

Artykuł badawczy

Randomizowane badanie kliniczne porównujące laser i krioterapię w leczeniu brodawek podeszwowych: skuteczność i bezpieczeństwo

Giuliana Secolo,¹ Innocenzo Salvatore Secolo,¹ Nadia Fernández-Ehrling ²,
Juan Vicente-Mampel ³, Raul Gallego-Estévez,² and Javier Ferrer-Torregrosa ²

¹Studio Secolo di Podologia, Via Etnea 414, 95128 Catania, Włochy

²Katedra Podologii, Wydział Medycyny i Nauk o Zdrowiu, Katolicki Uniwersytet w Walencji „San Vicente Mártir”, Walencja, Hiszpania

³Katedra Fizjoterapii, Wydział Medycyny i Nauk o Zdrowiu, Katolicki Uniwersytet w Walencji „San Vicente Mártir”, Walencja, Hiszpania

Correspondence should be addressed to Juan Vicente-Mampel; juan.vicente@ucv.es

Received 15 June 2024; Accepted 6 February 2025

Academic Editor: Yung-Tsu Cho

Copyright © 2025 Giuliana Secolo et al. Dermatologic Therapy published by John Wiley & Sons Ltd. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Wprowadzenie: Brodawki podeszwowe są powszechnymi zmianami skórnymi wywołanymi przez wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), które mogą powodować dyskomfort i obniżać jakość życia. Istnieje wiele opcji terapeutycznych, takich jak krioterapia czy laseroterapia, jednak nadal brakuje wysokiej jakości badań porównawczych.

Metody: Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne z udziałem 44 pacjentów z brodawkami podeszwowymi, losowo przydzielonych do dwóch grup po 22 osoby. Zabiegi wykonywano w odstępach tygodniowych, oceniając gojenie kliniczne, natężenie bólu w skali VAS oraz występowanie powikłań.

Wyniki: Laser usuwał brodawki w istotnie mniejszej liczbie sesji (średnio 3,26) w porównaniu z krioterapią (średnio 4,06) ($\pi = 0,022$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem bezpieczeństwa ani odczuwanego bólu.

Wnioski: Laser diodowy umożliwia szybsze usuwanie brodawek podeszwowych niż krioterapia i stanowi obiecującą, nieinwazyjną alternatywę terapeutyczną. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i profilu bezpieczeństwa tej metody.

Rejestracja badania: ClinicalTrials.gov, identyfikator: NCT06228521

Słowa kluczowe: gojenie kliniczne; krioterapia; laser diodowy; ból; brodawki podeszwowe; randomizowane badanie kliniczne

1. Wprowadzenie

Brodawki podeszwowe są łagodnymi zmianami skórnymi wywołanymi przez wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), które najczęściej występują w obszarach narażonych na ucisk na podeszwie stopy [1]. Typy HPV 2, 4, 27, 57 oraz 60 są najczęściej odpowiedzialne za powstawanie skórných brodawek podeszwowych [1, 2]. Częstość ich występowania szacuje się na 7–12% populacji [3] i jest ona wyższa u dzieci oraz młodych dorosłych [1], szczególnie w wieku 12–16 lat [3, 4]. U osób starszych częstość występowania brodawek maleje, co wiąże się z większą odpornością immunologiczną. Czynniki geograficzne i społeczno-ekonomiczne, takie jak ciepły i wilgotny klimat oraz chodzenie boso, mogą zwiększać częstość występowania brodawek podeszwowych [5]. Brodawki podeszwowe są wysoce

zakaźne i łatwo przenoszą się w wilgotnych miejscach, takich jak szatnie czy baseny [1, 6]. Chociaż większość z nich ustępuje samoistnie, często dochodzi do nawrotów, a w niektórych przypadkach zmiany postępują i ulegają rozszerzeniu, co wymaga leczenia [7]. Klinicznie brodawki podeszwowe objawiają się jako zmiany hiperkeratotyczne o zróżnicowanym zabarwieniu [8], dobrze odgraniczone, z nieregularną powierzchnią wynikającą z wydłużenia grzebieni naskórkowych [9]. Zwykle są bezobjawowe, jednak mogą powodować ból lub trudności w chodzeniu. Lokalizują się w obszarach największego obciążenia podeszwowego, takich jak pięty, głowy kości śródstopia czy palce. Rozpoznanie opiera się zazwyczaj na badaniu klinicznym, obserwacji zmiany przy ucisku bocznym oraz kompresji [10], jednak techniki takie jak dermoskopia zwiększają pewność diagnostyczną [11]. Opcje terapeutyczne

obejmując metody fizyczne (krioterapię oraz Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – LASER) [12–14], środki chemiczne (kwas salicylowy, kwas monochlorooctowy oraz kwas trichlorooctowy) [2, 15, 16], a także leki immunomodulujące lub przeciwnowotworowe [6, 17], stosowane w celu eliminacji zmian chorobowych oraz towarzyszącego im bólu.

Krioterapia z użyciem ciekłego azotu jest powszechnie uznawana za leczenie pierwszego rzutu w terapii brodawek podszewkowych, jednak zgłaszane wskaźniki wyleczenia są bardzo zróżnicowane i wynoszą od 26% do 93% [12, 18–20]. Zmienność ta może wynikać z różnic w stosowanych protokołach terapeutycznych, takich jak czas trwania [21] i częstotliwość cykli zamrażania, metoda aplikacji, a także z czynników indywidualnych pacjenta, w tym głębokości zmiany, grubości skóry oraz liczby i wielkości brodawek [12]. Czynniki te wpływają na skuteczność obserwowaną zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach opublikowanych w literaturze, co tłumaczy szeroki zakres odsetków wyleczeń raportowanych w dostępnych publikacjach. W istocie cykle zamrażania–rozmarzania są wykonywane z różnym czasem trwania i w różnych odstępach, w zależności od przyjętego protokołu terapeutycznego [13, 22]. Istnieją również nowsze metody leczenia, takie jak laseroterapia, które wydają się obiecującą alternatywą ze względu na wysoką skuteczność [8, 23, 24]; jednak nadal potrzebne są wysokiej jakości badania porównawcze. Laser diodowy jest laserem półprzewodnikowym, który wywołuje selektywną fotokoagulację i waporyzację tkanek, wykorzystując energię do generowania selektywnego ciepła w określonych chromoforach skóry, takich jak hemoglobina i melanina, co prowadzi do kontrolowanej fototermolizy bez uszkodzania otaczających tkanek [25–27]. Krioterapia, która wykorzystuje ekstremalne zimno do zamrażania i niszczenia tkanek w sposób bardziej nieselektywny, prowadzi do martwicy oraz bardziej rozległej odpowiedzi zapalnej. W związku z tym laseroterapia została zaproponowana jako alternatywna metoda leczenia brodawek podszewkowych, przynosząca obiecujące rezultaty [20, 28]. Celem niniejszego randomizowanego badania klinicznego było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa krioterapii oraz lasera diodowego w leczeniu brodawek podszewkowych poprzez rzetelną ocenę wyleczenia klinicznego, bólu odczuwanego przez pacjenta oraz występowania powikłań. W badaniu tym dążyliśmy do ustalenia, czy zastosowanie lasera diodowego wykazuje większą skuteczność niż krioterapia w usuwaniu prostych brodawek podszewkowych.

1. Metody

2.1. Projekt badania. Przeprowadzono 5-tygodniowe, randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z pojedynczym zaślepieniem, zgodnie z wytycznymi CONSORT [29]. Do badania włączono dwie równoległe grupy eksperymentalne, liczące po 22 pacjentów, w celu porównania efektów dwóch metod leczenia. Pierwsza grupa eksperymentalna była poddawana zabiegom krioterapii CryoIQ w temperaturze -89°C , natomiast druga grupa otrzymywała terapię przy użyciu lasera LASEmaR MINI 980. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Etyki Badań Katolickiego Uniwersytetu w Walencji (numer zgody: UCV/2022-2023/080) i przeprowadzone zgodnie z zasadami etycznymi Deklaracji Helsińskiej [30]. Zbieranie danych odbywało się w okresie od 1 lutego 2024 r. do 31 marca 2024 r., w modelu pojedynczego zaślepienia, w Studio di Podologia Scolo Clinic (Włochy). Wszyscy uczestnicy zostali zrekrutowani z tej samej kliniki i wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu [29, 31].

