

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Hialurono rūgštis ir lazerio panaudojimas mažinant makšties stenozę ir gerinant lytinio gyvenimo kokybę moterims po spindulinio gimdos kaklelio vėžio gydymo: klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga

Use of Hyaluronic Acid and Laser Devices in Reducing Vaginal Stenosis and Improving Sexual Quality of Life in Cervical Cancer Survivors after Radiotherapy: Case Report and Literature Review

Studentė, grupė: **Urtė Kaselytė** VI kursas, 6 gr.

Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto
Akušerijos ir ginekologijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-18

Studento elektroninio pašto adresas: urte.kaselyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Makšties stenozė yra makšties susiaurėjimas ir sutrumpėjimas, kuris gali atsirasti po gimdos kaklelio vėžio gydymo spinduline terapija. Injekcinė hialurono rūgštis ir intravaginalinis CO₂ lazeris yra naujausi gydymo metodai, naudojami makšties funkcijos atstatymui. Šiame darbe aprašomas klinikinis atvejis, kuriame moteris su makšties stenozė, atsiradusia po gimdos kaklelio vėžio spindulinio gydymo, buvo gydyta injekcine hialurono rūgštimi ir intravaginaliniu CO₂ lazeriu. 40 metų amžiaus pacientei buvo diagnozuota aukšto diferenciacijos laipsnio IB1 stadijos mucininė gimdos kaklelio adenokarcinoma. Pacientei atlikta radikali C1 tipo histerektomija su limfonodektomija ir kiaušidžių transpozicija, vėliau taikyta moduluojamo intensyvumo radioterapija, chemoterapija ir brachiterapija. Baigus gydymą pacientei po metų buvo diagnozuota makšties stenozė, kuri 5 metus buvo gydoma iš viso 7 hialurono rūgšties injekcijomis į makšties gleivinę ir 5 intravaginalinio CO₂ lazerio procedūromis. Pacientė užpildė Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (EORTC) gyvenimo kokybės klausimyno modulį (QLQ-CX24), skirtą gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kuriame įvertino savo būklę prieš taikant makšties stenozės gydymą injekcine hialurono rūgštimi bei CO₂ lazeriu ir po jų. Taikytas gydymas sumažino neigiamus simptomus ir atkūrė galimybę turėti lytinius santykius su penetracija, tačiau lytinė funkcija nebuvo visiškai atkurta. Gydymas neturėjo poveikio psichologinėms problemoms, susijusioms su prasta lytine funkcija. Atlikus mokslinės literatūros apžvalgą nustatyta, kad hialurono rūgšties injekcijos ir CO₂ lazeris yra veiksmingi metodai, gerinantys makšties funkciją ir lytinio gyvenimo kokybę. Taip pat pastebėta, kad reikalinga daugiau tyrimų su pacientėmis po gimdos kaklelio vėžio, kurie įvertintų hialurono rūgšties injekcijų poveikį, nustatytų tinkamiausią CO₂ lazerio procedūrų kiekį ir įvertintų šių gydymo metodų kombinacijos efektyvumą.

Raktažodžiai: makšties stenozė, CO₂ lazeris, hialurono rūgštis, lytinis gyvenimas, gimdos kaklelio vėžys, spindulinė terapija.

SUMMARY

Vaginal stenosis is a narrowing and shortening of the vagina, which can occur after cervical cancer treatment with radiotherapy. Hyaluronic acid injections and intravaginal CO₂ laser are the latest treatments used to restore vaginal function. This study presents a clinical case of a woman with vaginal stenosis, which developed due to cervical cancer treatment, which was treated with hyaluronic acid injections and CO₂ laser. 40 year-old woman was

