayne et al. ¹²	
N=15	Topical CPS every 2 weeks						F/U**				93.3 (14/15)	Ghonemy S ⁷	
N=26	Intralesional BLM weekly		F/U								69.2 (18/26)	Barkat et al. ¹³	
N=15	Nd:YAG laser every 4 weeks										F/U**	53.3 (8/15)	Ghonemy S ⁷
N=23*	5-FU + LE weekly		F/U								39.1 (9/23)	Sepaskhah et al. ¹¹	
N=44	Wait-and-see										22.7 (10/44)	Bruggink et al. ¹⁰	
N=20	Intralesional saline		F/U								0	Barkat et al. ¹³	

RYSUNEK 4 Poprzednio zgłaszane współczynniki wyleczenia uzyskane za pomocą innych metod leczenia brodawek podeszwy.

Współczynniki wyleczenia, zdefiniowane jako całkowite widoczne usunięcie brodawek z oceną dermoskopową lub bez niej, uzyskano z pięciu badań, w których podawano pacjentów leczeniu krioterapią, kwasem salicylowym, 5-fluorouracylem i (lub) bleomycyną.¹⁰⁻¹⁴ Jeśli były dostępne, wyodrębniono także dane z pasujących grup kontrolnych lub placebo. * Mieszana kohorta pacjentów z brodawkami zwykłymi i podeszwowymi. **Ocenę kontrolną przeprowadzono 6 miesięcy po zakończeniu badania. BLM, bleomycyna; CPS, 1% kantarydyna, 20% żywica podofilinowa i 30% kwas salicylowy; F/U, obserwacja; 5-FU+LE, miejscowe znieczulenie w postaci zastrzyku 5-fluorouracylu zmieszanego z lidokainą i epinefryną.

Sesje	Ukończone/utraczone	Współczynnik wyleczenia	Współczynnik wyleczenia na kurację
1 sesja (n= 30)	16/14	55,3 (16/30)	100,0 (16/16)
2 sesje (n= 17)	10/7	58,9 (10/17)	100,0 (10/10)
3 sesje (n= 31)	27/4	71,0 (22/31)	81,5 (22/27)
4+ sesje (n= 7)	6/1	42,9 (3/7)	50,0 (3/6)

TABELA 3 Skuteczność leczenia mikrofalami u pacjentów z brodawkami podeszwowymi podzielona w zależności od liczby

Skróty: FU, obserwacja; ITT, zamiar leczenia.

^aBrakujące dane analizowano jako „brak reakcji” (tj. niepowodzenie leczenia).

^bBrakujące dane zostały wyłączone z analizy.

Grupa wiekowa	Ukończone/utraczone na FU (n/n)	Współczynnik wyleczenia na ITT ^a % (n)	Współczynnik wyleczenia na kurację zakończoną ^b % (n)
≤ 18 lat (n= 41)	26/15	61,0 (25/41)	96,2 (25/26)
>18 lat (n= 44)	33/11	59,1 (26/44)	78,8 (26/33)

Skróty: FU, obserwacja; ITT, zamiar leczenia.

^aBrakujące dane analizowano jako „brak reakcji” (tj. niepowodzenie leczenia).

^bBrakujące dane zostały wyłączone z analizy.