2.2. Uczestnicy. Do badania włączono 44 pacjentów (22 mężczyzn i 22 kobiety) o średnim wieku $37,89 \pm 15,04$ lat, którzy spełniali kryteria włączenia: (i) wiek od 18 do 60 lat oraz (ii) obecność prostych brodawek podszewkowych. Z badania wykluczono pacjentów z: (i) cukrzycą, (ii) chorobami niedokrwinnymi, (iii) immunosupresją lub (iv) zespołem Raynauda. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup terapeutycznych: grupy LASEmaR ($n = 22$) oraz grupy CryoIQ ($n = 22$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych zmiennych demograficznych i klinicznych pomiędzy obiema grupami (Tabela 1). Wszyscy uczestnicy ukończyli badanie i zostali uwzględnieni w analizach zgodnie z przypisaniem do grup terapeutycznych.

2.3. Wielkość próby i randomizacja. Wielkość próby została oszacowana przy użyciu oprogramowania G*Power (Franz Faul, Uniwersytet w Kilonii, Kilonia, Niemcy), wersja 3.1.9.2. Ze względu na brak podobnych badań umożliwiających obliczenie wielkości próby na podstawie referencyjnych średnich i odchyłeń standardowych (SD), zastosowano model dwóch populacji o rozkładzie normalnym, przyjmując, że odchylenie standardowe obu populacji jest takie samo i wynosi jedną jednostkę. Analizę przeprowadzono przy założonym poziomie istotności 5% oraz mocy statystycznej 80%, umożliwiającej wykrycie różnicy wynoszącej 0,85 jednostki. Zakładano, że obie próby będą miały taką samą liczbę obserwacji, a straty uczestników w trakcie badania nie wystąpią. Wymagana minimalna liczba obserwacji wynosiła 22 osoby w każdej grupie, co dało łącznie 44 obserwacje. Oczekiwana połowa szerokości przedziału ufności wynosiła 0,60847 jednostki. W celu zapewnienia wewnętrznej trafności badania oraz uniknięcia błędów systematycznych, uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup terapeutycznych: laseroterapii lub krioterapii. Do wygenerowania sekwencji randomizacji zastosowano skomputeryzowany system wykorzystujący algorytm liczb pseudolosowych, co pozwoliło zminimalizować błąd selekcji oraz zrównoważyć wyjściowe cechy badanych pomiędzy grupami, zapewniając równomierne rozłożenie potencjalnych czynników zakłócających. Sekwencja randomizacji została wygenerowana przez niezależnego badacza, nieuczestniczącego w procesie rekrutacji ani oceny wyników, przy użyciu programu Microsoft Excel (Redmond, Waszyngton, USA). Sekwencję przechowywano w zabezpieczonym pliku, a jej poprawność była okresowo weryfikowana w celu zapewnienia ścisłego przestrzegania procedury. Uczestnicy byli przydzielani do grup kolejno, zgodnie z wcześniej ustaloną kolejnością randomizacji, bez jakichkolwiek odstępstw.

W celu zachowania obiektywizmu, procedury terapeutyczne były wykonywane przez przeszkolonych badaczy, zgodnie z ujednoliconymi protokołami dla obu metod, bez ich udziału w rekrutacji pacjentów ani w ocenach kontrolnych po zakończeniu leczenia. Badanie miało charakter pojedynczo zaślepienia — uczestnicy byli poinformowani, że otrzymają jedną z dwóch zatwierdzonych metod leczenia brodawek podszewkowych, jednak nie byli informowani o konkretnej zastosowanej terapii. Oceny po zakończeniu leczenia były przeprowadzane przez niezależnych oceniających, którzy byli zaślepieni co do przydziału do grup, nie uczestniczyli w sesjach terapeutycznych oraz unikali rozmów z uczestnikami na temat szczegółów leczenia, co zapewniło bezstronną ocenę wyników. Wszystkie szczegóły dotyczące randomizacji, w tym przydziały do grup oraz integralność sekwencji losowania, zostały udokumentowane i bezpiecznie przechowywane na potrzeby ewentualnych audytów, zapewniając pełną przejrzystość procesu badawczego.

Tabela 1. Dane demograficzne uczestników badania

Zmienna	Wszyscy uczestnicy (n = 44)	LASEmaR (n=22)	CryoIQ (n=22)	wartość p
Wiek (średnia ± SD)	37.89 ± 15.04	39.00 ± 16.72	36.77 ± 13.45	0.63
(18.0, 28.75)	14 (31.82%)	8 (57.14%)	6 (42.86%)	0.74
(28.75, 39.5)	7 (15.91%)	1 (14.29%)	6 (85.71%)	0.09
(39.5, 50.25)	11 (25%)	6 (54.55%)	5 (45.45%)	1.0
(50.25, 61.0)	12 (27.27%)	7 (58.33%)	5 (41.67%)	0.73
Wzrost (m)	167.66 ± 9.09	167.23 ± 7.82	168.09 ± 10.38	0.76
Masa ciała (kg)	68.68 ± 9.60	69.91 ± 8.84	67.45 ± 10.37	0.40
Wskaźnik masy ciała BMI (kg/m ²)	24.43 ± 2.95	25.05 ± 3.17	23.81 ± 2.65	0.17
Płeć, n (%)				
Mężczyźni	22 (50%)	10 (45.45%)	10 (45.45%)	1.00
Kobiety	22 (50%)	12 (54.55%)	12 (54.55%)	
Lokalizacja, n (%)				
Przodostopie	26 (59.09%)	13 (59.09%)	13 (59.09%)	0.82
Śródstopie	3 (6.82%)	1 (4.55%)	2 (9.09%)	
Tyłostopie	14 (34.09%)	8 (36.36%)	7 (31.82%)	
Palenie tytoniu	4 (9.09%)	3 (13.64%)	1 (4.55%)	0.29
Wywiad rodzinny				
Tak	17 (38.64%)	10 (45.45%)	7 (38.64%)	0.35
Nie	27 (61.36%)	12 (54.55%)	15 (68.18%)	
Wywiad osobisty (choroby towarzyszące)				
Tak	15 (34.09%)	7 (31.82%)	8 (36.36%)	0.75
Nie	29 (65.91%)	15 (68.18%)	14 (63.64%)	

Uwaga: Zastosowano test chi-kwadrat.

2.4. Interwencja. Przed rozpoczęciem leczenia wykonano powierzchowne opracowanie (debridement) brodawki w celu usunięcia najbardziej zewnętrznych i zrogowaciałych warstw zmiany. Do zabiegu użyto rękojści skalpela nr 3 z ostrzami nr 10. Procedura przygotowawcza umożliwia lepszą penetrację zastosowanej terapii do tkanki docelowej, a tym samym optymalizuje jej działanie na struktury obecne w obrębie brodawki. W grupie CryoIQ zastosowano krioterapię polegającą na aplikacji ciekłego azotu przy użyciu urządzenia CryoIQ 25 g/N₂O (kriopistolet). Technika ta, znana również jako kriochirurgia, opiera się na zasadzie kriodestrukcji komórkowej wywołanej ekstremalnym schłodzeniem tkanek. Procedura obejmowała kontrolowany cykl zamrażania i rozmrażania zmiany brodawkowej, ze standaryzowanym czasem trwania 5 sekund dla każdej fazy. Podczas etapu zamrażania ciekły azot, znajdujący się w stanie kriogenicznym w temperaturze –196°C (–320°F), był aplikowany bezpośrednio na brodawkę za pomocą kriopistoletu. Urządzenie to posiada system podawania umożliwiający kontrolowane uwalnianie czynnika kriogenicznego w postaci strumienia lub drobnej mgły. Temperatura zamrażania osiągnęta przez urządzenie CryoIQ wynosi –89°C (–128°F), co stanowi zakres termiczny wystarczający do indukowania powstawania wewnątrzkomórkowych kryształów lodu, prowadzących do zniszczenia zakażonych wirusem HPV komórek naskórka tworzących brodawkę (rycina 1).