diagnosed with highly differentiated stage IB1 mucinous adenocarcinoma of the cervix. Patient was treated with radical C1 type hysterectomy with lymphonodectomy, and transposition of the ovaries was performed, which was followed by intensity modulated radiotherapy, chemotherapy and brachytherapy. After one year of finishing treatment for cervical cancer the patient was diagnosed with vaginal stenosis which was treated for 5 years with a total of 7 intramucosal hyaluronic acid injections and 5 intravaginal CO₂ laser treatments. Patient filled out the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module for cervical cancer (QLQ-CX24), which is used for cervical cancer survivors, in which the patient evaluated her state before receiving treatment with hyaluronic acid injections and CO₂ laser and after receiving it. The combined treatment reduced negative symptoms and restored the possibility of intercourse with penetration, although the sexual function was not fully restored. The treatment had no effect for psychological problems related to low sexual function. A review of the scientific literature found that hyaluronic acid injections and intravaginal CO₂ laser are effective methods to improve vaginal and sexual function. It was also noted that more studies are needed with cervical cancer survivors to assess the effect of hyaluronic acid injections, to determine the most appropriate number of CO₂ laser treatments and to evaluate the effect of combined treatment.

Keywords: vaginal stenosis, CO₂ laser, hyaluronic acid, sexual function, cervical cancer, radiotherapy

ĮVADAS

Gimdos kaklelio vėžys yra vienas iš dažniausių piktybinių susirgimų moterų tarpe – jis yra ketvirtoje vietoje pagal dažnį po krūčių, storosios žarnos ir plaučių vėžio. Moterų mirštamumas dėl šio vėžio 20-39 metų amžiaus grupėje yra antroje vietoje. Nors gimdos kaklelio vėžys yra potencialiai išvengiama liga, sergamumas pasaulyje siekia 13.1/100 000 moterų, nes vis dar per mažai moterų skiepijasi nuo žmogaus papilomos viruso ir dalyvauja ankstyvosios gimdos kaklelio vėžio profilaktikos programoje, todėl gimdos kaklelio vėžio ir su juo susijusių komplikacijų gydymas vis dar išlieka aktualūs (1–4). Priešingai negu daugelis kitų ginekologinio tipo piktybinių susirgimų, gimdos kaklelio vėžys dažniausiai randamas jaunoms moterims – vidutinis amžius nustatant diagnozę yra 47 metai, o net 50 proc. atvejų yra nustatomi moterims iki 35 metų (3,5). Yra nustatyta, kad gimdos kaklelio vėžio bendras 5 metų išgyvenamumas siekia 60 proc. Dėl pažengusios ankstyvos

diagnostikos ir vis tobulėjančio gydymo tikėtina, kad ilgalaikis pacienčių išgyvenamumas ateityje gerės, todėl ir gydymo sukeltų komplikacijų valdymo poreikis bus vis aktualesnis (5,6). Yra du dažniausi histologiniai gimdos kaklelio vėžio tipai: 70-90 proc. yra plokščialąstelinės karcinomos, o 10-25 proc. adenokarcinomos (2,3,7). Gimdos kaklelio adenokarcinomos dažniausiai gydomos taip pat kaip ir plokščialąstelinės karcinomos. Nacionalinio išsamaus vėžio tinklo (NCCN) gairės pirminiam gydymui esant ankstyvoms vėžio stadijoms – IA1-IB1 ir atrinktais IIA1 atvejais – rekomenduoja chirurginį gydymą arba spindulinę terapiją. Labiau pažengusių vėžio stadijų – IB2-IVA – gydymui rekomenduojamas chemospindulinis gydymas (8). Pasirinkus IA1-IB2 stadijas gydyti chirurgiškai, sprendimas dėl adjuvantinio spindulinio gydymo yra daromas atsižvelgiant į atkryčio rizikos faktorius. Esant vidutinei rizikai skiriama išorinė spindulinė terapija, kurią dar galima papildyti brachiterapija, o esant aukštai atkryčio rizikai po chirurginio gydymo rekomenduojama išorinė spindulinė terapija ir chemoterapija (2). Spindulinė terapija yra svarbi įvairių stadijų gimdos kaklelio vėžio gydymo dalis, todėl su ja susijusios komplikacijos yra aktualios. Spindulinis gimdos kaklelio vėžio gydymas turi neigiamą poveikį šlapimo, virškinimo ir reprodukcinėi sistemai. Labiausiai gyvenimo kokybę po gydymo blogina sutrikusi ar net išnykusi seksualinė funkcija. Yra nustatyta, kad seksualinę funkciją labiau sutrikdo spindulinė terapija nei chirurginis gydymas, nes gimdos kaklelio vėžio spindulinis gydymas susijęs su makšties stenozė, makšties sutrumpėjimu, sausumu, kraujavimais ir dispareunija (5,6). Dėl atsiradusios makšties stenozės lytiniai santykiai tampa skausmingi, sumažėja libido ir tai moterims kelia ir psichologinius sunkumus, kurie dar labiau blogina lytiniam gyvenimui būtinas dalis – susijaudinimą, orgazmą. Taigi, po gimdos kaklelio vėžio spindulinio gydymo jaunos moterys praranda esminę pilnavertiško gyvenimo dalį – kokybišką lytinį gyvenimą, dėl to jų gyvenimo kokybė yra blogesnė ne tik palyginus su sveikomis, tokio pat amžiaus moterimis, bet ir su moterimis, kurioms diagnozuoti kitokio tipo ginekologiniai vėžiai (6). 47 proc. moterų, gydytų spinduline terapija dėl gimdos kaklelio vėžio, jaučia mažai ar išvis nejaučia pasitenkinimo lytiniais santykiais (9). Kadangi tiek daug moterų po spindulinės terapijos kenčia dėl prastos lytinio gyvenimo kokybės, stengiamasi surasti efektyviausius gydymo metodus, gerinančius makšties funkciją ir lytinį gyvenimą po spindulinio gimdos kaklelio vėžio gydymo. Daugiausiai aprašomi gydymo metodai yra makšties nehormoninės drėkinamosios priemonės, vietiskai skiriami estrogenų preparatai, pakaitinė hormonų terapija, selektyvus estrogenų receptorių modulatorius ir makšties dilatatoriai (6). Makšties stenozės gydymas hormonais paremta terapija nėra labai efektyvus, o dilatatorių naudojimas pacientėms neretai yra skausmingas ir dėl to netoleruojamas (10,11). Kadangi efektyvesnių ir