4 | DYSKUSJA

Wyniki tej pracy wskazują na wysoki współczynnik wyleczenia brodawek podeszgowych w grupie pacjentów o różnym wieku, ciężkości choroby i wywiadzie, stosujących terapię mikrofalową. Stwierdziliśmy, że 60% (51/85) pacjentów osiągnęło ustąpienie objawów po średnio 2,3 sesjach, a odsetek ten był wyższy u pacjentów, którzy ukończyli trzy sesje (71,0% [22/31]). Jednak te wyniki ITT są szacunkami „najgorszego przypadku”, które prawdopodobnie zaniżają rzeczywisty potencjał reakcji na mikrofały, w oparciu o porównanie ze współczynnikami wyleczenia na zakończenie leczenia. Niemniej jednak wyniki ITT wypadają korzystnie w porównaniu z innymi metodami leczenia (Rysunek 4) i potwierdziły wnioski z pilotażowego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, dotyczącego leczenia brodawek podeszgowych za pomocą maksymalnie czterech sesji mikrofalowych.^{10–14,16} W przeciwieństwie do pacjentów leczonych krioterapią lub kwasem salicylowym, nie stwierdziliśmy istotnych różnic dla współczynnika wyleczenia między dziećmi a dorosłymi (61,0% [25/41] wobec 59,1% [26/44]).¹³ Inne czynniki potencjalnie wpływające na wyniki leczenia mogą obejmować liczbę i wielkość zmian chorobowych, włączenie pacjentów z opornymi brodawkami, brodawkami rąk lub historią samoleczenia, a także ustawienia energii urządzenia mikrofalowego.^{9,13,16} Analiza punktacji bólu brodawek u pacjenta wykazała, że u wszystkich pacjentów, niezależnie od ostatecznego wyniku leczenia, zaobserwowano znaczną redukcję bólu po leczeniu, przy czym średnia punktacja bólu zmniejszyła się z 3,3 do 0,08 (Rysunek 5). Wpływ mikrofały na zmniejszenie bólu brodawek wykazano w podobny sposób w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, w którym odnotowano zmniejszenie średniej oceny bólu przed i po zakończeniu

leczenia (2,85 do 0).¹⁶ Podobne zmniejszenie bólu zaobserwowano także u pacjentów poddawanych leczeniu mikrofalami

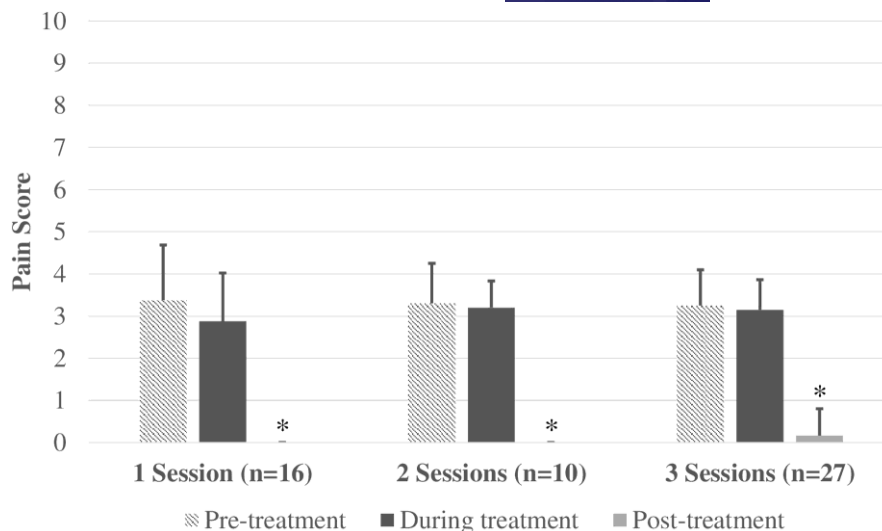
bolesnych zrogowaceń.¹⁷ Przyczyny tego efektu nie są jasne, chociaż sugeruje się, że podgrzanie zakończeń nerwowych w skórze może prowadzić do zmniejszenia wrażliwości nerwów ze wzrostem progu bólu, co prowadzi do późniejszego zmniejszenia odczuwanego bólu przez pacjenta.¹⁸

Podobnie, stwierdzono, że hipertermia wywołana mikrofalami łagodzi ból u pacjentów z tendinopatią, chorobą zwyrodnieniową stawów lub zespołem cieśni nadgarstka, co dodatkowo potwierdza pogląd, że leczenie mikrofalami może wywierać wpływ na lokalne mechanizmy bólu.^{19–21}

