

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Lazerio terapija gydant vulvovaginalinę atrofiją po krūties vėžio gydymo

Laser Therapy in Managing Vulvovaginal Atrophy after Breast Cancer Treatment

Studentė, grupė:

Nida Jugulytė VI kursas, 6 gr.

Katedra/ Kliniką

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovė

Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovė

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Vilnius, 2023

Studentės elektroninio pašto adresas nida.jugulyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY	4
3. SANTRUMPOS.....	5
4. SAŲOKOS.....	5
5. ĮVADAS.....	5
6. TYRIMO METODIKA.....	7
6.1. Studijų tinkamumo kriterijai	7
6.2. Literatūros paieškos strategija.....	8
6.3. Straipsnių atranka ir duomenų rinkimas	8
6.4. Atskirų studijų kokybės vertinimas.....	8
6.5. Gydomo metodo veiksmingumo vertinimas	8
7. REZULTATAI.....	9
7.1. Straipsnių atranka.....	9
7.2. Tyrimų kokybė.....	10
7.3. Tyrimų charakteristika	10
7.4. Gydomo lazeriu veiksmingumas ir saugumas	11
7.4.1. Aprašomoji analizė	11
7.4.2. Metaanalizė	14
8. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	16
9. IŠVADOS	19
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS	19
PRIEDAI.....	25
Priedas Nr. 1. PRISMA 2020 kontrolinis sąrašas	25
Priedas Nr. 2. Įtrauktų tyrimų kokybės vertinimo suvestinė.....	27
Priedas Nr. 3. Magistrinio darbo tema parengtos publikacijos pirmasis puslapis	29

1. SANTRAUKA

Lazerio terapija gydant vulvovaginalinę atrofiją po krūties vėžio gydymo.

Tikslas: atrinkti ir išanalizuoti publikacijas apie lazerio terapiją gydant vulvovaginalinę atrofiją po krūties vėžio gydymo.

Uždaviniai: 1) Įvertinti lazerio veiksmingumą gydant vulvovaginalinę atrofiją po krūties vėžio gydymo; 2) Nustatyti lazerio saugumą gydant vulvovaginalinę atrofiją po krūties vėžio gydymo; 3) Atlikti metaanalizę ir įvertinti makšties sausumo ir dispareunijos pagal Vizualinę analoginę skalę bei Makšties sveikatos indekso ir Moterų seksualinės funkcijos indekso pokyčius prieš ir po gydymo lazeriu moterims po krūties vėžio gydymo.

Metodai: atlikta sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė. Publikacijos ieškotos naudojant *PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect* ir *Taylor&Francis* duomenų bazes 2022.08.05 – 2022.12.29. Metaanalizėje efekto dydis vertintas skaičiuojant vidurkių skirtumą ir 95 proc. pasikliautinusius intervalus (PI) taikant atsitiktinio efekto modelį, kai $p < 0,05$.

Rezultatai: į sisteminę literatūros apžvalgą įtraukta 13 tyrimų (15 straipsnių), vertinančių 502 krūties vėžiu sirgusių moterų duomenis; į metaanalizę įtraukti 6 tyrimai. Nagrinėtuose tyrimuose pabaigus gydymą lazeriu buvo stebėtas statistiškai reikšmingas makšties sausumo, niežulio, dispareunijos ir dizurijos intensyvumo susilpnėjimas, makšties atrofijos lygio sumažėjimas ir seksualinės funkcijos pagerėjimas moterims po krūties vėžio gydymo. Praėjus vienam mėnesiui po užbaigto lazerio terapijos kurso makšties sausumas sumažėja vidutiniškai 4,95 balais (95% PI -6,41 – -3,49; $p < 0,00001$), dispareunija 4,82 balais (95% PI -7,34 – -2,29; $p < 0,00001$) pagal Vizualinę analoginę skalę, seksualinė funkcija pagerėja 7,55 balais (95% PI 5,32 – 9,79; $p < 0,00001$) pagal Moterų seksualinės funkcijos indeksą, o makšties būklė pagerėja 8,62 balais (95% PI 5,54 – 11,71; $p < 0,00001$) pagal Makšties sveikatos indeksą. Nei viename tyrime nebuvo stebėta sunkių nepageidaujamų reiškinių.

Išvados: 1) Lazerio terapija gali būti veiksminga slopinant makšties sausumą, niežulį, dispareuniją, dizuriją, mažinant makšties atrofiją ir gerinant seksualinę funkciją moterims po krūties vėžio gydymo, o teigiamas poveikis išlieka mažiausiai dvejus metus; 2) Intravaginalinis lazeris gali būti laikomas saugiu vulvovaginalinės atrofijos gydymo metodu, neturinčiu sunkių artimųjų ar atokiųjų komplikacijų; 3) Praėjus vienam mėnesiui po užbaigto lazerio terapijos kurso, makšties sausumas ir dispareunija, vertinant pagal Vizualinę analoginę skalę, sumažėja vidutiniškai 4,95 ir 4,82 balais atitinkamai, seksualinė funkcija pagerėja vidutiniškai 7,55 balais pagal Moterų seksualinės funkcijos indeksą, o makšties būklė pagerėja vidutiniškai 8,62 balais pagal Makšties sveikatos indeksą.

Raktiniai žodžiai: vulvovaginalinė atrofija, krūties vėžys, lazeris

2. SUMMARY

Laser therapy in managing vulvovaginal atrophy after breast cancer treatment.

Aim of the study: to select and analyse publications regarding vaginal laser therapy in managing vulvovaginal atrophy after breast cancer treatment.

Objectives: 1) To assess the efficacy of vaginal laser in managing vulvovaginal atrophy for patients treated for breast cancer; 2) To evaluate the safety of laser therapy to treat vulvovaginal atrophy in breast cancer survivors; 3) To conduct a metaanalysis and evaluate changes in severity of vaginal dryness and dyspareunia according to the Visual Analogue Scale as well as changes in score of the Vaginal Health Index and the Female Sexual Function Index before and after laser treatment in breast cancer survivors.

Methods: a systematic literature review and metaanalysis was performed. *PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect* and *Taylor&Francis* databases were searched until December 2022. For statistical analysis, a random-effects model was used to pool mean differences with 95% confidence interval (CI).

Results: a total of 13 studies (15 publications) with 502 breast cancer survivors were included in systematic literature review and 6 studies were included in metaanalysis. The analysed studies show a statistically significant decrease in vaginal dryness, pruritus, dyspareunia and dysuria, a decrease in the level of vaginal atrophy, and an improvement in sexual function after completed laser treatment in breast cancer survivors. One month after completing laser treatment, vaginal dryness decreases by 4.95 points (95% CI -6.41 – -3.49; $p<0.00001$), dyspareunia by 4.82 (95% CI -7.34 – -2.29; $p<0.00001$) according to the Visual Analogue Scale, sexual function improves by 7.55 points (95% CI 5.32 – 9.79; $p<0.00001$) according to the Female Sexual Function Index, and vaginal health improves by 8.62 points (95% CI 5.54 – 11.71; $p<0.00001$) according to the Vaginal Health Index. No major adverse events were reported.

Conclusions: 1) Laser therapy could be effective in alleviating vaginal dryness, pruritus, dyspareunia and dysuria, as well as reducing vaginal atrophy and improving sexual function in women after breast cancer treatment, and the positive effect lasts for at least two years; 2) Vaginal laser is considered a safe method to treat vulvovaginal atrophy without severe short-term and long-term complications; 3) One month after completing laser treatment, vaginal dryness and dyspareunia as assessed by the Visual Analogue Scale decreases by 4.95 and 4,82, respectively, sexual function improves by 7.55 points according to the Female Sexual Function Index, and vaginal health improves by 8.62 points according to the Vaginal Health Index.

Keywords: vulvovaginal atrophy, breast cancer, vaginal laser

3. SANTRUMPOS

FSFI – Moterų seksualinės funkcijos indeksas (angl. *Female Sexual Function Index*)

KV – krūties vėžys

PAP – citologinis gimdos kaklelio tepinėlis

PI – pasikliautiniai intervalai

SN – standartinis nuokrypis

VAS – Vizualinė analoginė skalė (angl. *Visual Analogue Scale*)

VHI – Makšties sveikatos indeksas (angl. *Vaginal Health Index*)

VMI – Makšties gleivinės subrendimo indeksas (angl. *Vaginal Maturation Index*)

VS – vidurkių skirtumas

VVA – vulvovaginalinė atrofija

4. SAŲVOKOS

Adjuvantinė hormonoterapija – hormonoterapija, skiriama po pirminio (chirurginio, radioterapinio, chemoterapinio ir kt.) krūties vėžio gydymo, kai krūties vėžio ląstelės ekspresuoja estrogenų ir/ar progesterono receptorius.

Dispareunija – skausmingi lytiniai santykiai.

Dizurija – skausmingas šlapinimasis.

Intravaginalinis lazeris – įrenginys, generuojantis energiją, įsiskverbiančią į makšties audinius ir taip sukeliančią urogenitalinės srities audinių regeneraciją.

Krūties vėžio gydymas – chirurginė krūties operacija, chemoterapija, radioterapija, hormonoterapija ir/ar biologinė terapija.

Vulvovaginalinė atrofija – vulvos, makšties ir apatinių šlapimo takų audinių plonėjimas ir sausėjimas dėl estrogenų lygio sumažėjimo.