patogesnių priemonių poreikis išlieka, tiriami nauji metodai – hialurono rūgšties injekcijos į makšties gleivinę ir intravaginalinio lazerio procedūros.

Šio darbo tikslas yra aprašyti pacientės, gydytos dėl gimdos kaklelio vėžio spinduline terapija, atvejį ir įvertinti jai skirtos makšties stenozės gydymo hialurono rūgšties injekcijomis į makšties gleivinę ir intravaginalinio CO₂ lazerio procedūromis efektyvumą gerinant lytinio gyvenimo kokybę bei išnagrinėti mokslinę literatūrą šia tema.

DARBO UŽDAVINIAI

1. Išnagrinėti gimdos kaklelio vėžio gydymo spinduline terapija pasekmes.
2. Išnagrinėti mokslinę literatūrą, kuri vertina hialurono rūgšties saugumą ir efektyvumą gerinant moterų, gydytų dėl gimdos kaklelio vėžio spinduline terapija, makšties funkciją.
3. Išnagrinėti mokslinę literatūrą, kuri vertina intravaginalinio CO₂ lazerio saugumą ir efektyvumą gerinant moterų, gydytų dėl gimdos kaklelio vėžio spinduline terapija, makšties funkciją.
4. Įvertinti hialurono rūgšties injekcijų į makšties gleivinę ir intravaginalinio CO₂ lazerio poveikį gerinant lytinio gyvenimo kokybę moterims, gydytomis spinduline terapija dėl gimdos kaklelio vėžio.