Grupa LASEmaR była leczona laserem diodowym o długości fali 980 nm (LASEmaR MINI 980; 980 nm), wykorzystującym technologię lasera półprzewodnikowego, szeroko stosowaną w zastosowaniach biomedycznych ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo. Parametry naświetlania zostały starannie skonfigurowane i ujednolicone: zastosowano moc wyjściową 2,0 W, czas ekspozycji 5 s oraz średnicę wiązki laserowej 1,0 mm (rycina 2). Należy jednak podkreślić, że obie metody leczenia wiążą się z pewnymi ograniczeniami, które

mogą wpływać na ich skuteczność. Terapia laserowa wymaga specjalistycznych umiejętności technicznych, aby uniknąć zmienności wyników, a jej koszt może ograniczać dostępność terapii, podobnie jak indywidualna wrażliwość pacjentów na ten rodzaj leczenia [28, 32].

2.5. Miary wyników

2.5.1. Pomiar zmiennych antropometrycznych. W pierwszym dniu procedury przeprowadzono wywiad z pacjentką w celu zebrania danych antropometrycznych, a następnie dokonano pomiaru masy ciała i wzrostu przy użyciu wagi wyposażonej we wbudowany wzrostomierz. Do dokumentacji włączono również informacje dotyczące występowania brodawek u członków rodziny, możliwych powikłań oraz przebiegu obserwacji kontrolnych podczas cotygodniowych wizyt aż do momentu wyleczenia.

2.5.2. Odczuwanie bólu jako główny punkt końcowy. Do oceny natężenia bólu powszechnie stosuje się w praktyce klinicznej oraz badaniach naukowych wizualną skalę analogową (VAS). Narzędzie to składa się z prostej linii, zazwyczaj o długości 10 cm (100 mm), choć jej długość może się różnić. Linia rozpoczyna się od określenia „Brak bólu” po lewej stronie (wartość 0), a kończy na „Maksymalny ból” po prawej stronie (wartość 10). Pacjenci są proszeni o zaznaczenie na linii punktu, który najlepiej odzwierciedla aktualnie odczuwany przez nich poziom bólu. Pomiar były wykonywane co tydzień przez cały okres leczenia, podczas każdej wizyty pacjenta. Obejmowały one ocenę wyjściową przed pierwszą sesją terapeutyczną, pomiary wykonywane w trakcie każdej sesji w celu wykrycia natychmiastowych zmian w percepcji bólu oraz ocenę końcową po zakończeniu leczenia.



Rycina 1. Przebieg leczenia w grupie CryoIQ.



Rycina 2. Przebieg leczenia w grupie LASEmaR.

Skala VAS jest ceniona za swoją prostotę i uniwersalność, co pozwala na jej łatwe zastosowanie w różnych kontekstach, takich jak ocena pacjentów w warunkach szpitalnych czy badania naukowe dotyczące leczenia bólu [33].

2.5.3. Dni monitorowania jako drugorzędowy punkt końcowy. Kompleksowe monitorowanie oraz ocena postępu klinicznego w procesie ustępowania brodawek były przeprowadzane co tydzień. Postęp gojenia zmiany oceniano na podstawie badania wzrokowego oraz palpacyjnego, dokumentując etap remisji oraz integralność otaczającej skóry. Ustąpienie brodawki podeszwowej definiowano jako całkowity brak klinicznych cech zmiany oraz pełne odtworzenie prawidłowej struktury skóry przy dokładnej ocenie. Podczas cotygodniowych wizyt kontrolnych oceniano ewolucję zmiany, a następnie podejmowano jedną z trzech decyzji: zastosowanie kolejnej sesji terapeutycznej, odroczenie leczenia do kolejnej wizyty tygodniowej lub uznanie, że brodawka uległa całkowitemu wyleczeniu. Takie podejście umożliwiało indywidualne dostosowanie terapii do potrzeb każdego pacjenta [18]. Decyzje terapeutyczne były podejmowane wspólnie przez badaczy, co zapewniało spójność i wysoką rzetelność oceny skuteczności leczenia.

2.5.4. Oceny kliniczne jako analiza eksploracyjna. W celu zapewnienia bezstronności oraz zminimalizowania ryzyka wystąpienia błędów systematycznych, do przeprowadzania okresowych ocen kontrolnych wyznaczono niezależnego klinicystę, który nie był poinformowany o przydziale pacjenta do danej grupy terapeutycznej. W przypadku gdy oceniający uznał, że pacjent nie został jeszcze wyleczony, pacjent był kierowany do innego oceniającego, który znał przypisanie do odpowiedniej metody leczenia i następnie przeprowadzał kolejną aplikację terapii. Wszelkie możliwe powikłania były dokumentowane w scentralizowanej bazie danych, co zapewniało szczegółowy i ciągły zapis w ramach procesu monitorowania bezpieczeństwa.

2.6. Analiza statystyczna. Dane przedstawiono jako wartości średnie oraz odchylenia standardowe (SD) po potwierdzeniu normalności rozkładu za pomocą testu Kolmogorowa–Smirnowa ($p > 0,05$). W celu oceny efektów interwencji zastosowano analizę wariancji z powtarzanymi