5. ĮVADAS

Vulvovaginalinė atrofija (VVA) yra būklė, pasireiškianti makšties sausumu, skausmu, deginimu, niežuliu, dispareunija bei šlapinimosi sutrikimais, ir susijusi su sumažėjusiu estrogenų kiekiu (1). Mažėjant estrogenų lygiui, plonėja makšties epitelis, sutrinka lygiųjų raumenų proliferacija, tankėja jungiamasis audinys, mažėja kolageno, elastino ir hialurono rūgšties kiekis bei blogėja kraujotaka, todėl makštis praranda elastingumą ir lubrikaciją. Padidėjęs makšties pH ir sveikos makšties bakterijų

laktobacilų trūkumas sudaro sąlygas išvešėti kitiems mikroorganizmams, sukeliantiems makšties infekcijas ar uždegimą (2). Šie organizmo pokyčiai minėtus simptomus dažniausiai sukelia peri- ir pomenopauzinio amžiaus moterims (3,4), tačiau VVA gali atsirasti bet kuriame moters gyvenimo tarpsnyje, esant kitoms hipoestrogeninėms būklėms, pavyzdžiui, laktacijos metu ar taikant sisteminį krūties vėžio gydymą (2,5).

VVA po krūties vėžio gydymo yra itin aktuali problema, nes moterų krūties vėžys yra dažniausiai diagnozuojamas onkologinis susirgimas pasaulyje (6), o 5-erių metų išgyvenamumas siekia 90 proc. (7). Be to, didžioji dalis krūties navikų ekspresuoja estrogenų ir/ar progesterono receptorius (8,9), taigi gydant siekiama blokuoti estrogenų receptorius arba slopinti estrogenų gamybą – taikoma hormonoterapija tamoksifenu, aromatazės inhibitoriais ar gonadotropiną atpalaiduojančių hormonų (GAH) analogais. Chemoterapija naikina kiaušidžių folikulus, todėl gali sukelti ankstyvą menopauzę (10). Taigi, ir chemoterapijos indukuotas kiaušidžių nepakankamumas, ir estrogenų poveikį slopinanti hormonoterapija gali lemti VVA išsivystymą arba sunkinti jau esamus simptomus (11).

Klinikinėje praktikoje VVA diagnozuojama surinkus pacientės anamnezę ir atlikus išorinių lytinių organų bei makšties ginekologinį ištyrimą (12). Klinikiniuose tyrimuose VVA įvertinti yra naudojami keletas indeksų: Vizualinė analoginė skalė (angl. *Visual Analogue Scale*, VAS), Makšties sveikatos indeksas (angl. *Vaginal Health Index*, VHI), Moterų seksualinės funkcijos indeksas (angl. *Female Sexual Function Index*, FSFI) ir Makšties gleivinės subrendimo indeksas (angl. *Vaginal Maturation Index*, VMI) (13).

VVA simptomai vargina moteris, sukelia seksualinę disfunkciją (14), blogina santykius su partneriu (15,16) ir lemia statistiškai reikšmingai didesnę depresijos bei nerimo paplitimą (17), todėl VVA gydymas yra itin svarbus norint užtikrinti normalią moters savijautą. VVA po menopauzės simptomams lengvinti gali būti taikomi įvairūs gydymo metodai – makšties lubrikantai ir drėkikliai, sisteminė ar lokali hormonų terapija bei ospemifenas (18), tačiau moterims, sirgusioms krūties vėžiu, hormoniniai preparatai yra vengtini dėl padidėjusios vėžio recidyvo rizikos, o vietinis nehormoninis gydymas dažnai būna nepakankamai efektyvus (19). Mokslinėje literatūroje atsiranda vis didesnis susidomėjimas VVA gydymu lazeriu, kuris galėtų būti saugus ir efektyvus gydymo būdas moterims, sirgusioms krūties vėžiu. Šiuo metu VVA gydyti yra naudojami dviejų tipų lazeriai – frakcinis mikroabliacinis CO₂ lazeris ir neabliacinis fototerminis Erbium YAG lazeris (20). Nors šie lazerių tipai skiriasi savo charakteristikomis (21), sukliamas poveikis yra panašus – aktyvinama kolageno ir elastinių skaidulų gamyba bei angiogenezė, taip skatinant makšties ir aplinkinių urogenitalinės srities audinių atsinaujinimą (22–24). Taigi, atsirandant vis daugiau studijų, nagrinėjančių lazerio terapijos veiksmingumą gydyti VVA krūties vėžio pacientėms, ryškėja poreikis susisteminti atliktų tyrimų duomenis.

Darbo tikslas: atrinkti ir išanalizuoti publikacijas apie lazerio terapiją gydant vulvovaginalinę atrofią po krūties vėžio gydymo.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti lazerio veiksmingumą gydant vulvovaginalinę atrofią po krūties vėžio gydymo.
2. Nustatyti lazerio saugumą gydant vulvovaginalinę atrofią po krūties vėžio gydymo.
3. Atlikti metaanalizę ir įvertinti makšties sausumo ir dispareunijos pagal VAS bei skalių VHI ir FSFI pokyčius prieš ir po gydymo lazeriu moterims po krūties vėžio gydymo.

6. TYRIMO METODIKA

Sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė atlikta vadovaujantis PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) kriterijais (25). PRISMA kontrolinis sąrašas pateiktas Priede Nr. 1.

6.1. Studijų tinkamumo kriterijai

Publikacijų atrankai naudoti įtraukimo ir atmetimo kriterijai.

Įtraukimo kriterijai:

- Tiriamosios yra VVA simptomus jaučiančios pacientės, užbaigusios krūties vėžio gydymą arba vartojančios adjuvantinę hormonoterapiją;
- Publikacijos, kuriose taikytas gydymas intravaginaliniu lazeriu;
- Publikacijos, kuriose pateiktas atsako į gydymą vertinimas pagal VAS, VHI ar FSFI skales;
- Publikacijos, kuriose pateiktas gydymo nepageidaujamas poveikis;
- Intervenciniai tyrimai;
- Prospektyviniai ir retrospektyviniai tyrimai;
- Publikacijos anglų kalba.

Atmetimo kriterijai:

- Tiriamosios yra ne krūties vėžio pacientės;
- Publikacijos, kuriose taikytas nehormoninis ar hormoninis VVA gydymas;
- Literatūros apžvalgos ir metaanalizės;
- Publikacijos ne anglų kalba;
- Publikacijos, kurių visas tekstas nėra prieinamas.

6.2. Literatūros paieškos strategija

Literatūros paieška vykdyta *PubMed*, *Scopus (Elsevier)*, *ScienceDirect* ir *Taylor&Francis* duomenų bazėse 2022 m. rugpjūčio 5 d. Pakartotinė publikacijų paieška atlikta 2022 m. gruodžio 29 d. Datas apribojimai straipsniams nebuvo taikomi. Į apžvalgą įtraukti tik anglų kalba parašyti straipsniai. Atliekant paiešką naudota tokia raktinių žodžių kombinacija: (*vulvovaginal atrophy OR genitourinary syndrome OR vaginal atrophy OR VVA OR dyspareunia*) AND (*breast cancer*) AND (*laser*). Buvo peržiūrėti pasirinktų straipsnių literatūros sąrašai siekiant atrinkti susijusius tyrimus, kurie nebuvo rasti duomenų bazėse.

6.3. Straipsnių atranka ir duomenų rinkimas

Straipsnių atranką atliko vienas tyrėjas. Pirmuoju etapu atmesti straipsniai, netinkami pagal pavadinimą ar santrauką. Antruoju etapu likę straipsniai buvo perskaityti ir įvertinti pagal įtraukimo bei atmetimo kriterijus, taip pat atmesti straipsniai, kurių visas tekstas nebuvo prieinamas.

Iš atrinktų straipsnių surinkti duomenys apie tyrimo tipą, imtį, trukmę, tiriamųjų charakteristiką, intervenciją, vertintas išėitis ir rezultatus.

6.4. Atskirų studijų kokybės vertinimas

Tyrimų kokybė vertinta naudojant Nacionalinio sveikatos instituto (angl. *National Institutes of Health*, NIH) klausimyną, skirtą prieš ir po tyrimams be kontrolinės grupės (26). Klausimyną sudaro 12 klausimų, apimančių tyrimo tikslą, tiriamųjų atranką, imtį, intervenciją ir rezultatų vertinimą. Klausimyno aspektai vertinti naudojant „taip“ (✓), „ne“ (X), „netaikoma“ (NA) arba „nėra nurodyta“ (NN) žymėjimą. Pagal surinktų balų skaičių kiekvieno tyrimo kokybė įvertinta kaip gera (balų skaičius 9-12), patenkinama (balų skaičius 5-8) ir prasta (balų skaičius 0-4).

6.5. Gydyto metodo veiksmingumo vertinimas

Gydyto lazeriu efektyvumas įvertintas aprašant įtrauktų studijų rezultatus bei atliekant metaanalizę. Aprašomosios analizės metodas taikytas nurodant statistiškai reikšmingus VVA simptomų sunkumo pagal VAS ir skalių VHI, FSFI pokyčius, stebėjimo laikotarpiu pasireiškusi nepageidaujama poveikį bei atskirų tyrimų padarytas išvadas.