Poprzednie badanie wykazało, że ponad połowa lekarzy (66,2% [47/71]) stosuje środki łagodzące ból podczas sesji leczenia mikrofalami, w tym znieczulenie, techniki bramkowania lub dystrykcyjne, a także podtlenek azotu.⁹ W tym badaniu nie zaobserwowaliśmy istotnego wzrostu poziomu bólu w miejscu zmiany podczas leczenia (Rysunek 5). Różnicę tę można przypisać ustawieniu energii urządzenia mikrofalowego (8 W przez 2 s odpowiada 16 dżułom w tym badaniu w porównaniu z 16–20 dżułami, jak podano wcześniej).⁹ Zgłoszono jeden przypadek owrzodzenia w miejscu zabiegu u pacjenta, któremu podano znieczulenie miejscowe, ta obserwacja doprowadziła do zaprzestania stosowania znieczulenia miejscowego po decyzji lekarza. Żaden inny pacjent nie otrzymał znieczulenia miejscowego w trakcie tego badania i nie zgłoszono żadnych innych przypadków owrzodzeń. Inne wcześniej zgłoszone działania niepożądane w reakcji na leczenie mikrofalami, których nie zaobserwowano w tym badaniu, obejmowały słabe gojenie i powstawanie pęcherzy.⁹

Porównanie z wcześniejszymi doniesieniami na temat tradycyjnych metod leczenia, takich jak krioterapia i kwas salicylowy, a także środków eksperymentalnych, w tym bleomycyny i 5-fluorouracylu, wykazało różny stopień skuteczności w wywoływaniu całkowitego usunięcia brodawek podeszgowych (Rysunek 4). W naszym badaniu współczynnik wyleczenia brodawek podeszgowych wyniósł 60,0% (51/85) i był znacznie wyższy w porównaniu z pacjentami leczonymi krioterapią (13,6% [15/110] do 29,7% [11/37]) lub miejscowo stosowanym kwasem salicylowym (14,3% [17/119] do 32,6% [14/43]).^{11–13} Dozmiatanowe wstrzyknięcie bleomycyny, choć skuteczne u 69,2% (18/26) pacjentów, u których zmiany ustąpiły w 8. tygodniu, może mieć ograniczoną użyteczność ze względu na ból w miejscu wstrzyknięcia; szczególnie u pacjentów z wieloma brodawkami.^{12,22} Po wstrzyknięciu do zmiany chorobowej bleomycyny zgłoszono także jeden przypadek strupa krwotocznego.²² Podobnie w innym badaniu wykazano 93,3% (14/15) współczynnik wyleczenia u pacjentów leczonych roztworem składającym się z 1% kantarydyny, 20% żywicy podofilinowej i 30% kwasu salicylowego po chirurgicznym rozwarstwieniu brodawek podeszgowych.¹⁰

RYSUNEK 5 Ocena bólu zgłaszana przez pacjentów, którzy odbyli do trzech sesji leczenia mikrofalami przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz po leczeniu. * $p < 0,0001$ w porównaniu



Skutki uboczne, w tym ból, pęcherze i pęcherze krwotoczne, mogą również ograniczać użyteczność tej metody.¹⁰

Wysoki współczynnik wyleczenia wykazywany przez zastosowanie mikrofal może wynikać z ogrzewania komórek zakażonych HPV. Urządzenie dostarcza do skóry promieniowanie mikrofalowe, co prowadzi do szybkiego wzrostu leczonego obszaru do poziomu hipertermii lub szoku cieplnego w zakresie 41–45°C, czyli o kilka stopni powyżej temperatury ciała (37°C). Poprzednie badania wykazały, że podniesienie temperatury tkanek ciała do tego zakresu może modulować szereg procesów odpornościowych bez powodowania znaczących uszkodzeń tkanek.²³ Hipertermiczne temperatury stosowane na skórę zakażoną HPV mogą przyspieszyć ustępowanie brodawek, pozytywnie wpływając na wiele aspektów reakcji immunologicznej.²⁴ Jeżeli tkanka jest wystawiona na działanie temperatur powyżej 41°C przez dłuższy czas, prawdopodobne jest uszkodzenie i śmierć komórek. Jednakże komórki poddane stresowi spowodowanemu kilkusekundowym ogrzewaniem mikrofalowym wytwarzają cząsteczki zwane białkami szoku cieplnego (HSP).²⁵ Wyewoluowały one, aby chronić komórki w warunkach ekstremalnego stresu przed śmiercią komórkową. HSP pełnią wiele funkcji – przede wszystkim jako białka opiekuńcze, które biorą udział w zwijaniu, regulacji kształtu i degradacji białek wewnątrzkomórkowych.⁶ Ponadto wykazano, że HSP-70 indukuje dojrzewanie komórek Langerhansa i nasila ich migrację do węzłów chłonnych. Porównując skórę normalną ze skórą zakażoną HPV odkryto, że reakcja migracyjna była bardziej wyraźna w skórze zakażonej HPV.²⁶ Wykazano także, że uwalnianie HSP stymuluje uwalnianie cytokin z komórek prezentujących antygen, tlenu azotu, czynników chemotaktycznych z makrofagów oraz stymuluje działanie przeciwnowotworowe układu odpornościowego.²³ Ponadto wydaje się, że leczenie mikrofalami ma bardziej bezpośredni wpływ na keratynocyty zakażone HPV, zakłócając ekspresję białek wirusowych i apoptozę komórek.^{25,27}