DARBO METODIKA

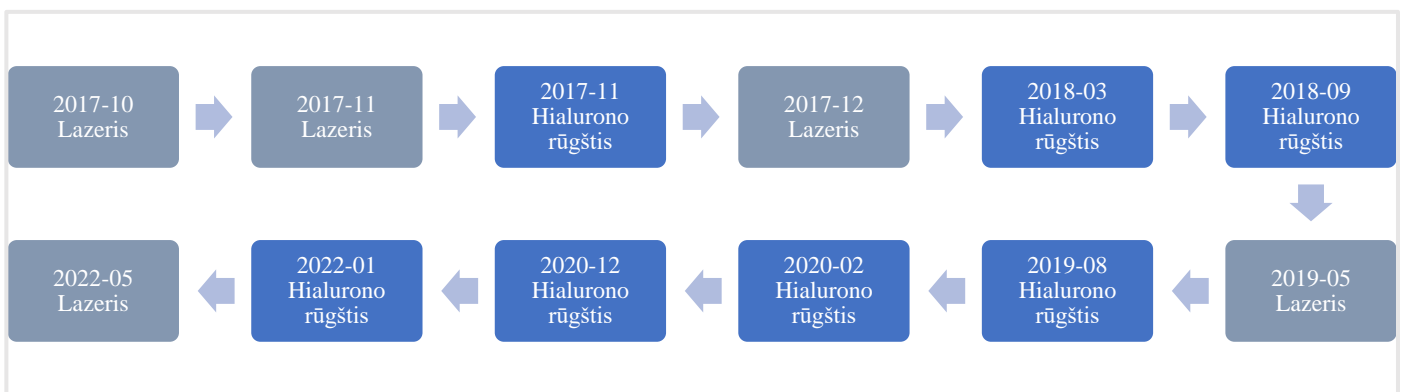
Klinikinio atvejo pacientė pildė Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (EORTC) gyvenimo kokybės klausimyno modulį QLQ-CX24 (Priedas nr. 1). Mokslinių darbų paieška atlikta naudojant medicininių mokslinių darbų bazes PubMed ir Google Scholar. Literatūros atrankoje publikavimo metai nebuvo riboti. Paieškai naudoti raktažodžiai: makšties stenozė, CO₂ lazeris, hialurono rūgštis, lytinis gyvenimas, gimdos kaklelio vėžys, spindulinė terapija. Literatūros apžvalgai atrinkti 46 straipsniai anglų ir lietuvių kalbomis.

KLINIKINIS ATVEJIS

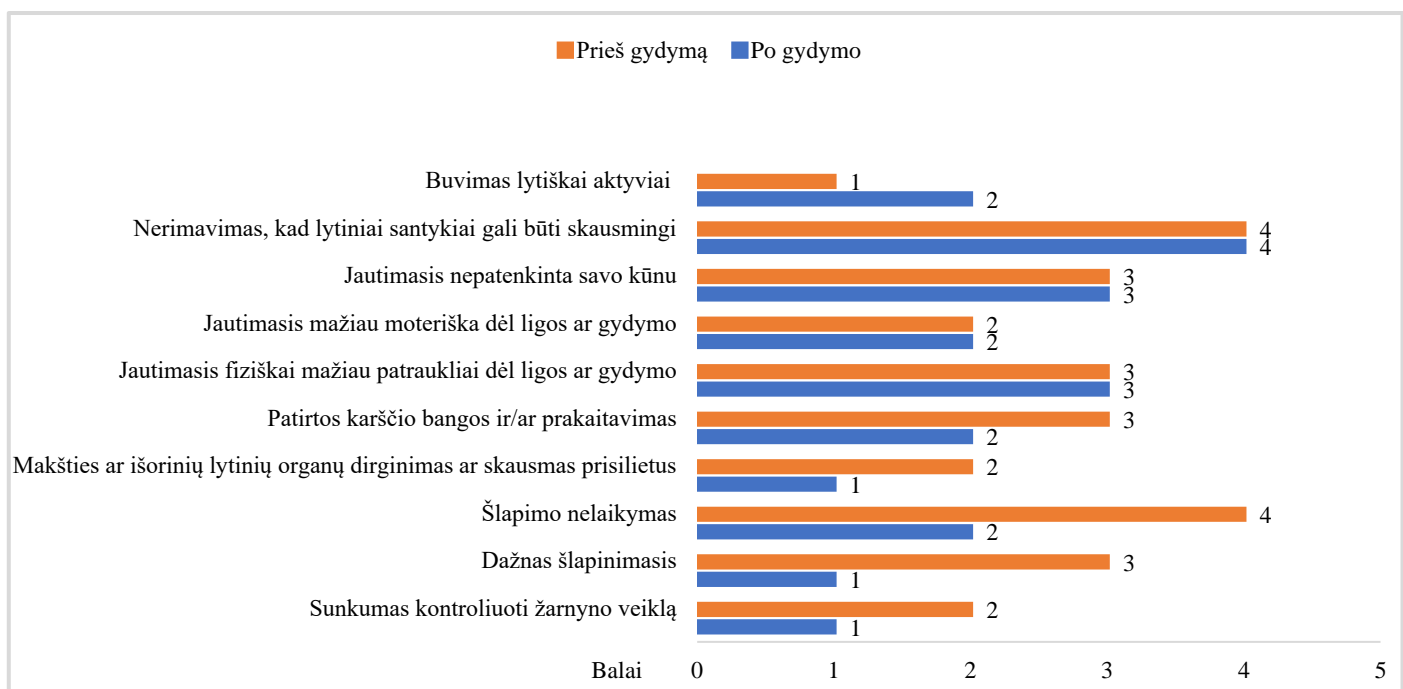
40 metų amžiaus moteriai 2016 metais atlikus gimdos kaklelio biopsiją, buvo diagnozuota aukšto diferenciacijos laipsnio IB1 stadijos mucininė gimdos kaklelio adenokarcinoma. Atlikus kūno kompiuterinės tomografijos tyrimą liga buvo be išplitimo požymių. Tais pačiais metais atlikta radikali C1 tipo laparoskopinė histerektomija, dubens limfonodektomija ir kiaušidžių transpozicija. Dėl gilios invazijos taikyta moduluojamo intensyvumo radioterapija