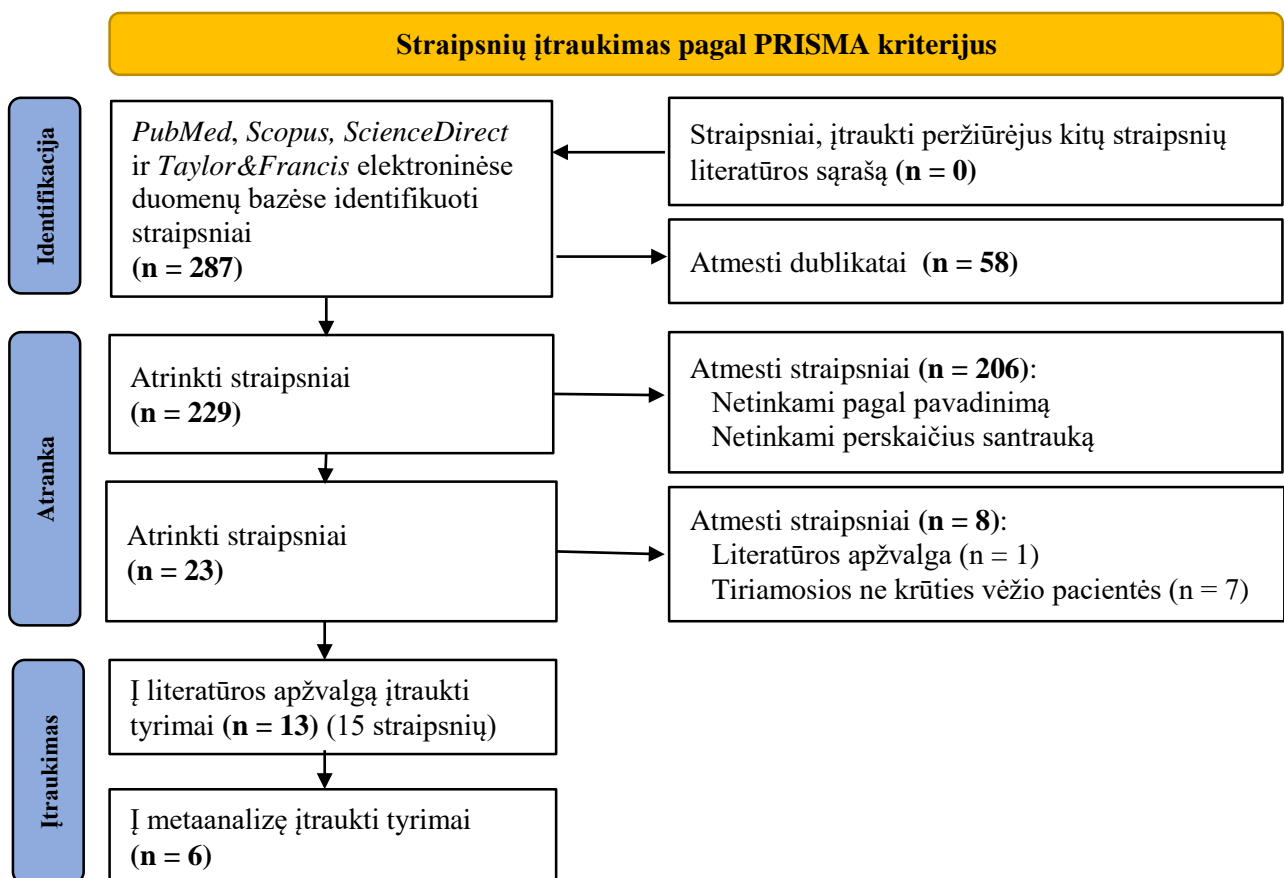
Lazerio terapijos efekto dydžiui įvertinti atlikta metaanalizė. Į statistinę duomenų analizę įtraukti rodikliai yra makšties sausumas ir dispareunija pagal VAS, makšties būklė pagal VHI ir seksualinė funkcija pagal FSFI. Į metaanalizę įtraukti tie tyrimai, kuriuose pateikti minėtų rodiklių rezultatai prieš pirmą lazerio procedūrą ir praėjus vienam mėnesiui po paskutinės lazerio procedūros, o duomenys išreikšti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis (SN). Metaanalizėje efekto dydis vertintas

skaičiuojant vidurkių skirtumą (VS) ir pasikliautinius intervalus (PI) taikant atsitiktinio efekto (angl. *random effects*) modelį. Statistinės analizės reikšmingumo lygmuo buvo $p < 0,05$. Efekto dydžiai ir 95 proc. PI pateikiami *Forest plot* grafikuose. Tyrimų statistinis heterogeniškumas įvertintas I^2 testu, o reikšmės >25 proc., >50 proc. ir >75 proc. interpretuotos atitinkamai kaip mažas, vidutinis ir didelis heterogeniškumas. Metaanalizė atlikta naudojantis programa *RevMan 5.4* (27).

7. REZULTATAI

7.1. Straipsnių atranka

Naudojantis raktiniais žodžiais, iš viso rasti 287 bibliografiniai įrašai. Peržiūrėjus kitų straipsnių literatūros sąrašus, nebuvo įtrauktas nei vienas straipsnis. Atmetus dublikatus bei straipsnius, netinkančius pagal pavadinimą ar santrauką, liko 23 straipsniai galutiniam publikacijų atrankos etapui. Iš viso į sisteminę literatūros apžvalgą įtraukta 13 tyrimų (15 straipsnių) (28–42). Viena studija buvo tęsiama ilgesnį laiką, todėl tyrimo rezultatai pateikti trijuose straipsniuose. Į metaanalizę įtraukti 6 tyrimai. Straipsnių atrankos procesas pateikiamas 1 pav.



1 pav. Tyrimų atrankos schema

7.2. Tyrimų kokybė

10 tyrimų kokybė buvo įvertinta kaip gera (surinktų balų skaičius yra nuo 9 iki 10). Patenkinama kokybe įvertinti 3 tyrimai (surinktų balų skaičius yra nuo 7 iki 8). Pagrindiniai tyrimų trūkumai buvo nepakankama tiriamųjų imtis bei tai, kad publikacijose nepateikta informacijos apie vertintojų maskavimo būdus. Tyrimų kokybės vertinimo suvestinė pateikiama Priede Nr. 2.

7.3. Tyrimų charakteristika

Atrinktų publikacijų bendroji informacija pateikiama 1 lentelėje. Beveik visi įtraukti tyrimai buvo vienos grupės (angl. *single-arm*) prieš ir po (angl. *pre-post*) tyrimai be lyginamosios grupės, išskyrus vieną tyrimą (38), kuriame lyginamąją grupę sudarė moterys, jaučiančios VVA simptomus, tačiau nesirgusios krūties vėžiu. Visuose tyrimuose imties dydis buvo gana mažas – nuo 16 iki 135 tiriamųjų; iš viso nagrinėta 502 krūties vėžio pacientų duomenys. Daugumoje tyrimų (28–30,33–35,39,40) pacientėms atliktos trys lazerio procedūros kas 30 dienų. 10 tyrimų (28,29,31,33,35–40) buvo naudojamas frakcinis mikroabliacinis CO₂ lazeris.

9 tyrimai (28–31,33,35,37,38,40) vertino VVA simptomų sunkumą pagal Vizualinę analoginę skalę (VAS). VAS yra dešimties balų skalė, pagal kurią pacientas subjektyviai įvertina simptomų intensyvumą. 8 tyrimai (29–32,34,36–38) vertino makšties atrofijos lygį pagal Makšties sveikatos indeksą (VHI). VHI vertina penkis parametrus – makšties elastingumą, išskyras, pH, epitelio gleivinę ir audinių hidrataciją; bendras balų skaičius yra 5-25, o mažesnis balų skaičius rodo sunkesnę atrofiją (43). 5 tyrimai (31,35,37,39,40) vertino pacientų seksualinę funkciją pagal Moterų seksualinės funkcijos indeksą (FSFI). FSFI sudaro šešios sritys, apimančios seksualinį troškimą, subjektyvų susijaudinimą, lubrikaciją, orgazmą, pasitenkinimą ir skausmą; bendras balų skaičius yra 2-36, o aukštesni balai reiškia geresnį seksualinį funkcionavimą (44).