Niektóre ograniczenia naszego badania obejmują retrospektywny projekt badania i brak bezpośrednich porównań z innymi metodami leczenia. Badanie to jest jednym z pierwszych oceniających przydatność wyrobów mikrofalowych u pacjentów z brodawkami podszwowymi, w tym u pacjentów po wcześniejszym nieudanym leczeniu i ze zmianami utrzymującymi się przez ≥ 2 lata, charakterystycznymi dla brodawek opornych. Dalsze badania są uzasadnione, aby potwierdzić nasze ustalenia i dokładniej wyjaśnić mechanizm działania leczenia mikrofalowego.

5 | WNIOSKI

Zastosowanie energii mikrofalowej w leczeniu brodawek podszwowych wykazało wysoki współczynnik wyleczenia wynoszący 60% (51/85) w kohorcie 85 pacjentów po jednym cyklu leczenia. Współczynnik wyleczenia wyniósł 86,4% (51/59) u pacjentów, którzy ukończyli leczenie. Pacjenci, którzy otrzymali trzy sesje, osiągnęli wyższy współczynnik wyleczenia (71,0% [22/31]). Współczynniki wyleczenia były podobne u dzieci (61,0% [25/41]) i u dorosłych (59,1% [26/44]). Znacząca liczba pacjentów z opornymi brodawkami również uzyskała wyleczenie po czterech lub więcej sesjach (42,9% [3/7]). U pacjentów, którzy zakończyli leczenie, zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie bólu związanego ze zmianami (ocena bólu po leczeniu 0,08 [0,4], $p < 0,0001$ w odniesieniu do okresu przed leczeniem); nie zaobserwowano żadnych innych działań niepożądanych. W tej grupie pacjentów leczenie mikrofalami okazało się bezpieczną i skuteczną metodą leczenia brodawek podszwowych, gdy inne metody leczenia mogły okazać się nieskuteczne lub wykazywać słabą skuteczność.

WKŁAD AUTORÓW

W konceptualizację zaangażowani byli IRB, RMC i AKG; TW, EAC, IRB i RMC byli zaangażowani w przeglądanie danych; w analizę formalną zaangażowani byli TW, EAC, IRB i RMC; RMC był zaangażowany w badanie; w metodologię zaangażowani byli RMC, AKG, IRB, EAC i TW; w zarządzanie projektem zaangażowani byli AKG i EAC; AKG i RMC byli zaangażowani w zasoby; w nadzór brali udział AKG, EAC i IRB; w walidację zaangażowani byli AKG i RMC; TW zajmował się wizualizacją; TW, RMC i IRB brali udział w utworzeniu – przygotowanie oryginalnego projektu; AKG i EAC zajmowali się utworzeniem – recenzowaniem i redakcją.

OŚWIADCZENIE O KONFLIKCIE INTERESÓW

AKG, TW i EAC nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów. IRB jest konsultantem Emblation Limited. RMC jest konsultantem Emblation Inc, USA.

OŚWIADCZENIE O DOSTĘPNOŚCI DANYCH

Dane potwierdzające wnioski z tego badania są dostępne u odpowiedniego autora na uzasadnioną prośbę.