(IMRT) į makšties bigės viršutinį trečdalį ir dubens sritinius limfmazgius. Kartu taikyta chemoterapija kassavaitiniu režimu Cisplatina (70 mg, viso 3 ciklai). Chemoterapija buvo nutraukta dėl išsivysčiusios III laipsnio leukopenijos ir neutropenijos. Be to, taikyta endovagininė brachiterapija 3 frakcijos po 5 Gy, iki suminės dozės 15 Gy. Gimdos kaklelio vėžio gydymas baigtas 2016 metų spalio mėnesį. Po metų dėl makšties sausumo pojūčio, skausmo išoriniuose lytiniuose organuose, makštyje ir šlapimo nelaikymo pacientė kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas ambulatorinei ginekologo konsultacijai. Atlikus ginekologinį ištyrimą nustatyta makšties stenozė dėl taikyto gimdos kaklelio vėžio spindulinio gydymo. Įvertinus pacientės būklę, makšties stenozės gydymui buvo pasirinkta taikyti nesurištos hialurono rūgšties 18mg/ml injekcijas į makšties gleivinę ir intravaginalinio frakcinio mikroabliacinio CO₂ lazerio – Alma Femilft – procedūras. Pirmasis gydymas lazeriu buvo atliktas 2017 m. 10 mėn., o pirmoji hialurono rūgšties injekcija į makšties gleivinę atlikta 2017 m. 11 mėn. Kombinuojant šiuos būdus per penkis metus iš viso buvo atliktos 5 CO₂ lazerio procedūros ir 7 hialurono rūgšties injekcijos. Paskutinė lazerio procedūra buvo atlikta 2022 m. 05 mėn., o paskutinė hialurono rūgšties injekcija 2022 m. 01 mėn. (1 paveikslas). Pacientė buvo paprašyta užpildyti validuotą Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (EORTC) gyvenimo kokybės klausimyno modulį QLQ-CX24, skirtą gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms (12). Pirmoje anketoje pacientė įvertino savijautą po taikyto gimdos kaklelio vėžio gydymo (2 paveikslas). Rezultatai parodė, jog pacientė turėjo šiek tiek sunkumų kontroliuojant žarnyno veiklą, dažnai šlapinosi ir labai dažnai nelaikė šlapimo. Pacientė patyrė daug karščio bangų, prakaitavimo. Be to, truputį jausdavo makšties ar išorinių lytinių organų dirginimą ar skausmą prisilietus, taip pat ji jautėsi šiek tiek mažiau moteriška dėl ligos ar gydymo. Po spindulinio gydymo ji jautėsi daug mažiau patraukli fiziškai dėl ligos ar gydymo, bei jautė daug nepasitenkinimo savo kūnu. Pacientė jautė labai daug nerimo, kad lytiniai santykiai gali būti skausmingi, ir visiškai neturėjo lytinių santykių. Po 5 CO₂ lazerio procedūrų ir 7 hialurono rūgšties injekcijų pacientė užpildė identišką anketą, siekiant įvertinti gydymo efektą moters savijautai (2 paveikslas). Anketos rezultatai parodė, jog moteris visiškai nebeturėjo sunkumų kontroliuojant žarnyno veiklą, nebesišlapino dažnai ir visiškai nebejautė makšties ar išorinių lytinių organų dirginimo ar skausmo prisilietus. Pacientė išreiškė, kad ji tik truputį nelaikė šlapimo, truputį jausdavo karščio bangas, prakaitavimą. Tačiau po kombinuoto makšties stenozės gydymo, kuris truko 5 metus, moteris nenurodė jokio pokyčio savo kūno vertinime. Antroje anketoje nepasitenkinimas savo kūnu, nerimavimas, kad lytiniai santykiai gali būti skausmingi, jautimasis mažiau patraukliai fiziškai bei mažiau moteriškai dėl ligos ar gydymo