1 lentelė. Pagrindinės įtrauktų tyrimų charakteristikos

Tyrimas (autoriai, metai, šalis)	Tyrimo tipas	Imtis	Tiriamosios	Vidutinis amžius	Lazerio terapijos ypatumai	Tyrimo trukmė	Vertintos išeitys	Tyrimo kokybė
Pagano ir kt., 2016, Italija (28)	Retrospektyvinis, vienos grupės, prieš ir po	26	KV sirgusios moterys, vartojančios adjuvantinę hormonoterapiją	42	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 3 ciklai, kas 30-40 d.	3 mėn.	VAS	Gera
Pieralli ir kt., 2016, Italija (29)	Prospektyvinis, vienos grupės	50	KV sirgusios moterys	53,3	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 3 ciklai, kas 30 d.	11 mėn.	VAS, VHI	Gera

Gambacciani ir kt., 2017, Italija (30)	Prospektyvinis, vienos grupės, prieš ir po	43	KV sirgusios moterys po menopauzės	50,8	Erbium YAG lazeris, 3 ciklai, kas 30 d.	18 mėn.	VAS, VHI	Gera
Becorpi ir kt., 2018, Italija (31)	Prospektyvinis, vienos grupės	20	KV sirgusios moterys po menopauzės	58,2	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 2 ciklai, kas 30 d.	2 mėn.	VAS, VHI, FSFI	Patenkina
Mothes ir kt., 2018, Vokietija (32)	Retrospektyvinis, vienos grupės	16	KV sirgusios moterys po dubens organų prolapsu operacijos	71	Erbium YAG lazeris, 1 ciklas	6 sav.	VHI	Patenkina
Pagano ir kt., 2018, Italija (33)	Retrospektyvinis, vienos grupės	82	KV sirgusios moterys	44	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 3 ciklai, kas 30-40 d.	3 mėn.	VAS	Gera
Areas ir kt., 2019, Brazilija (34)	Prospektyvinis, vienos grupės	24	KV sirgusios moterys po menopauzės	53,7	Erbium YAG lazeris, 3 ciklai, kas 30 d.	3 mėn.	VHI	Gera
Pearson ir kt., 2019, Australija (35)	Prospektyvinis, vienos grupės	26	KV sirgusios moterys	55	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 3 ciklai, kas 30 d.	12 sav.	VAS, FSFI	Patenkina
Hersant ir kt., 2020, Prancūzija (36)	Prospektyvinis, vienos grupės	20	KV sirgusios moterys	56,1	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 2 ciklai	6 mėn.	VHI	Gera
Salvatore ir kt., 2021, Italija (37)	Prospektyvinis, vienos grupės	40	KV sirgusios moterys, vartojusios ar vartojančios hormonoterapiją	57,9	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 5 ciklai, kas 30 d.	20 sav.	VAS, VHI, FSFI	Gera
Siliquini ir kt., 2021, Italija (38)	Retrospektyvinis	135 (45 vs 90)	KV sirgusios moterys. KV nesirgusios moterys (kontrolė)	60,6 KV, 58,4 sveikos	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 3 ciklai	12 mėn.	VAS, VHI	Gera
Veron ir kt., 2021, Prancūzija (39)	Prospektyvinis, vienos grupės	46	KV sirgusios moterys	56,5	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 3 ciklai, kas 30 d.	18 mėn.	FSFI	Gera
Quick ir kt., 2020, 2021, 2022, JAV (40-42)	Prospektyvinis, vienos grupės	64	KV sirgusios moterys	57,4	Frakcinis mikroabliacinis CO ₂ lazeris, 3 ciklai, kas 30 d.	2 m.	VAS, FSFI	Gera

KV, krūties vėžys; FSFI, Moterų seksualinės funkcijos indeksas; VAS, Vizualinė analoginė skalė; VHI, Makšties sveikatos indeksas

7.4. Gydomo lazeriu veiksmingumas ir saugumas

7.4.1. Aprašomoji analizė

2 lentelėje pateikiami į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų 13 tyrimų (15 straipsnių), nagrinėjusių intravaginalinio lazerio veiksmingumą ir saugumą gydant VVA po krūties vėžio gydymo, rezultatai.

Nagrinėjant trumpalaikius (iki 12 mėn.) gydymo lazeriu rezultatus, stebimas statistiškai reikšmingas makšties sausumo (28,30,31,33,35,37,38,40,41), niežulio (28,31,33,37), dispareunijos (28–31,33,35,37,38,40,41) ir dizurijos (28,33,35,37) sumažėjimas pagal VAS. 8 tyrimai nurodė, kad po gydymo lazeriu krūties vėžiu sirgusioms moterims statistiškai reikšmingai pagerėjo makšties būklė pagal VHI (29–32,34,36–38). 3 tyrimai (32,34,36) atskirai pateikė makšties pH (vieno iš VHI kriterijų) pokyčius, tačiau nei vienoje studijoje nebuvo stebėtas statistiškai reikšmingas pH sumažėjimas. Seksualinės funkcijos pagal FSFI pagerėjimas stebimas 5 tyrimuose (31,35,37,39–41).

4 tyrimai pateikė ilgalaikius (daugiau nei 12 mėn.) VVA gydymo lazeriu rezultatus. Gambacciani ir kt. (30) nurodė, kad lazerio terapijos poveikis VVA simptomams mažinti ir makšties būklei gerinti išlieka mažiausiai 18 mėn. po paskutinės lazerio procedūros. Siliquini ir kt. (38) tyrimas parodė iki 12 mėn. po gydymo lazeriu pabaigos išliekantį VVA simptomų pagerėjimą moterims, sirgusioms krūties vėžiu. Veron ir kt. (39) tiriamąsias stebėjo 18 mėn. po užbaigto gydymo lazeriu. Jų tyrimas parodė, kad moterų seksualinės funkcijos pagerėjimas išliko visą stebėjimo laikotarpį, nors poveikis sumažėjo praėjus 6 mėn. Quick ir kt. (42) ilgalaikis tiriamųjų stebėjimas atskleidė, kad VVA simptomų intensyvumo sumažėjimas bei seksualinės funkcijos pagerėjimas išlieka praėjus 2 metams po paskutinės lazerio procedūros.

Siliquini ir kt. (38) tyrimas turėjo palyginamąją grupę, kurią sudarė moterys, jaučiančios VVA simptomus, tačiau nesirgusios krūties vėžiu. Šis tyrimas atskleidė, kad, taikant tokį patį gydymo lazeriu protokolą, statistiškai reikšmingas pagerėjimas buvo stebimas abiejose tiriamųjų grupėse, tačiau krūties vėžiu sergančioms moterims pagerėjimas buvo pasiektas lėčiau nei sveikoms moterims. Moterims, nesirgusioms krūties vėžiu, jau po pirmosios lazerio procedūros makšties būklė, vertinant ją pagal VHI, tapo normali (t.y. nebeatrofiška), o moterims po krūties vėžio gydymo šie pokyčiai pasiekti po dviejų lazerio sesijų.

2 lentelė. Į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų rezultatai

Tyrimas (autorius, metai, šalis)	Rezultatai			Nepageidau- jamas poveikis	Tyrimo išvados
	Simptomų sunkumas pagal VAS	Makšties būklė pagal VHI	Seksualinė funkcija pagal FSFI		
Pagano ir kt., 2016, Italija (28)	Sumažina niežulį, sausumą, dispareuniją, dizuriją ($p < 0,0001$)	—	—	Nepasireiškė	Lazerio terapija yra efektyvi ir saugi gydyti VVA krūties vėžiu sirgusioms ir adjuvantinę hormonų terapiją vartojančioms moterims
Pieralli ir kt., 2016, Italija (29)	Sumažina dispareuniją ($p < 0,0001$)	Pagerina VHI ($p < 0,0001$)	—	Nepasireiškė	Lazerio terapija gali veiksmingai palengvinti VVA sukeltą dispareuniją moterims, sirgusioms krūties vėžiu

Gambacciani ir kt., 2017, Italija (30)	Sumažina sausumą ($p<0,01$), dispareuniją ($p<0,01$). VAS balai išliko sumažėję po 18 mėn.	Pagerina VHI ($p<0,01$). VHI išliko padidėjęs po 18 mėn.	—	Nepasireiškė	Lazerio terapija yra efektyvi ir saugi krūtims vėžiu sirgusioms moterims, o efektas išlieka mažiausiai 18 mėn.
Becorpi ir kt., 2018, Italija (31)	Sumažina sausumą ($p=0,002$), niežulį ($p=0,012$), dispareuniją ($p=0,006$)	Pagerina VHI ($p=0,000$)	Pagerina FSFI ($p=0,003$)	Nenurodyta	Lazerio terapija yra efektyvi krūtims vėžiu sirgusioms moterims po menopauzės
Mothes ir kt., 2018, Vokietija (32)	—	Pagerina VHI ($p=0,01$). pH nepakito ($p=0,14$)	—	Nepasireiškė	Lazerio terapija yra paprastas, efektyvus ir saugus VVA gydymo būdas krūtims vėžiu sirgusioms moterims po dubens organų prolapsu operacijos
Pagano ir kt., 2018, Italija (33)	Sumažina sausumą, niežulį, dispareuniją ir dizuriją ($p<0,001$)	—	—	Skausmas, susijęs su lazerio įvedimu ir judesiais makštyje	Lazerio terapija yra efektyvus ir saugus gydymo būdas gydyti VVA moterims, sirgusioms krūtims vėžiu
Areas ir kt., 2019, Brazilija (34)	—	Pagerina VHI ($p<0,001$). pH nepakito ($p=0,06$)	—	Makšties kandidozė ($n=1$), ūminis cistitas ($n=1$)	Lazerio terapija gali pagerinti moterų, sirgusių krūtims vėžiu, atrofiškos makšties būklę
Pearson ir kt., 2019, Australija (35)	Sumažina sausumą, dispareuniją, dizuriją ($p<0,001$), niežulį ($p<0,01$)	—	Pagerina FSFI ($p<0,001$)	Nenurodyta	Lazerio terapija sumažina krūtims vėžiu sirgusių moterų VVA simptomus ir pagerina seksualinę funkciją
Hersant ir kt., 2020, Prancūzija (36)	—	Pagerina VHI ($p<0,0001$). pH nepakito ($p>0,05$)	—	Vidutinio sunkumo kraujavimas per 24 val. po lazerio panaudojimo ($n=2$)	Lazerio terapija yra efektyvus ir saugus metodas pagerinti makšties trofiškumą ir sumažinti makšties sausumą moterims, kurioms VVA pasireiškė po krūtims vėžio gydymo
Salvatore ir kt., 2021, Italija (37)	Sumažina sausumą, niežulį, dispareuniją, dizuriją ($p<0,001$)	Pagerina VHI ($p<0,05$)	Pagerina FSFI ($p<0,05$)	Nepasireiškė	Lazerio terapija yra saugus ir efektyvus metodas gydant VVA simptomus krūtims vėžiu sirgusioms moterims, neatsižvelgiant į buvusią ar šiuo metu taikomą hormonoterapiją
Siliquini ir kt., 2021, Italija (38)	Sumažina sausumą, dispareuniją ($p<0,001$) ir KV sirgusioms, ir	Pagerina VHI ($p<0,001$) ir KV sirgusioms,	—	Nepasireiškė	Lazerio terapija lemia ilgalaikį VVA simptomų pagerėjimą moterims, sirgusioms krūtims vėžiu, tačiau šie pokyčiai yra lėtesni nei sveikų moterų,