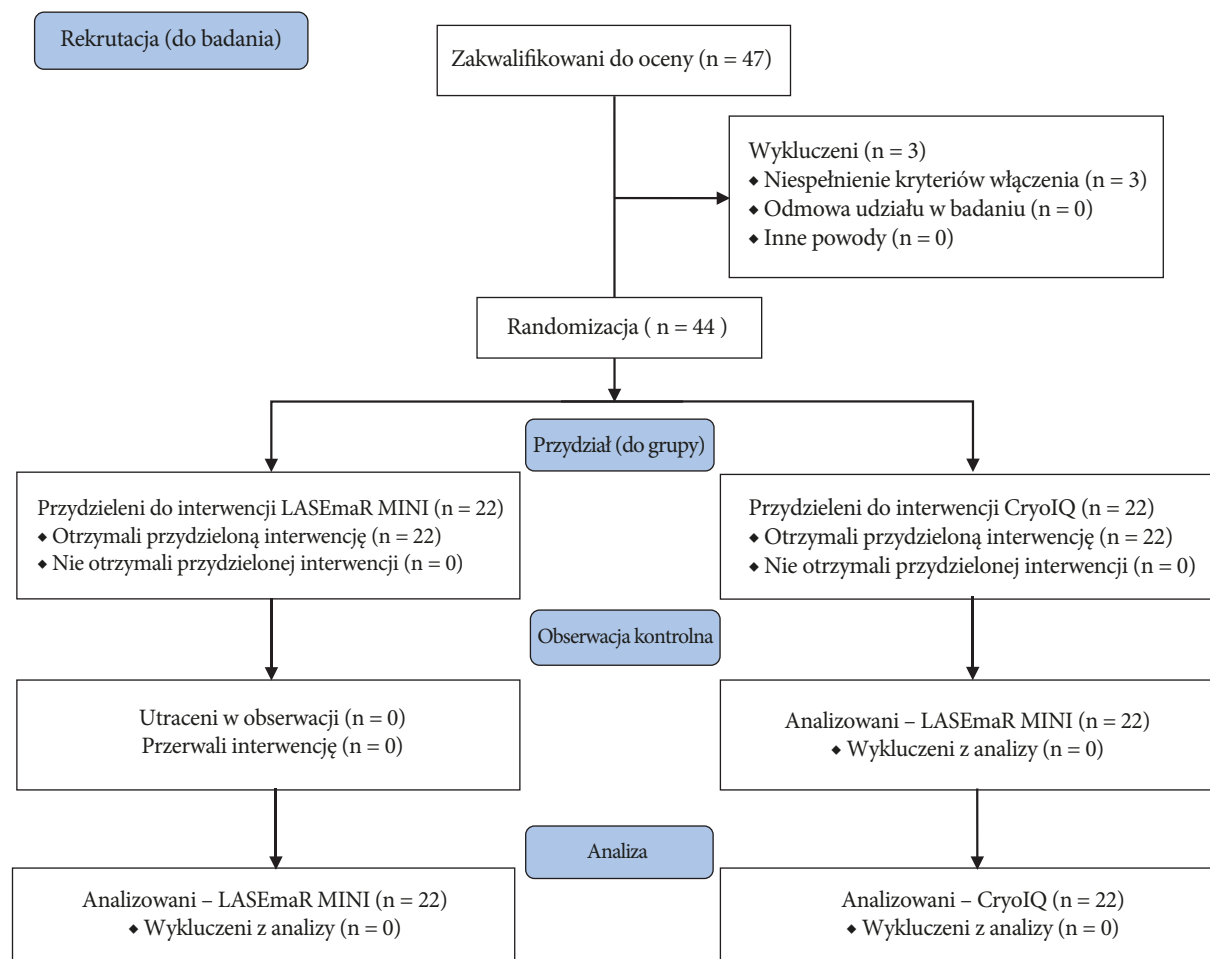
pomiarami (ANOVA). W przypadku wykrycia statystycznie istotnego efektu głównego przeprowadzono porównania post hoc z wykorzystaniem testu t-Studenta z korektą Bonferroniego w celu identyfikacji szczegółowych różnic pomiędzy grupami. Wielkość efektu interpretowano zgodnie z kategoriami zaproponowanymi przez Hopkinsa, klasyfikując je jako: trywialne ($< 0,20$), małe ($0,20–0,59$), umiarkowane ($0,60–1,19$), duże ($1,20–1,99$) lub bardzo duże ($\geq 2,00$) [34]. Wszystkie obliczenia przeprowadzono przy użyciu programu JASP (Holandia) — przyjaznego użytkownikowi, wizualnego oprogramowania zaprojektowanego do wykonywania zaawansowanych analiz statystycznych.

3. Wyniki

Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup terapeutycznych: 22 osoby otrzymały leczenie laserem diodowym (LASEmaR) (50%), a 22 osoby poddano krioterapii ciekłym azotem (CryoIQ) (rycina 3). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiennych demograficznych (tabela 1). Wszyscy uczestnicy ukończyli protokół badania i zostali uwzględnieni w analizie statystycznej zgodnie z przydziałem do grupy randomizacyjnej (analiza zgodna z zasadą intention-to-treat). W trakcie badania nie odnotowano utraty uczestników w obserwacji ani rezygnacji z udziału w żadnej z grup.

3.1. Ocena bólu według skali VAS. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu przedstawiono poniżej. W 1. tygodniu średnia wartość natężenia bólu w grupie leczonej laserem wynosiła 6,27 (SD = 2,53), natomiast w grupie krioterapii 5,86 (SD = 2,34). W 2. tygodniu zaobserwowano spadek średnich wartości w obu grupach: 4,27 (SD = 2,39) w grupie laserowej oraz 4,59 (SD = 1,97) w grupie krioterapii.

W 3. tygodniu średnie wartości nadal się obniżały i wynosiły odpowiednio 1,05 (SD = 1,65) dla grupy laserowej oraz 2,45 (SD = 2,42) dla grupy krioterapii. Ostatecznie, w 4. tygodniu wszyscy pacjenci z grupy laserowej byli już wyleczeni, natomiast w grupie krioterapii odnotowano średnią wartość 1,05 (SD = 1,46) u jednego pacjenta, co wskazuje na utrzymywanie się pewnej zmienności w tej grupie (rycina 4).

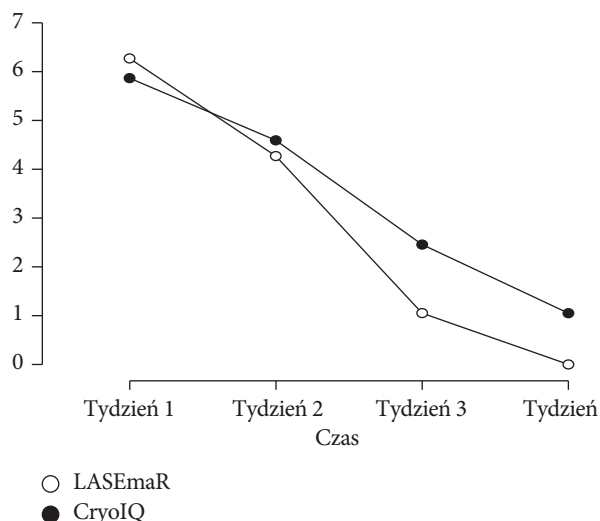


Rycina 3. Schemat przepływu uczestników badania zgodnie z CONSORT 2010.

Co istotne, choć w obu grupach zaobserwowano tendencję spadkową średnich wartości w kolejnych tygodniach, raportowane wartości odchylenia standardowego (SD) dostarczały cennych informacji na temat zmienności danych w każdej grupie i w każdym punkcie czasowym. Wyniki te przedstawiają ogólny obraz przebiegu leczenia w czasie i stanowią podstawę do dalszych badań oraz pogłębionych analiz. Wykazano istotny wpływ czynnika czasu ($F(3, 126) = 129,93$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,54$), co przedstawiono w tabeli 2. Oznacza to, że średnie wartości ocen różniły się istotnie pomiędzy poszczególnymi momentami pomiarowymi, a wielkość efektu była duża ($\eta^2 = 0,54$). Drugi wiersz tabeli nie wykazał istotnej interakcji pomiędzy czasem a rodzajem leczenia ($F(3, 126) = 3,33$; $p = 0,02$; $\eta^2 = 0,01$). Sugeruje to, że wpływ czasu nie różnił się istotnie pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi. Podsumowując, zaobserwowano istotny główny efekt czasu, wskazujący na znaczące zmiany wyników w kolejnych punktach pomiarowych, jednak nie stwierdzono istotnej interakcji pomiędzy czasem a leczeniem, co oznacza, że dynamika zmian była podobna w obu grupach.

Model GEE, skorygowany o współzmiennne takie jak wiek i płeć, wykazał, że początkowa średnia wartość nasilenia bólu (1. tydzień) w grupie referencyjnej leczonej metodą LASEmaR (leczenie = 0, płeć męska, średni wiek) wynosiła 7,74 punktu ($p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic w początkowych wartościach natężenia bólu pomiędzy metodami leczenia

(współczynnik = $-1,14$; $p = 0,228$) ani pomiędzy płciami (współczynnik = $-0,1666$; $p = 0,746$). Natomiast wiek wykazywał trend granicznie istotny statystycznie (współczynnik = $0,0329$; $p = 0,060$), co sugeruje, że starsi pacjenci mogą zgłaszać nieznacznie wyższe natężenie bólu, choć wielkość tego efektu była niewielka. Natężenie bólu istotnie zmniejszało się w czasie w obu grupach terapeutycznych (współczynnik = $-2,44$; $p < 0,001$), przy czym stwierdzono istotną interakcję pomiędzy rodzajem leczenia a czasem (współczynnik = $0,7335$; $p = 0,017$). Wskazuje to, że w grupie leczonej metodą CryoIQ redukcja bólu następowała szybciej w porównaniu z grupą LASEmaR (rycina 5). Wielkość efektu redukcji bólu w czasie była duża i wynosiła średnio 2,44 punktu na tydzień, natomiast interakcja leczenie–czas charakteryzowała się umiarkowaną wielkością efektu (współczynnik = $0,7335$), co podkreśla klinicznie istotną różnicę w tempie ustępowania bólu (rycina 6). Korekta o współzmiennne potwierdziła, że czynniki takie jak wiek miały minimalny wpływ na wartości bólu, natomiast płeć nie wykazywała istotnego znaczenia. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność obu metod leczenia w redukcji bólu w czasie, choć metoda CryoIQ może być preferowana u pacjentów oczekujących szybszej początkowej ulgi bólowej. Analiza ta podkreśla znaczenie indywidualnego doboru terapii w zależności od cech pacjenta oraz oczekiwanego przebiegu zmian natężenia bólu.