buvo įvertinti taip pat kaip ir pirmojoje anketoje. Kadangi pacientė antrojoje anketoje nurodė, jog per paskutines 4 savaites turėjo lytinių santykių, buvo įvertinta ir lytinio gyvenimo kokybė. Moteris lytinių santykių metu jautė tik truputį pasitenkinimo ir dažnai jautė, kad makštis buvo per sausa bei dažnai patyrė pojūtį, kad makštis yra per trumpa. Moteris įvertino, kad lytinės sueities ar kitos lytinės veiklos metu labai dažnai skaudėjo, ji juto makšties elastingumo sumažėjimą. Įvertinus gydymo progresą – neigiamų simptomų sumažėjimą ir grąžintą galimybę turėti lytinius santykius, pacientei rekomenduota toliau tęsti gydymą hialurono rūgšties injekcijomis į makšties audinį ir CO₂ lazerio procedūromis.



1 paveikslas. Taikyto gydymo lazeriu ir hialurono rūgšties injekcijomis išsidėstymas laike.



2 paveikslas. Apklausų, atliktų prieš gydymą lazeriu ir hialurono rūgšties injekcijomis ir po, rezultatai. Reikšmės: 1 – visiškai ne, 2 – truputį, 3 – gana daug, 4 – labai daug.

LITERATŪROS APŽVALGA

1. GIMDOS KAKLELIO VĖŽIO SPINDULINIS GYDYMAS

Gimdos kaklelio vėžio gydymo pasirinkimas priklauso nuo moters amžiaus, noro išsaugoti vaisingumą ir vėžio stadijos. Aptariamam atveju nustatyta stadija IB1 pagal 2018 metų FIGO klasifikaciją (13). Tokioje stadijoje rekomenduojamas gydymas yra radikali histerektomija su limfonodektomija (3). Kadangi moteriai diagnozavus vėžį buvo 40 metų, siekiant išsaugoti kiaušidžių funkciją, buvo atlikta jų transpozicija. Esant IA2 - IB2 stadijų gimdos kaklelio vėžiui ir taikant adjuvantinę spindulinę terapiją, yra stebimas 15 proc. atkryčio dažnis, o kai nėra taikomas joks adjuvantinis gydymas, atkrytis yra stebimas 28 proc. pacientų (3). Įvertinus pacientės atvejį, po operacinio gydymo buvo nuspręsta taikyti adjuvantinę moduliuoto intensyvumo radioterapiją, chemoterapiją ir brachiterapiją. Adjuvantinei spindulinei terapijai galima pasirinkti 3 skirtingus būdus: išorinę spindulinę terapiją, moduliuojamo intensyvumo radioterapiją ir brachiterapiją. Moduliuojamo intensyvumo radioterapija yra pranašesnė už išorinę spindulinę terapiją, nes sukelia mažiau ankstyvojo ir vėlyvojo periodo komplikacijų, susijusių su tuštinimusi ir šlapinimusi, ir nėra mažiau efektyvi nei išorinė spindulinė terapija kontroliuojant ligą (2,14). Makšties stenozės rizika priklauso nuo gautos dozės spindulinės terapijos metu. Kuo didesnė išorinės spindulinės terapijos ir brachiterapijos metu gauta dozė, tuo makšties stenozės rizika yra didesnė (15,16).