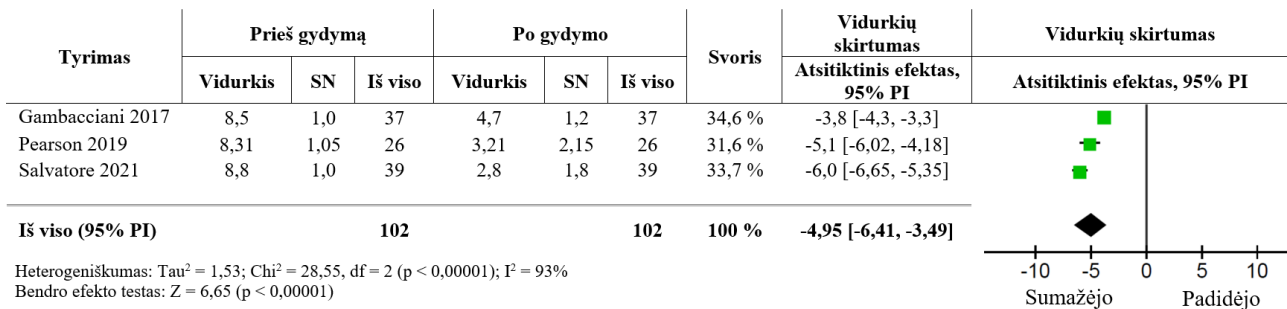
	nesirgusioms moterims. VAS balai išliko sumažėję abiejose grupėse po 12 mėn.	ir nesirgusioms moterims. VHI išliko padidėjęs abiejose grupėse po 12 mėn.			kurioms taikomas toks pat gydymas
Veron ir kt., 2021, Prancūzija (39)	—	—	Pagerina FSFI ($p=0,01$). FSFI išliko padidėjęs po 18 mėn.	Diskomfortas (n=3), nedidelis kraujavimas (n=3), LSIL (n=2), HSIL (n=1)	Lazerio terapija sukelia ilgalaikį VVA simptomų sumažėjimą ir pagerina gyvenimo kokybę moterims, sirgusioms krūties vėžiu
Quick ir kt., 2020, 2021, 2022, JAV (40–42)	Sumažina sausumą, skausmą, dispareuniją ($p<0,001$). VAS balai išliko sumažėję po 2 metų	—	Pagerina FSFI ($p<0,001$). FSFI išliko padidėjęs po 2 metų	Nepasireiškė	Lazerio terapija gali būti veiksmingas būdas sumažinti krūties vėžiu sirgusių moterų VVA simptomus ir pagerinti jų seksualinę funkciją, o pokyčiai išlieka ir praėjus 2 metams

VVA, vulvovaginalinė atrofija; KV, krūties vėžys; FSFI, Moterų seksualinės funkcijos indeksas; VHI, Makšties sveikatos indeksas; VAS, Vizualinė analoginė skalė; LSIL, nežymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai; HSIL, žymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai

Nepageidaujamas VVA gydymo lazeriu poveikis buvo stebimas 11 tyrimų (2 lentelė), 7-iuose iš jų (28–30,32,37,38,40–42) nurodyta, kad gydymo ir stebėjimo laikotarpiu nepasireiškė jokių sunkių nepageidaujamų reiškinių. Keletas tiriamųjų pranešė apie diskomfortą ar skausmą, susijusį su lazerio įvedimu (33,39), ir lengvo ar vidutinio sunkumo kraujavimą iš makšties per 24 val. po lazerio panaudojimo (36,39). Stebėtas vienas makšties kandidozės ir vienas ūminio cistito atvejis (34). Veron ir kt. (39) tyrimo stebėjimo laikotarpiu trims moterims PAP tyrimu nustatyti ikivėžiniai gimdos kaklelio pokyčiai (dviem rasti nežymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai (LSIL), o vienai – žymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai (HSIL)).

7.4.2. Metaanalizė

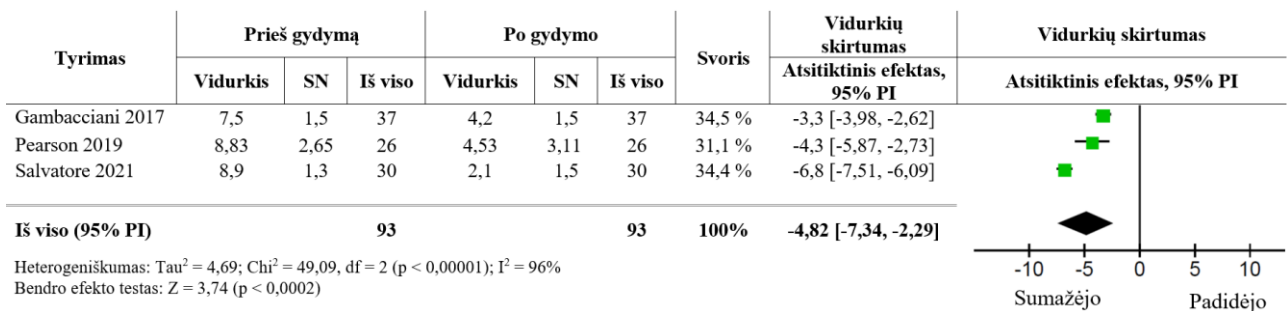
3 tyrimai (30,35,37) pateikė duomenis apie makšties sausumo intensyvumą pagal VAS prieš pradėdant gydymą lazeriu ir praėjus vieneriems mėnesiams po paskutinės lazerio procedūros. Metaanalizė (2 pav.) parodė, kad praėjus vieneriems mėnesiams po užbaigto lazerio terapijos kurso makšties sausumas pagal VAS sumažėja 4,95 balais (VS = -4,95; 95 proc. PI -6,41 – -3,49; $p<0,00001$). Stebimas didelis tyrimų statistinis heterogeniškumas ($I^2 = 93$ proc.).



SN, standartinis nuokrypis; PI, pasikliautinieji intervalai

2 pav. Lazerio terapijos efektas makšties sausumui pagal VAS

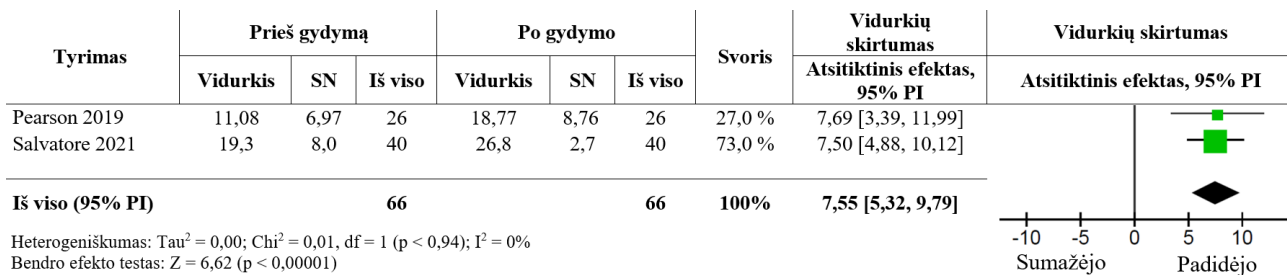
Dispareunijos intensyvumo pagal VAS pokyčiai prieš pradėdant gydymą lazeriu ir praėjus vienam mėnesiui po paskutinės lazerio procedūros vertinti 3-juose tyrimuose (30,35,37). Atliktos metaanalizės (3 pav.) rezultatai rodo, kad praėjus vienam mėnesiui po užbaigto lazerio terapijos kurso dispareunijos sunkumas pagal VAS sumažėja 4,82 balais ($VS = -4,82$; 95 proc. PI $-7,34 - -2,29$; $p < 0,00001$). Stebimas didelis tyrimų statistinis heterogeniškumas ($I^2 = 96$ proc.).



SN, standartinis nuokrypis; PI, pasikliautinieji intervalai

3 pav. Lazerio terapijos efektas dispareunijai pagal VAS

FSFI pokyčiai prieš pradėdant gydymą ir praėjus vienam mėnesiui po paskutinės lazerio procedūros vertinti 2-juose tyrimuose (35,37). Atlikta metaanalizė (4 pav.) parodė, kad praėjus vienam mėnesiui po užbaigto lazerio terapijos kurso FSFI padidėja 7,55 balais ($VS = 7,55$; 95 proc. PI $5,32 - 9,79$; $p < 0,00001$; $I^2 = 0$ proc.).