Rycina 4. Zmniejszenie wartości skali VAS w poszczególnych grupach terapeutycznych Rycina przedstawia przebieg zmian natężenia bólu ocenianego za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) w trakcie okresu leczenia w grupach CryoIQ i LASEmaR. Punkty oznaczają tygodniowe wartości średnie zgłaszane przez uczestników badania, natomiast linie obrazują ogólny trend redukcji bólu. Stopniowy spadek wartości w obu grupach odzwierciedla skuteczność zastosowanych metod leczenia, przy czym w grupie CryoIQ obserwowano szybszą redukcję bólu w początkowych tygodniach terapii. Słupki błędów dołączone do poszczególnych punktów przedstawiają zmienność wyników w obrębie grup. Analiza ta podkreśla czasową dynamikę ustępowania bólu, która stanowi istotny element przy doborze metody leczenia dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Tabela 2: Efekty dotyczące badanych

Czynnik	Suma kwadratów odchylen	gl	Wartość średnia kwadratu	F	p	η^2
Czas	836.61 ^a	3 ^a	278.87 ^a	129.93 ^a	< 0.001 ^a	0.54
Czas * leczenie	21.45 ^a	3 ^a	7.15 ^a	3.33 ^a	0.02 ^a	0.01
Błąd resztowy	270.43	126	2.15			

Uwaga: Zastosowano sumę kwadratów typu III.

^aTest sferyczności Mauchly'ego wskazuje, że założenie sferyczności nie zostało spełnione ($p < 0,05$).

Średnia liczba sesji terapeutycznych wymaganych do całkowitego usunięcia brodawki podeszwowej była istotnie niższa w grupie leczonej laserem diodowym LASEmaR ($3,09 \pm 0,92$ sesji) w porównaniu z grupą krioterapii CryoIQ ($3,91 \pm 0,92$ sesji), co wykazano za pomocą testu U Manna–Whitneya ($p = 0,02$). Wielkość efektu dla tego porównania była umiarkowana, z wartością biserialnej korelacji rang wynoszącą $-0,40$ (95% CI: $-0,65$ do $-0,08$).

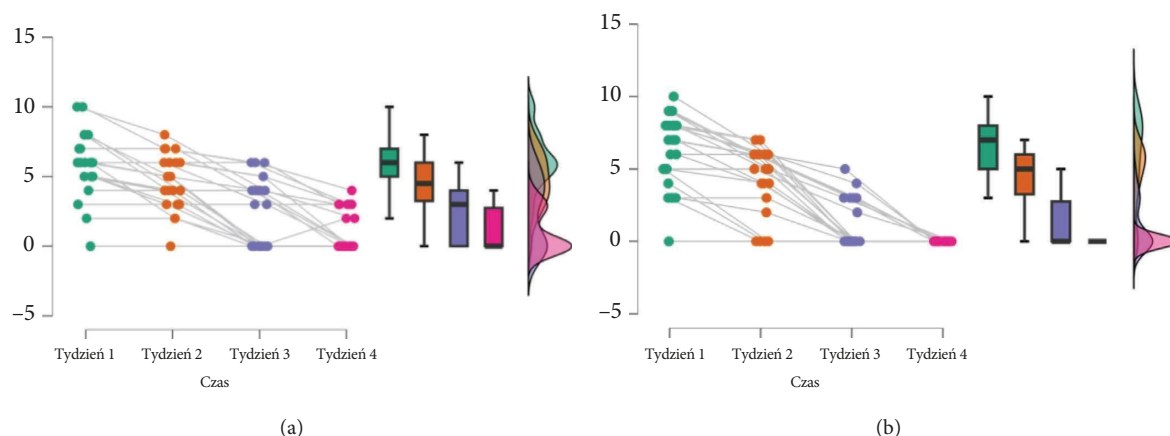
3.2. *Działania niepożądane.* Odnotowano tylko jedno powikłanie u jednego pacjenta, który doświadczał znacznego bólu, mimo braku nieprawidłowych objawów skórnych.

4. Dyskusja

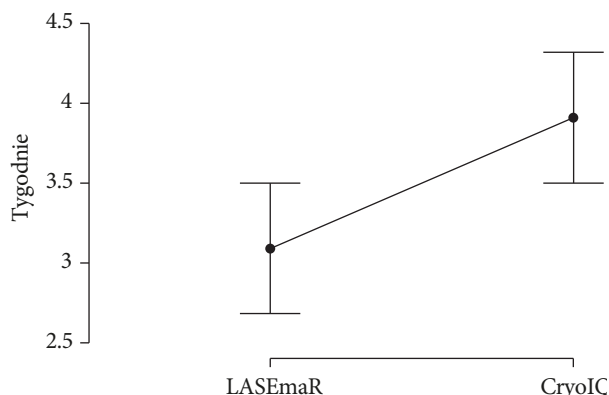
Uzyskane wyniki wykazały, że leczenie laserowe pozwalało na usunięcie brodawek w mniejszej liczbie sesji w porównaniu z krioterapią ($3,09 \pm 0,92$ vs $3,91 \pm 0,92$). Jednocześnie obie metody terapeutyczne były porównywalne pod względem bezpieczeństwa oraz natężenia bólu związanego z procedurą. Krioterapia jest uznawana za metodę pierwszego wyboru w leczeniu brodawek skórnych [7, 13, 15, 19–21]. W niniejszym badaniu krioterapia ciekłym azotem doprowadziła do całkowitego usunięcia wszystkich brodawek podeszwowych, przy średniej liczbie 3,91 sesji terapeutycznych. Uzyskany odsetek wyleczeń jest zgodny z wynikami wcześniejszych przeglądów systematycznych, które raportowały ogólne wskaźniki skuteczności w zakresie 45%–77%

[6, 12, 14, 18–20]. Z kolei terapia laserowa wyróżniła się jako obiecująca alternatywa w leczeniu różnych zmian dermatologicznych, w tym brodawek wirusowych [24]. Kilka wcześniejszych badań wykazało pozytywne rezultaty stosowania laserów diodowych w leczeniu brodawek podeszwowych [35], jednak były to serie przypadków bez grupy kontrolnej [12, 18–20]. Przeprowadzone przez nas badanie kliniczne dostarcza mocnych, ilościowych dowodów, pokazując, że laser diodowy (980 nm) umożliwia usunięcie brodawek podeszwowych w istotnie mniejszej liczbie sesji w porównaniu z krioterapią. Jednym z możliwych wyjaśnień szybszego działania lasera jest jego selektywny mechanizm działania [25].

W przeciwieństwie do krioterapii, która powoduje nieswoiste zniszczenie wszystkich warstw skóry, terapia laserowa działa selektywnie, celując w naczynia krwionośne zaopatrujące brodawkę poprzez absorpcję energii przez oksyhemoglobinę, co pozwala na zachowanie sąsiadujących zdrowych tkanek [25, 36]. Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi badaniami, które podkreślały skuteczność laserów diodowych w zmniejszaniu liczby sesji terapeutycznych potrzebnych do usunięcia brodawek podeszwowych [18, 28, 32]. Jednakże, choć wcześniejsze prace sugerowały, że lasery diodowe mogą być mniej bolesne ze względu na ich selektywne działanie i brak efektu zamrażania [20, 28], w naszym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wartościach natężenia bólu pomiędzy obiema grupami.