2. MAKŠTIES AUDINIO PAKENKIMAS

Makšties audinys gali būti pažeistas dėl tiesioginio spindulinio gydymo poveikio į makšties gleivinę. Spindulinės terapijos sukeltas makšties pažeidimas pradeda vystytis ankstyvuju laikotarpiu po gydymo, tačiau moterys pirmuosius simptomus pradeda jausti tik po kelių mėnesių, metų (17). Spindulinės terapijos lauke esančių organų ląstelės yra pažeidžiamos tiesiogiai, vystosi lokalus audinių uždegimas ir jų nekrozė, dėl to sutrinka organų funkcija, gali atsirasti fibrozė, o tuščiaviduriuose organuose gali vystytis sąaugos ir okliuzija (17,18). Spindulinės terapijos metu yra pažeidžiama makšties gleivinės kraujotaka, atsiranda hiperemija, gali atsirasti teleangiektazijų, todėl gleivinė tampa trapesnė ir lengviau pažeidžiama (17). Gydymo metu pažeidžiamas ir jungiamasis audinys: jis kolagenizuojasi ir hialinizuojasi, o jame esančios smulkios kraujagyslės siaurėja, nyksta. Praėjus daugiau laiko

po taikyto gydymo, raumeninės skaidulos taip pat hialinizuojasi ir yra pakeičiamos randiniu audiniu, prarandamas elastiškumas, makštis siaurėja. Makšties gleivinė tampa atrofiška, nes raumenų ir kraujagyslių fibrozė lemia audinio hipoksiją. Dėl makšties gleivinės pažeidimo ir padaugėjusio kolageno kiekio jungiamajame audinyje atsiranda makšties stenozė. Dėl tiesioginio spindulinės terapijos poveikio audiniams makštis tampa sausesnė, trapesnė, atsiranda dispareunija (17). A. Hofsjö ir kitų atliktame tyrime buvo lyginamos pacientės, kurios sirgo gimdos kaklelio vėžiu ir buvo gydytos spinduline terapija, ir sveikos moterys. Tyrimas parodė, jog gydytų moterų makšties ilgis yra trumpesnis nei kontrolei pasirinktų moterų – 7,0 cm gydytų moterų ir 10,3 cm sveikų. Gydytų moterų makšties audinyje rasta daugiau kolageno ir elastino, o palyginus kiekius su sveikų moterų, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Tyrimo metu nustatyta, kad didžiausias kolageno tankis makšties audinyje (fibrozė) buvo randamas moterims, gydytoms išorine spinduline terapija (10).

3. MAKŠTIES STENOZĖS IR LYTINĖS FUNKCIJOS VERTINIMO BŪDAI

Pacienčių, gydytų dėl gimdos kaklelio vėžio, lytinę funkcija reikia vertinti dažnai. Be lytinės funkcijos vertinimo, taip pat reikia įvertinti išorinius ir vidinius lytinius organus dėl edemos, randų, stenozės, opų ir infekcijos požymių (6). Makšties stenozės vertinimas dažniausiai atliekamas naudojant skales, kai gydytojai makšties stenozę vertina subjektyviai. Tyrimuose makšties stenozė dažnai vertinama naudojant įvairių versijų bendros terminologijos kriterijus nepageidaujamiems įvykiams (CTCAE) skales. Šiose skalėse kiekvienam nepageidaujamam įvykiui yra priskiriamas laipsnis. Makšties stenozės laipsnio nustatymas, naudojant šios skalės skirtingas versijas pateikiamas 3 paveiksle (19). Makšties sveikatos indeksas (VHI) taip pat gali būti naudojamas vertinti makšties funkciją. Jis sudaromas vertinant makšties elastiškumą, sekrecijas, pH, epitelinį sluoksnį ir drėgmę. Galutinė balų suma ne didesnė už 15 rodo atrofiją. Lytinės funkcijos vertinimui galima naudoti įvairias skales. Moterų lytinės funkcijos indekso klausimynas (FSFI) nespecifiškai priežasčiai vertina 5 lytinės sveikatos aspektus – potraukį, susijaudinimą, lubrikaciją, orgazmą ir pasitenkinimą. Kuo aukštesni balai surenkami, tuo geresnė lytinė funkcija, o balų sumai esant mažiau už 26,5 laikoma, kad lytinė funkcija yra sutrikusi (20). Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (EORTC) gyvenimo kokybės klausimyno modulis QLQ-CX24, kuris buvo pateiktas atvejo pacientei, naudojamas gimdos kaklelio vėžio pacienčių gyvenimo kokybei vertinti. Tai validuota skalė, kuri yra specifiška gimdos kaklelio vėžiui, todėl ji buvo parinkta pacientei (6,12).