SN, standartinis nuokrypis; PI, pasikliautinieji intervalai

4 pav. Lazerio terapijos efektas seksualinei funkcijai pagal FSFI

5 tyrimai (29,30,32,36,37) pateikė duomenis apie VHI pokyčius prieš pradėdant gydymą lazeriu ir praėjus vienam mėnesiui po paskutinės lazerio procedūros. Atlikta metaanalizė (5 pav.) parodė, kad praėjus vienam mėnesiui po užbaigto lazerio terapijos kurso VHI padidėja 8,62 balais (VS = 8,62; 95 proc. PI 5,54 – 11,71; $p < 0,00001$). Stebimas didelis tyrimų statistinis heterogeniškumas ($I^2 = 98$ proc.).

Tyrimas	Prieš gydymą			Po gydymo			Svoris	Vidurkių skirtumas	
	Vidurkis	SN	Iš viso	Vidurkis	SN	Iš viso		Atsitiktinis efektas, 95% PI	Atsitiktinis efektas, 95% PI
Pieralli 2016	8,9	1,7	36	21,6	1,6	36	20,5 %	12,7 [11,94, 13,46]	
Gambacciani 2017	8,1	1,3	37	20	1,0	37	20,6 %	11,9 [11,37, 12,43]	
Mothes 2018	16,0	4,6	20	20,0	3,0	20	18,4 %	4,0 [1,59, 6,41]	
Hersant 2020	10,58	1,71	20	13,4	2,3	20	20,1 %	2,82 [1,56, 4,08]	
Salvatore 2021	10,8	2,5	40	21,9	1,7	40	20,4 %	11,1 [10,16, 12,04]	
Iš viso (95% PI)			153			153	100 %	8,62 [5,54, 11,71]	

Heterogeniškumas: $Tau^2 = 11,95$; $Chi^2 = 225,68$, $df = 4$ ($p < 0,00001$); $I^2 = 98\%$
 Bendro efekto testas: $Z = 5,48$ ($p < 0,00001$)

SN, standartinis nuokrypis; PI, pasikliautiniai intervalai

5 pav. Lazerio terapijos efektas makšties būklei pagal VHI

8. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Analizuojant lazerio terapijos veiksmingumą gydant VVA po krūtis vėžio gydymo, apibendrinti 13 tyrimų, įtrauktų į sisteminę literatūros apžvalgą, rezultatai rodo, kad intravaginalinis lazeris moterims, sirgusioms krūtis vėžiu, gali sumažinti makšties sausumo, niežulio, dispareunijos ir dizurijos intensyvumą, pagerinti makšties būklę sumažinant jos atrofijos lygį bei pagerinti moterų seksualinę funkciją. Šie teigiami pokyčiai išlieka mažiausiai 2 metus po užbaigto gydymo lazeriu kurso. Tyrimuose nebuvo stebėtas statistiškai reikšmingas makšties pH sumažėjimas, tačiau to priežastimi gali būti nepakankamos trukmės tiriamųjų stebėjimas. VVA atveju makšties pH didėja kaskados principu (dėl estrogenų trūkumo plonėja makšties epitelis, mažiau glikogeno hidrolizuojama į gliukozę, todėl laktobacilos gamina mažiau pieno rūgšties), o pH didėjimas galiausiai lemia laktobacilų kiekio makštyje sumažėjimą. Tam, kad atsistatytų normali makšties mikroflora, lemianti rūgštinę makšties terpę, turi praeiti pakankamai laiko (45,46), todėl tyrimų stebėjimo laikotarpiu pH pokyčiai galėjo būti neįvykę.

Atliktos metaanalizės rezultatai parodė, kad praėjus vienam mėnesiui po paskutinės lazerio procedūros statistiškai reikšmingai sumažėja makšties sausumas (VS = -4,95; 95 proc. PI -6,41 – -3,49), dispareunija (VS = -4,82; 95 proc. PI -7,34 – -2,29), pagerėja makšties būklė (VS = 8,62; 95 proc. PI 5,54 – 11,71) ir seksualinė funkcija (VS = 7,55; 95 proc. PI 5,32 – 9,79) lyginant su prieš gydymą buvusiais rodikliais. Stebimas didelis tyrimų heterogeniškumo lygmuo, o to priežastys gali

būti tiriamųjų charakteristikų (pavyzdžiui, amžiaus, menopauzės statuso, kūno masės indekso, vartojamos adjuvantinės hormonoterapijos, simptomų sunkumo) skirtumai, nevienodas taikytų lazerio procedūrų skaičius ir skirtingi lazerio tipai. Dėl ženklaus tyrimų heterogeniškumo buvo pasirinkta kiekybinei analizei taikyti atsitiktinio efekto (angl. *random effects*) modelį.

Lazerio terapija gali būti laikoma saugiu ir gerai toleruojamu VVA gydymo metodu, kadangi nei vieno tyrimo metu nepasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių. Ilgiau nei 12 mėn. trukusiuose tyrimuose taip pat nėra pranešimų apie sunkias ilgalaikes gydymo lazeriu komplikacijas, tokias kaip makšties stenozė ar išopėjimas. Vis dėlto, svarbu atkreipti dėmesį į Veron ir kt. tyrimo (39) stebėjimo laikotarpiu rastus ikivėžinius gimdos kaklelio pokyčius. Nors šiuo metu nėra duomenų, ar intravaginalinio lazerio taikymas gali būti susijęs su žmogaus papilomos viruso (ŽPV) infekcija, lazerio įtaka atsirasti su ŽPV susijusiems pažeidimams negali būti atmesta. Daugiau nei pusės šioje sisteminėje literatūros apžvalgoje analizuojamų tyrimų (28–33,36,39) vienas iš įtraukimo kriterijų buvo prieš pradedant gydymą lazeriu gautas neigiamas PAP tepinėlis, todėl klinikinėje praktikoje yra tikslinga intravaginalines lazerio procedūras atlikti prieš tai gavus normalų PAP tepinėlio atsakymą.

Šios sisteminės literatūros apžvalgos rezultatai panašūs į kitų sisteminių apžvalgų, vertinusių intravaginalinio lazerio veiksmingumą gydant VVA moterims po krūties vėžio gydymo. Jha ir kt. (47) sisteminė apžvalga ir metaanalizė, nagrinėjusi 10 stebėjimo tyrimų, parodė, kad lazerio terapija gali būti efektyvus nehormoninis būdas sumažinti urogenitalinio sindromo simptomus moterims po krūties vėžio gydymo, tačiau autoriai mano, kad trūkstant duomenų apie ilgalaikę naudą, gydymas lazeriu turėtų būti taikomas tik išbandžius kitus gydymo metodus. Tranoulis ir kt. (48) sisteminės apžvalgos išvados rodo, kad lazerio terapija yra veiksminga ir praktiška krūties vėžiu sirgusioms ir VVA simptomus jaučiančioms moterims, tačiau apžvalgoje taip pat akcentuojamas ilgalaikio efekto įrodymų trūkumas. Filippini ir kt. (49) į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę įtraukė 25 tyrimus, kurių tiriamosios buvo moterys su diagnozuota VVA, tačiau nesirgusios krūties vėžiu ar kita onkologine ginekologine liga. Visuose į šią apžvalgą įtrauktuose tyrimuose buvo stebimas statistiškai reikšmingas VVA simptomų, tokių kaip makšties sausumas, niežulys, deginimas, dispareunija ir dizurija, sumažėjimas po mikroabliacinio CO₂ lazerio terapijos.

VVA sukelti makšties pakitimai (gleivinės plonėjimas, makšties trumpėjimas ir siaurėjimas, pH didėjimas bei sumažėjusi lubrikacija) ir jaučiami simptomai turi didelę įtaką moterų seksualinei funkcijai ir gyvenimo kokybei. Salvatore ir kt. (50) apžvelgė 6 tyrimus, nagrinėjusius moterų seksualinės funkcijos pokyčius po gydymo lazeriu. Praėjus vienam mėnesiui po paskutinės lazerio procedūros reikšmingai pagerėjo tiriamųjų seksualinės funkcijos komponentai – geismas, susijaudinimas, orgazmas, lubrikacija ir pasitenkinimas lytiniais santykiais. Taip pat po gydymo

lazeriu sumažėjo dispareunijos intensyvumas, o moterys buvo linkusios labiau teigiamai vertinti bendrą seksualinio gyvenimo kokybę.

Daugumoje į šio magistrinio darbo sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų buvo taikytas trijų lazerio procedūrų kas 30 dienų protokolai, tačiau kiti gydymo lazeriu režimai taip pat yra galimi, nes optimalus ciklų skaičius dar nėra nustatytas (51). Diskutuojama, ar didesnis lazerio procedūrų skaičius būtų efektyvesnis mažinant makšties atrofijos lygį ir VVA simptomų sunkumą (33). Be to, keliose ilgiau nei 12 mėn. po užbaigto gydymo pacientės stebėjusiose studijose nurodoma, kad teigiamas poveikis yra linkęs mažėti (30,39), todėl svarbu įvertinti pakartotinio gydymo poreikį.

Analizuojant dviejų plačiausiai VVA gydyti taikomų lazerio tipų efektyvumą verta paminėti, kad šiuo metu nėra paskelbtų tyrimų, lyginančių frakcinio mikroabliacinio CO₂ lazerio ir Erbium YAG lazerio veiksmingumą gydant VVA nei krūties vėžiu sirgusioms, nei nesirgusioms moterims. Tačiau kadangi abiejų tipų lazeriai mažina makšties atrofiją, palengvina VVA simptomus bei gerina seksualinę funkciją, galima teigti, kad šios dvi lazerinės technologijos yra lygiavertės gydant VVA.