Rycina 5. Graficzne przedstawienie redukcji natężenia bólu w czasie w poszczególnych grupach terapeutycznych Rycina przedstawia przebieg zmian natężenia bólu w czasie w grupach leczonych metodami CryoIQ i LASEmaR. Dane oparto na predykcjach uzyskanych z modelu uogólnionych równań estymujących (GEE). W grupie CryoIQ zaobserwowano szybszą początkową redukcję bólu w porównaniu z grupą LASEmaR, choć pod koniec okresu obserwacji wartości w obu grupach zbliżyły się do siebie. Linie przedstawiają średnie tygodniowe wartości natężenia bólu, natomiast słupki błędów obrazują zmienność wyników w obrębie każdej z grup. Analiza ta podkreśla różnice w przebiegu ustępowania bólu w zależności od zastosowanej metody leczenia.



Rycina 6. Porównanie metod leczenia pod względem czasu gojenia Rycina 6 przedstawia średni czas gojenia w grupach leczonych metodami CryoIQ i LASEmaR. Zaobserwowano, że grupa leczona metodą LASEmaR charakteryzowała się krótszym czasem terapii, co podkreśla jej efektywność w szybszym osiągnięciu efektów klinicznych. Przedstawione wartości obejmują średnią oraz odchylenie standardowe dla każdej z grup. Uzyskane wyniki potwierdzają przewagę terapii laserowej jako nieinwazyjnej i skutecznej alternatywy w leczeniu brodawek.

Rozbieżność ta może wynikać z różnic w metodach oceny bólu, charakterystyce pacjentów oraz protokołach leczenia stosowanych w poszczególnych badaniach. Obserwacje te podkreślają znaczenie dalszych badań mających na celu wyjaśnienie tych rozbieżności oraz potwierdzenie uzyskanych wyników w większych i bardziej zróżnicowanych populacjach. Uzyskane wyniki niosą ze sobą kilka istotnych implikacji klinicznych. Umiarkowana wielkość efektu (korelacja $-0,40$) zaobserwowana w zmniejszeniu liczby sesji terapeutycznych przy zastosowaniu lasera diodowego podkreśla jego efektywność, umożliwiając osiągnięcie wyleczenia przy mniejszej liczbie wizyt pacjenta w porównaniu z krioterapią, podobnie jak wykazano w badaniu Hemmatlana [18]. Może to poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz zmniejszyć koszty i obciążenia logistyczne zarówno dla pacjentów, jak i dla świadczeniodawców opieki zdrowotnej. Ponadto duża wielkość efektu redukcji bólu w czasie ($\eta^2 = 0,54$) potwierdza ogólną skuteczność obu metod

leczenia w łagodzeniu dolegliwości, natomiast brak istotnej interakcji pomiędzy rodzajem leczenia a czasem ($\eta^2 = 0,01$) sugeruje, że redukcja bólu przebiega w podobny sposób w obu terapiach. Wyniki te umożliwiają klinicyście skupienie się na innych czynnikach, takich jak koszty, czas trwania terapii oraz preferencje pacjentów, podczas dostosowywania strategii leczenia.

Pod względem bezpieczeństwa żadna z metod leczenia nie spowodowała poważnych powikłań, choć u jednego pacjenta z grupy LASEmaR odnotowano niewielkie nasilenie bólu, podobnie jak w innych badaniach [18]. Wcześniejsze prace donosiły o częstych działaniach niepożądanych związanych z krioterapią, takich jak ból, powstawanie pęcherzy czy pozapalna depigmentacja skóry. Z kolei laser diodowy wykazał dobry profil bezpieczeństwa w innych zastosowaniach dermatologicznych [12, 18–20]. W niniejszym badaniu zaobserwowano niską częstość powikłań, co jest zgodne z przytoczonymi doniesieniami. Krioterapia była wiązana z działaniami niepożądanymi wynikającymi z rozległego uszkodzenia tkanek, mimo że powoduje ich mniej niż elektrokoagulacja [37], natomiast leczenie laserem diodowym jest na ogół bezpieczniejsze [18], z minimalnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak przemijający dyskomfort czy łagodny rumień. Zastosowanie ustandaryzowanych protokołów oraz staranne monitorowanie w naszym badaniu prawdopodobnie przyczyniły się do ograniczenia ryzyka związanego z obiema metodami leczenia, dodatkowo potwierdzając ich korzystne profile bezpieczeństwa. Obie terapie prowadziły do istotnej redukcji bólu w czasie, przy czym krioterapia wykazywała bardziej wyraźną początkową ulgę bólową, co może mieć znaczenie dla pacjentów oczekujących szybkiego zmniejszenia dolegliwości. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic w wartościach bólu ocenianego za pomocą skali VAS pomiędzy obiema grupami. Chociaż zaobserwowano nieznaczna tendencję do niższych wartości bólu w grupie leczonej laserem, różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Wcześniejsze badania sugerują, że terapie laserowe mogą być mniej bolesne, ponieważ nie wiążą się z procesem zamrażania tkanek [23, 24, 35], jednak wyniki niniejszego badania nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w tym zakresie, co podkreśla potrzebę przeprowadzenia badań na większych grupach pacjentów.

Przyszłe badania wielośrodkowe z większą liczebnością próby oraz dłuższym okresem obserwacji są niezbędne do potwierdzenia tych wstępnych wyników oraz oceny długoterminowych wskaźników nawrotów brodawek podeszwowych. Ponadto przyszłe prace badawcze powinny ocenić skuteczność leczenia w poszczególnych podgrupach pacjentów, takich jak dzieci oraz osoby z obniżoną odpornością, a także zbadać potencjał terapii skojarzonych. Jeśli wyższa skuteczność leczenia laserem diodowym zostanie potwierdzona, praktyka kliniczna może ulec redefinicji poprzez uznanie terapii laserowej za metodę pierwszego wyboru wśród nieinwazyjnych technik leczenia, co pozwoliłoby na znaczące skrócenie czasu terapii, zwiększenie satysfakcji pacjentów oraz wprowadzenie zmian w obowiązujących protokołach leczenia brodawek podeszwowych.

4.1. Ograniczenia. Chociaż liczebność próby w badaniu była statystycznie wystarczająca (44 uczestników), większa liczba badanych mogłaby dostarczyć jaśniejszego i bardziej wiarygodnego obrazu różnic pomiędzy metodami leczenia oraz lepiej odzwierciedlać populację ogólną. Dodatkowo zastosowanie wielu porównań statystycznych zwiększa ryzyko popełnienia błędu I rodzaju, polegającego na wykrywaniu istotnych różnic, które w rzeczywistości nie istnieją. W celu ograniczenia tego ryzyka zastosowano korektę Bonferroniego, będącą konserwatywną metodą kontroli całkowitego poziomu błędów. Kluczowe wyniki badania, takie jak istotna różnica w liczbie sesji terapeutycznych wymaganych pomiędzy metodami leczenia, pozostały stabilne również po zastosowaniu tej korekty. Należy jednak zauważyć, że takie podejście może zmniejszać czułość wykrywania subtelnych, lecz klinicznie istotnych różnic, na przykład w zakresie zmian natężenia bólu. Przyszłe badania z większą liczebnością próby mogą zapewnić większą moc statystyczną i umożliwić potwierdzenie uzyskanych wyników. Ponadto ograniczenia wynikające z projektu badania mogą utrudniać uogólnianie wyników na szersze populacje oraz różnorodne konteksty kliniczne, co potencjalnie ogranicza ich zastosowanie i znaczenie w różnych scenariuszach praktyki klinicznej.

5. Wnioski

Podsumowując, niniejsze randomizowane badanie kliniczne wykazało, że leczenie laserem diodowym umożliwia skuteczne usunięcie brodawek podeszwowych w mniejszej liczbie sesji niż krioterapia, podkreślając jego potencjał jako obiecującej, nieinwazyjnej alternatywy w leczeniu zmian opornych na terapię. Uzyskane wyniki są zgodne z celami badania i wskazują na selektywny mechanizm działania laserów diodowych, który może zapewniać większą precyzję i skuteczność w porównaniu z metodami tradycyjnymi. Obie metody leczenia charakteryzowały się porównywalnym profilem bezpieczeństwa oraz natężeniem bólu, co sugeruje, że lasery diodowe mogą zostać włączone do praktyki klinicznej jako realna opcja terapeutyczna w leczeniu brodawek podeszwowych. W celu potwierdzenia uzyskanych wyników oraz oceny długoterminowego bezpieczeństwa i częstości nawrotów konieczne jest przeprowadzenie badań wielośrodkowych z udziałem większych populacji pacjentów. Przedstawione wyniki dostarczają cennych informacji dla praktyki dermatologicznej i torują drogę dalszym badaniom nad innowacyjnymi metodami leczenia.

5.1. Randomizacja. W celu zapewnienia wewnętrznej wiarygodności badania oraz uniknięcia stronniczości uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup terapeutycznych: laserowej lub krioterapii. W tym celu zastosowano skomputeryzowany system randomizacji, który generuje sekwencje losowania z wykorzystaniem

algorytmu liczb pseudolosowych. Zastosowane podejście randomizacji komputerowej jest powszechnie wykorzystywane w badaniach klinicznych, ponieważ minimalizuje ryzyko błędów selekcji oraz umożliwia wyrównanie znanych i nieznanymi cech wyjściowych pomiędzy grupami, zapewniając tym samym równomierny rozkład potencjalnych czynników zakłócających. Sekwencja randomizacji została wygenerowana przez niezależnego badacza, który nie uczestniczył w rekrutacji ani ocenie uczestników, z wykorzystaniem programu Microsoft Excel. Przydział uczestników do grup terapeutycznych odbywał się w sposób ściśle sekwencyjny, zgodnie z wcześniej ustaloną kolejnością wynikającą z wygenerowanej sekwencji randomizacji. Sekwencja ta była bezpiecznie przechowywana przez niezależnego badacza w chronionym pliku oraz okresowo weryfikowana w celu zapewnienia ścisłego przestrzegania procedury przydziału przez cały czas trwania badania. Zapewniło to, że wszyscy uczestnicy byli przypisywani do grup zgodnie z sekwencją randomizacji, bez żadnych odstępstw. Procedury terapeutyczne były przeprowadzane przez przeszkolonych badaczy, zgodnie z ustandaryzowanymi protokołami zarówno dla terapii laserowej, jak i krioterapii. Badacze ci nie brali udziału w rekrutacji ani w ocenach po zakończeniu leczenia, co pozwoliło zachować obiektywność i spójność badania. W celu realizacji założeń badania jednorazowo zaślepionego uczestnicy byli informowani jedynie o tym, że otrzymają jedną z dwóch zatwierdzonych metod leczenia brodawek podeszwowych, bez ujawniania konkretnej techniki. Niezależni oceniający, nieznający przydziału uczestników do grup, przeprowadzali wszystkie wizyty kontrolne po zakończeniu leczenia. Oceniający ci nie byli obecni podczas sesji terapeutycznych i zostali poinstruowani, aby unikać rozmów z uczestnikami na temat szczegółów leczenia, co zapewniało bezstronną ocenę wyników. Wszystkie szczegóły dotyczące randomizacji, w tym przydział uczestników oraz integralność sekwencji losowania, były dokumentowane i bezpiecznie przechowywane na potrzeby ewentualnego audytu i weryfikacji, co zapewniało pełną transparentność procesu.

Oświadczenie o dostępności danych

Dane potwierdzające wyniki niniejszego badania są dostępne w repozytorium Mendeley Data i można uzyskać do nich dostęp za pośrednictwem następującego linku: <https://data.mendeley.com/preview/tx6pt4jfsn>. Zbiory danych zostały zdeponowane i są publicznie dostępne w celu weryfikacji oraz dalszych badań. W przypadku dodatkowych pytań dotyczących danych prosimy o kontakt z autorem korespondencyjnym manuskryptu.

Oświadczenie etyczne

Wszyscy uczestnicy badania wyrazili pisemną świadomą zgodę przed włączeniem do badania. Protokół badania został poddany ocenie i zatwierdzony przez Komisję Etyki Badań Uniwersytetu w Walencji „San Vicente Mártir” (UCV/2022-2023/080), zgodnie z zasadami etycznymi Deklaracji Helsińskiej.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Wkład autorów

Wszyscy autorzy uczestniczyli w interpretacji danych oraz krytycznej ocenie wszystkich wersji manuskryptu. Autorzy zatwierdzili również ostateczną wersję pracy do publikacji i ponoszą odpowiedzialność za jej rzetelność.

Wkład autorów

Wszyscy autorzy uczestniczyli w interpretacji danych oraz krytycznej ocenie wszystkich wersji manuskryptu. Autorzy zatwierdzili również ostateczną wersję pracy do publikacji i ponoszą odpowiedzialność za jej rzetelność.

Finansowanie

Autorzy pragną podziękować Uniwersytetowi w Walencji „San Vicente Mártir” za finansowanie oraz wsparcie udzielone na pokrycie opłaty za publikację w trybie otwartego dostępu.