Ši sisteminė apžvalga ir metaanalizė turi keletą trūkumų. Visų pirma, stebimas didelis tyrimų heterogeniškumo lygmuo. Rezultatų patikimumą mažina tai, kad sisteminės literatūros apžvalgą sudarė tik vienos grupės prieš ir po tyrimai, todėl vis dar išlieka poreikis atlikti atsitiktinių imčių, imitacinės procedūros kontroliuojamą tyrimą. Be to, tyrimuose rezultatai vertinti pagal subjektyvias skales (VAS, VHI, FSFI) ir nei viename tyrime nebuvo naudotas objektyvus VVA vertinimo įrankis. Objektyviai įvertinti VVA galima naudojant Makšties gleivinės subrendimo indeksą (VMI) (13), pagal kurį nustatomas trijų makšties epitelio ląstelių tipų (parabazalinių, tarpinių ir paviršinių) santykis mėginyje, paimtame nuo makšties sienelės. Didesnė parabazalinių ląstelių dalis yra susijusi su hipoestrogenine būkle ir makšties atrofija (43).

Šio darbo pagrindinis privalumas yra į sisteminę literatūros apžvalgą įtraukti keturi ilgalaikiai (trukę ilgiau nei 12 mėn.) tyrimai, nes anksčiau atliktose literatūros apžvalgose (47,48) trūko duomenų apie ilgalaikę lazerio terapijos naudą krūties vėžiu sirgusioms moterims. Kitas privalumas yra tai, kad lazerio veiksmingumas analizuotas visiems VVA simptomų tipams: genitaliniams (makšties sausumas ir niežulys), seksualiniams (skausmingi lytiniai santykiai, FSFI skalė) ir šlapinimosi sutrikimams (dizurija). Be to, į šią sisteminę literatūros apžvalgą įtraukti tyrimai, naudoję abu plačiausiai taikomus intravaginalinio lazerio tipus (mikroabliacinį CO₂ ir Erbium YAG lazerius), todėl net ir nesant lyginamųjų šių dviejų lazerio technologijų studijų, netiesiogiai galima daryti išvadą, kad teigiamas VVA gydymo efektas pasiekiamas nepriklausomai nuo naudojamo lazerio tipo.

9. IŠVADOS

1. Lazerio terapija gali būti veiksminga slopinant makšties sausumą, niežulį, dispareuniją, dizuriją, mažinant makšties atrofiją ir gerinant seksualinę funkciją moterims po krūties vėžio gydymo, o teigiamas poveikis išlieka mažiausiai dvejus metus.
2. Intravaginalinis lazeris gali būti laikomas saugiu ir gerai toleruojamu vulvovaginalinės atrofijos gydymo metodu, neturinčiu sunkių artimųjų ar atokiųjų komplikacijų.
3. Praėjus vienam mėnesiui po užbaigto lazerio terapijos kurso, makšties sausumas ir dispareunija, vertinant pagal Vizualinę analoginę skalę, sumažėja vidutiniškai 4,95 ir 4,82 balais atitinkamai, seksualinė funkcija pagerėja vidutiniškai 7,55 balais pagal Moterų seksualinės funkcijos indeksą, o makšties būklė pagerėja vidutiniškai 8,62 balais pagal Makšties sveikatos indeksą.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2021 May;28(5):579.
2. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):704–11.
3. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, et al. Vaginal Health in Menopausal Women. *Medicina (Mex)*. 2019 Sep 20;55(10):615.
4. Sarmiento ACA, Costa APF, Vieira-Baptista P, Giraldo PC, Eleutério J, Gonçalves AK. Genitourinary Syndrome of Menopause: Epidemiology, Physiopathology, Clinical Manifestation and Diagnostic. *Front Reprod Health*. 2021;3:779398.
5. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*. 2020 Apr 8;12(4):e7586.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.

8. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol.* 2014 Nov;10(14):2293–301.
9. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2005;103(11):2241–51.
10. Kim S, Kim SW, Han SJ, Lee S, Park HT, Song JY, et al. Molecular Mechanism and Prevention Strategy of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Ovarian Damage. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 13;22(14):7484.
11. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic Vaginitis in Breast Cancer Survivors: A Difficult Survivorship Issue. *J Pers Med.* 2015 Mar 25;5(2):50–66.
12. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol.* 2022 Feb 24;13(2):71–100.
13. Mension E, Alonso I, Tortajada M, Matas I, Gómez S, Ribera L, et al. Genitourinary Syndrome of Menopause Assessment Tools. *J -Life Health.* 2021;12(2):99–102.
14. Nappi RE, Seracchioli R, Salvatore S, Cagnacci A, Di Paolantonio T, Busacca M. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol Endocrinol.* 2019 May 4;35(5):453–9.
15. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric.* 2014 Feb 1;17(1):3–9.
16. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause N Y N.* 2013 Oct;20(10):1043–8.
17. Moyneur E, Dea K, Derogatis LR, Vekeman F, Dury AY, Labrie F. Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia. *Menopause.* 2020 Feb;27(2):134–42.
18. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging.* 2019;36(10):897–908.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Clinical Consensus—Gynecology. Treatment of Urogenital Symptoms in Individuals With a History of Estrogen-dependent Breast Cancer: Clinical Consensus. *Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;138(6):950–60.
20. Benini V, Ruffolo AF, Casiraghi A, Degliuomini RS, Frigerio M, Braga A, et al. New Innovations for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy: An Up-to-Date Review. *Med Kaunas Lith.* 2022 Jun 6;58(6):770.
21. Rabley A, O'Shea T, Terry R, Byun S, Louis Moy M. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep.* 2018 Aug 17;19(10):83.
22. Franić D, Fističić I. Laser Therapy in the Treatment of Female Urinary Incontinence and Genitourinary Syndrome of Menopause: An Update. *BioMed Res Int.* 2019 Jun 4;2019:1576359.
23. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2015 Jan;30(1):429–36.
24. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause N Y N.* 2015 Aug;22(8):845–9.
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71.
26. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH. [Žiūrėta 2023 m. sausio 26 d.]. Prieiga per internetą: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
27. Cochrane Review Manager (RevMan). [Žiūrėta 2023 m. sausio 30 d.]. Prieiga per internetą: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
28. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, De Placido S, et al. Fractional microablative CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause N Y N.* 2016 Oct;23(10):1108–13.

29. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Oct;294(4):841–6.
30. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause N Y N*. 2017 Mar;24(3):316–9.
31. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, Tredici Z, Guaschino S, Petraglia F, et al. Fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci*. 2018 Jul;33(5):1047–54.
32. Mothes AR, Runnebaum M, Runnebaum IB. Ablative dual-phase Erbium:YAG laser treatment of atrophy-related vaginal symptoms in post-menopausal breast cancer survivors omitting hormonal treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 May;144(5):955–60.
33. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, Giuliano M, et al. Fractional microablative CO2 laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause N Y N*. 2018 Jun;25(6):657–62.
34. Arêas F, Valadares ALR, Conde DM, Costa-Paiva L. The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause: a prospective study. *Menopause N Y N*. 2019 Sep;26(9):1052–8.
35. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Nov;178(1):135–40.
36. Hersant B, Werkoff G, Sawan D, Sidahmed-Mezi M, Bosc R, La Padula S, et al. Carbon dioxide laser treatment for vulvovaginal atrophy in women treated for breast cancer: Preliminary results of the feasibility EPIONE trial. *Ann Chir Plast Esthet*. 2020 Jul;65(4):e23–31.
37. Salvatore S, Nappi RE, Casiraghi A, Ruffolo AF, Degliuomini R, Parma M, et al. Microablative Fractional CO2 Laser for Vulvovaginal Atrophy in Women With a History of Breast Cancer: A Pilot Study at 4-week Follow-up. *Clin Breast Cancer*. 2021 Oct;21(5):e539–46.

38. Siliquini GP, Bounous VE, Novara L, Giorgi M, Bert F, Biglia N. Fractional CO₂ vaginal laser for the genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors. *Breast J*. 2021 May;27(5):448–55.
39. Veron L, Wehrer D, Annerose-Zéphir G, Suciu V, Delalogue S, Pistilli B, et al. Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jul;188(2):501–9.
40. Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, Hundley A, Evans C, Suresh A, et al. Fractional CO₂ laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020 Aug;28(8):3669–77.
41. Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, Hundley A, Evans C, Stephens JA, et al. Patient-reported sexual function of breast cancer survivors with genitourinary syndrome of menopause after fractional CO₂ laser therapy. *Menopause*. 2021 Jun;28(6):642–9.
42. Quick AM, Hundley A, Evans C, Stephens JA, Ramaswamy B, Reinbolt RE, et al. Long-Term Follow-Up of Fractional CO₂ Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors. *J Clin Med*. 2022;11(3).
43. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol*. 2019 Aug;10:561.
44. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000 Jun;26(2):191–208.
45. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal Atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jan;85(1):87–94.
46. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2018 Jul 31;10:387–95.
47. Jha S, Wyld L, Krishnaswamy PH. The Impact of Vaginal Laser Treatment for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019 Aug 1;19(4):e556–62.

48. Tranoulis A, Georgiou D, Michala L. Laser treatment for the management of genitourinary syndrome of menopause after breast cancer. Hope or hype? *Int Urogynecology J*. 2019 Nov;30(11):1879–86.
49. Filippini M, Porcari I, Ruffolo AF, Casiraghi A, Farinelli M, Uccella S, et al. CO2-Laser therapy and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2022 Mar 1;19(3):452–70.
50. Salvatore S, Pitsouni E, Del Deo F, Parma M, Athanasiou S, Candiani M. Sexual Function in Women Suffering From Genitourinary Syndrome of Menopause Treated With Fractionated CO2 Laser. *Sex Med Rev*. 2017 Oct;5(4):486–94.
51. Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, Salvatore S, Grigoriadis T. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas*. 2017 Oct 1;104:24–8.

PRIEDAI

Priedas Nr. 1. PRISMA 2020 kontrolinis sąrašas (25)

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	-
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	-
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	p. 6 (Įvadas)
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	p. 7 (Darbo tikslas)
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	p. 7 (6.1. skiltis)
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	p. 8 (6.2. skiltis)
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	p. 8 (6.2. skiltis)
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 8 (6.3. skiltis)
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 8 (6.3. skiltis)
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	p. 8 (6.5. skiltis)
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	p. 8 (6.3. skiltis)
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 8 (6.4. skiltis)
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	p. 8-9 (6.5. skiltis)
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	p. 8-9 (6.5. skiltis)
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	-
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	p. 9 (6.5. skiltis)
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	p. 8-9 (6.5. skiltis)
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	p. 9 (6.5. skiltis)
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	p. 8 (6.4. skiltis)
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	p. 9 (7.1. skiltis)
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	p. 9 (7.1. skiltis)
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	p. 10-11 (7.3. skiltis)
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	p. 10 (7.2. skiltis, Priedas Nr. 2)
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	p. 12-14 (7.4.1. skiltis)
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	p. 10-11 (7.3. skiltis)
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	p. 14-16 (7.4.2. skiltis)
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	p. 16-17 (Rezultatų apibendrinimas)
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	p. 27 (Priedas Nr. 2)
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	p. 16-17 (Rezultatų apibendrinimas)
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	p. 18 (Rezultatų apibendrinimas)
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	p. 18 (Rezultatų apibendrinimas)
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	p. 18 (Rezultatų apibendrinimas)

Priedas Nr. 2. Įtrauktų tyrimų kokybės vertinimo suvestinė

Tyrimas	NIH Kokybės vertinimo įrankis, skirtas prieš ir po tyrimams be kontrolinės grupės (26)												Kokybė (bendras balų skaičius)
	K11	K12	K13	K14	K15	K16	K17	K18	K19	K110	K111	K112	
Pagano ir kt., 2016 (28)	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Gera (9)
Pieralli ir kt., 2016 (29)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Gera (10)
Gambacciani ir kt., 2017 (30)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Gera (10)
Becorpi ir kt., 2018 (31)	✓	✓	X	✓	X	✓	✓	NN	✓	✓	X	NA	Patenki- nama (7)
Mothes ir kt., 2018 (32)	✓	✓	X	✓	X	✓	✓	NN	✓	✓	X	NA	Patenki- nama (7)
Pagano ir kt., 2018 (33)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Gera (10)
Areas ir kt., 2019 (34)	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	NA	Gera (9)
Pearson ir kt., 2019 (35)	✓	✓	X	✓	X	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Patenki- nama (8)
Hersant ir kt., 2020 (36)	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NA	Gera (10)
Salvatore ir kt., 2021 (37)	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Gera (9)
Siliquini ir kt., 2021 (38)	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Gera (9)
Veron ir kt., 2021 (39)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NN	✓	✓	✓	NA	Gera (10)
Quick ir kt., 2020, 2021, 2022 (40–42)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NN	X	✓	✓	NA	Gera (9)

K11: Ar tyrimo klausimas ir tikslas aiškiai išdėstyti?, K12: Ar atrankos kriterijai tiriamajai populiacijai buvo iš anksto nustatyti ir aiškiai aprašyti?, K13: Ar tiriamieji reprezentuoja visus tinkamus asmenis

šiai intervencijai bendrojoje dominančioje populiacijoje?, K14: Ar visiems įtrauktiems dalyviams buvo taikomi tie patys įtraukimo/atmetimo kriterijai?, K15: Ar imties dydis buvo pakankamai didelis, kad būtų galima pasitikėti išvadamis?, K16: Ar intervencija buvo aiškiai aprašyta ir nuosekliai teikiama visiems tiriamiesiems?, K17: Ar rezultatų išeitys buvo iš anksto nustatytos ir aiškiai apibrėžtos?, K18: Ar rezultatus vertinantys žmonės nežinojo intervencijų poveikio tiriamiesiems?, K19: Ar tiriamųjų, prarastų stebėjimo laikotarpiu, buvo 20 proc. ar mažiau? Ar atliekant analizę buvo atsižvelgta į prarastų dalyvių duomenis?, K110: Ar išeičių rodiklių pokyčiai prieš ir po intervencijos buvo tiriami statistiniais metodais? Ar pateiktos p vertės?, K111: Ar rezultatai buvo vertinti kelis kartus prieš ir po intervencijos?, K112: Jei intervencija buvo atliekama grupės lygiu, ar atliekant statistinę analizę buvo atsižvelgta į individualaus lygio duomenų naudojimą, siekiant nustatyti poveikį grupės lygiu?;

Kokybės vertinimas: Gera: atitinka 9-12 kriterijų, Patenkinama: atitinka 5-8 kriterijus, Prasta: atitinka 0-4 kriterijus;

✓ = Taip, X = Ne, NA = netaikoma, NN = nėra nurodyta;

NIH, Nacionalinis sveikatos institutas (angl. *National Institutes of Health*).

Priedas Nr. 3. Magistrinio darbo tema parengtos publikacijos pirmasis puslapis (Jugulytė, N.; Žukienė, G.; Bartkevičienė, D. Emerging Use of Vaginal Laser to Treat Genitourinary Syndrome of Menopause for Breast Cancer Survivors: A Review. *Medicina* 2023, 59, 132. <https://doi.org/10.3390/medicina59010132>)



Review

Emerging Use of Vaginal Laser to Treat Genitourinary Syndrome of Menopause for Breast Cancer Survivors: A Review

Nida Jugulytė ^{1,*}, Guoda Žukienė ² and Daiva Bartkevičienė ²

¹ Faculty of Medicine, Vilnius University, LT-03101 Vilnius, Lithuania

² Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University, LT-03101 Vilnius, Lithuania

* Correspondence: nidajugulyte@gmail.com

Abstract: Breast cancer treatment, such as chemotherapy and endocrine therapy, can cause earlier and more sudden menopausal symptoms. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) is one of the most bothersome side effects of breast cancer treatment, resulting in sexual dysfunction and impaired quality of life. GSM includes genital, urinary, and sexual symptoms. However, alleviating symptoms of GSM for breast cancer survivors may be challenging due to ineffectiveness, contraindications, and low adherence to treatment. The most recent data show the feasibility and safety of vaginal laser to treat GSM for breast cancer survivors. This narrative review provides the aspects of GSM in breast cancer patients, putting the focus on the efficacy and safety of vaginal laser therapy.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause; vulvovaginal atrophy; breast cancer survivor; vaginal laser



Citation: Jugulytė, N.; Žukienė, G.; Bartkevičienė, D. Emerging Use of Vaginal Laser to Treat Genitourinary Syndrome of Menopause for Breast Cancer Survivors: A Review. *Medicina* 2023, 59, 132. <https://doi.org/10.3390/medicina59010132>

Academic Editor: Marco Torella

Received: 16 December 2022

Revised: 3 January 2023

Accepted: 7 January 2023

Published: 9 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Breast cancer is an important global health issue, as it is the most commonly diagnosed malignancy in the world [1]. Owing to advances in breast cancer screening and improved treatment, the current five-year survival rate is as high as 90% [2]. However, adjuvant therapy for breast cancer, including systemic chemotherapy and endocrine therapy, can cause undesirable symptoms that impair patients' quality of life. One of the most bothersome side effects is genitourinary syndrome of menopause (GSM) [3], which is associated with impaired sexual function and lower quality of life [4,5].

According to the North American Menopause Society (NAMS), GSM, formerly known as vulvovaginal atrophy, is a syndrome characterized as a set of genital, urinary, and sexual symptoms caused by diminished estrogenic stimulation to the female genitourinary tract after the onset of menopause [6]. The main symptoms of GSM are vaginal dryness, irritation, burning, or itching; dyspareunia, decreased lubrication with sexual activity, or decreased arousal; and dysuria or increased urinary frequency [7]. The decline in estrogen level results in a thinner, drier, and less elastic vaginal epithelium. The changes due to estrogen withdrawal also include modified smooth muscle cells, expanded connective tissue, a decrease in collagen synthesis, and a reduction of blood vessels [8]. Epithelial thinning and lower glycogen impairs the homeostatic vaginal microenvironment leading to the decreased dominance of *Lactobacilli* and increased vaginal pH [9]. Since the female lower urinary tract also expresses estrogen receptors, a state of hypoestrogenism induces thinning of the urinary epithelium and reduces the strength of adjacent tissue [8]. It is to be noted that genitourinary symptoms can be chronic and progressive and usually do not improve over time [7].

Even though GSM usually develops in women after natural menopause, in reproductive age women, other reasons related to reduced estrogen levels may also provoke or worsen symptoms of GSM; these reasons include hyperprolactinemia during lactation, hypoestrogenism due to autoimmune disorders, as well as various pharmacological and