Piśmiennictwo

- [1] S. C. Bruggink, M. N. C. de Koning, J. Gussekloo, et al., “Cutaneous Wart-Associated HPV Types: Prevalence and Relation With Patient Characteristics,” *Journal of Clinical Virology* 55 (2012): 250–255, <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2012.07.014>.
- [2] M. Karrabi, M. Kheirkhah, E. Shahrestanaki, S. Thomas, and M. Sahebkar, “Comparison of 40% Trichloroacetic Acid and Cryotherapy for the Treatment of Plantar Warts: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial,” *Dermatologic Therapy* 33 (2020): e13559, <https://doi.org/10.1111/DTH.13559>.
- [3] P. R. Cohen, A. A. Hebert, and K. Adler-Storthz, “Focal Epithelial Hyperplasia: Heck Disease,” *Pediatric Dermatology* 10 (1993): 245–251, <https://doi.org/10.1111/J.1525-1470.1993.TB00369.X>.
- [4] N. B. Silverberg, “Human Papillomavirus Infections in Children,” *Current Opinion in Pediatrics* 16 (2004): 402–409, <https://doi.org/10.1097/01.MOP.0000128403.78839.3C>.
- [5] D. Jordan Witche, N. Brianne Witche, M. M. Roth-Kauffman, and M. Kevin Kauffman, “Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management,” *Journal of the American Osteopathic Association* 118 (2018): 92–105, <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.024>.
- [6] S. García-Oreja, F. J. Álvaro-Afonso, Y. García-Álvarez, E. García-Morales, I. Sanz-Corbalán, and J. L. Lázaro Martínez, “Topical Treatment for Plantar Warts: A Systematic Review,” *Dermatologic Therapy* 34 (2021): e14621, <https://doi.org/10.1111/DTH.14621>.
- [7] P. C. Friedman, “Management of Difficult-to-Treat Warts: Traditional and New Approaches,” *American Journal of Clinical Dermatology* 22, no. 22 (2021): 379–394, <https://doi.org/10.1007/S40257-020-00582-4>.
- [8] M. Al Rudaisat and H. Cheng, “Dermoscopy Features of Cutaneous Warts,” *International Journal of General Medicine* 14 (2021): 9903–9912, <https://doi.org/10.2147/IJGM.S335276>.
- [9] J. Hekmatjah, M. Farshchian, J. M. Grant-Kels, and D. Mehregan, “The Status of Treatment for Plantar Warts in 2021: No Definitive Advancements in Decades for a Common Dermatology Disease,” *Clinics in Dermatology* 39 (2021): 688–694, <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2021.05.024>.
- [10] S. Young and G. E. Cohen, “Treatment of Verruca Plantaris With a Combination of Topical Fluorouracil and Salicylic Acid,” *Journal of the American Podiatric Medical Association* 95 (2005): 366–369, <https://doi.org/10.7547/0950366>.
- [11] A. Bhatti, S. Chowdhary, T. Ferrise, et al., “Plantar Verruca and Dermoscopy: An Update,” *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 38 (2021): 513–520, <https://doi.org/10.1016/J.CPM.2021.06.003>.
- [12] S. García-Oreja, F. J. Álvaro-Afonso, A. Tardáguila-García, M. López-Moral, M. García-Madrid, and J. L. Lázaro-Martínez, “Efficacy of Cryotherapy for Plantar Warts: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Dermatologic Therapy* 35 (2022): e15480, <https://doi.org/10.1111/DTH.15480>.
- [13] S. García-Oreja, F. J. Álvaro-Afonso, M. García-Madrid, M. López-Moral, Y. García-Álvarez, and J. L. Lázaro-Martínez, “Cryotherapy versus Topical Nitric-Zinc Complex Solution for the Treatment of Plantar Warts: A Randomized Controlled Trial,” *Journal of Medical Virology* 95 (2023): e29212, <https://doi.org/10.1002/JMV.29212>.
- [14] C. S. Kwok, R. Holland, and S. Gibbs, “Efficacy of Topical Treatments for Cutaneous Warts: A Meta-Analysis and Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials,” *British Journal of Dermatology* 165 (2011): 233–246, <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2011.10218.X>.
- [15] M. B. Jennings, J. Ricketti, J. Guadara, W. Nach, and S. Goodwin, “Treatment for Simple Plantar Verrucae: Monochloroacetic Acid and 10% Formaldehyde Versus 10% Formaldehyde Alone,” *Journal of the American Podiatric Medical Association* 96 (2006): 53–58, <https://doi.org/10.7547/0960053>.
- [16] K. Truong, J. Joseph, B. Manago, and T. Wain, “Destructive Therapies for Cutaneous Warts: A Review of the Evidence,” *AJGP: Australian Journal of General Practice* 51 (2022): 799–803, <https://doi.org/10.31128/AJGP-01-22-6305>.
- [17] P. Soni, K. Khandelwal, N. Aara, B. Ghiya, R. Mehta, and R. Bumb, “Efficacy of Intralesional Bleomycin in Palmo-Plantar and Periungual Warts,” *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 4 (2011): 188, <https://doi.org/10.4103/0974-2077.91250>.
- [18] N. Hemmatian Boroujeni and F. Handjani, “Cryotherapy Versus CO2 Laser in the Treatment of Plantar Warts: A Randomized Controlled Trial,” *Dermatology Practical and Conceptual* 8 (2018): 168–173, <https://doi.org/10.5826/dpc.0803a03>.
- [19] S. Cockayne, C. Hewitt, K. Hicks, et al., “Cryotherapy Versus Salicylic Acid for the Treatment of Plantar Warts (Verrucae): A Randomised Controlled Trial,” *BMJ* 342 (2011): <https://doi.org/10.1136/bmj.d3271>.
- [20] U. Kimura, K. Takeuchi, A. Kinoshita, K. Takamori, and Y. Suga, “Long-Pulsed 1064 nm Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser Treatment for Refractory Warts on Hands and Feet,” *The Journal of Dermatology* 41 (2014): 252–257, <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12411>.
- [21] C. A. Health and T. in, “Cryotherapy Systems for Wart Removal: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines,” *Rapid Response Report* (2014): 1–12.
- [22] J. F. Bourke and P. E. Hutchinson, “Cryotherapy of Common Viral Warts at Intervals of 1, 2 and 3 Weeks” (1995).
- [23] M. A. Trelles, I. Allones, E. Mayo, and Er, “YAG Laser Ablation of Plantar Verrucae With Red LED Therapy-Assisted Healing,” *Photomedicine and Laser Surgery* 24 (2006): 494–498, <https://doi.org/10.1089/PHO.2006.24.494>.
- [24] U. Wollina, “Three Hundred Patients Treated With Ultrapulsed 980 Nm Diode Laser for Skin Disorders,” *Indian Journal of Dermatology* 61 (2016): 540, <https://doi.org/10.4103/0019-5154.190111>.
- [25] H.-P. Berlien and G. J. Müller, *Applied Laser Medicine* (2003): 740.
- [26] E. Esen, M. C. Haytac, I. A. Öz, Ö. Erdoğan, and E. D. Karsli, “Gingival Melanin Pigmentation and Its Treatment With the CO 2 Laser,” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology,*

- Oral Radiology and Endodontics* 98 (2004): 522–527, <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.02.059>.
- [27] B. Smoot, L. Chiavola-Larson, J. Lee, H. Manibusan, and D. D. Allen, “Effect of Low-Level Laser Therapy on Pain and Swelling in Women With Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Journal of Cancer Survivorship* 9 (2015): 287–304, <https://doi.org/10.1007/S11764-014-0411-1/TABLES/6>.
- [28] E. de Planell-Mas, B. Martínez-Garriga, M. Viñas, and A. J. Zalacain-Vicuña, “Efficacy of the Treatment of Plantar Warts Using 1064 Nm Laser and Cooling,” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19 (2022): 801, <https://doi.org/10.3390/IJERPH19020801>.
- [29] C. Begg, M. Cho, S. Eastwood, et al., “Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials. The CONSORT Statement,” *JAMA* 276 (1996): 637–639, <https://doi.org/10.1001/JAMA.276.8.637>.
- [30] W. M. Association, “World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects,” *JAMA* 310 (2013): 2191–2194, <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.281053>.
- [31] J. P. Vandenbroucke, E. Von Elm, D. G. Altman, et al., “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration,” *PLoS Medicine* 4 (2007): e297, <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0040297>.
- [32] H. T. T. Le, C. Truong Van, M. Nguyen Thi, and F. Al-Niaimi, “Our Experience Using 1064 Nm Nd:YAG in Palmoplantar Warts,” *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 24 (2022): 28–32, <https://doi.org/10.1080/14764172.2022.2050761>.
- [33] P. E. Bijur, W. Silver, and E. J. Gallagher, “Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain,” *Academic Emergency Medicine* 8 (2001): 1153–1157, <https://doi.org/10.1111/J.1553-2712.2001.TB01132.X>.
- [34] W. G. Hopkins, S. W. Marshall, A. M. Batterham, and J. Hanin, “Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science,” *Medicine, Science in Sports and Exercise* 41 (2009): 3–12, <https://doi.org/10.1249/MSS.0B013E31818CB278>.
- [35] U. Wollina, H. Konrad, and T. Karamfilov, “Treatment of Common Warts and Actinic Keratoses by Er:YAG Laser,” *Journal of Cutaneous Laser Therapy* 3 (2001): 63–66, <https://doi.org/10.1080/146288301753377852>.
- [36] E. Ordoukhanian and A. T. Lane, “Warts and Molluscum Contagiosum: Beware of Treatments Worse Than the Disease,” *Postgraduate Medical Journal* 101 (1997): <https://doi.org/10.3810/PGM.1997.02.167>.
- [37] S. Singh and S. Neema, “Comparison of Electrosurgery by Electrodesiccation Versus Cryotherapy by Liquid Nitrogen Spray Technique in the Treatment of Plantar Warts,” *Medical Journal Armed Forces India* 76 (2020): 156–160, <https://doi.org/10.1016/J.MJAFI.2018.11.005>.