Versija	1 makšties stenozės laipsnis	2 makšties stenozės laipsnis	3 makšties stenozės laipsnis
CTCAE v 3.0 (19)	Netrukdo funkcijai	Trukdo funkcijai	Visiškas makšties užakimas, chirurgiškai nekoreguojamas
CTCAE v 4.0 (21)	Vidutinis susiaurėjimas, sutrumpėjimas, nesukeliantis simptomų	Susiaurėjimas, sutrumpėjimas, netrukdantis apžiūrai	Susiaurėjimas, sutrumpėjimas kuris trukdo apžiūrai arba lytiniams santykiams arba tamponų naudojimui
CTCAE v 5.0 (22)	Vidutinis susiaurėjimas, sutrumpėjimas, nesukeliantis simptomų	Susiaurėjimas, sutrumpėjimas, netrukdantis apžiūrai	Susiaurėjimas, sutrumpėjimas kuris trukdo apžiūrai arba lytiniams santykiams arba tamponų naudojimui

3 paveikslas. CTCAE skalių makšties stenozės laipsnio nustatymo kriterijai

4. SPINDULINĖS TERAPIJOS SUKELTOS MAKŠTIES STENOZĖS DAŽNIS

Spindulinės terapijos sukelta makšties stenozė yra žinoma spindulinės terapijos komplikacija, tačiau literatūroje nustatomas jos dažnis varijuoja. Gimdos kaklelio vėžio spindulinio gydymo sukelta makšties stenozė anksčiausiai gali pasireikšti po 26 dienų, o vėliausiai – praėjus 5,5 metams (14). A. Brand ir kitų atliktame retrospektyviniame tyrime makšties stenozė rasta 38 proc. moterų po taikyto spindulinio gimdos kaklelio vėžio gydymo, iš kurių 11 proc. turėjo pilną makšties okliuziją. Makšties stenozė dažniausiai buvo diagnozuota per pirmus metus po baigto gimdos kaklelio vėžio gydymo (23). K. Kirchheiner ir kiti atliko EMBRACE I tyrimo analizę, siekdami nustatyti brachiterapijos sukeltų makšties patologijų dažnį sekant pacientes 2 metus po gimdos kaklelio vėžio gydymo. Vertintos patologijos – makšties stenozė, sausumas, mukozitas ir kraujavimas naudojant CTCAE v3.0. Bent pirmo laipsnio makšties patologinius pokyčius, po spindulinio gimdos kaklelio vėžio gydymo, galima aptikti net 89 proc. pacienčių, o dažniausia patologija iš tirtųjų buvo makšties stenozė. Praėjus 2 metams po gydymo 75 proc. iš tirtų pacienčių turėjo bent pirmo laipsnio makšties stenozę, 22 proc. moterų buvo nustatyta bent antro laipsnio stenozė, o 1,6 proc. moterų turėjo bent trečio laipsnio makšties stenozę. Tirtų pacienčių tarpe daugiausiai

makšties stenozės atvejų buvo užregistruota praėjus 6 mėnesiams po taikyto gydymo, nors bendrai makšties stenozė atsiradavo praėjus ir 2 metams nuo taikyto gydymo. Antroji pagal dažnį makšties patologija praėjus 2 metams po spindulinio gydymo buvo makšties sausumas, kurį patyrė beveik pusė pacienčių (24). H. Westerveld ir kitų atliktame EMBRACE I tęstiniame tyrime buvo vertinami spindulinės terapijos sukelti nepageidaujami įvykiai pagal CTCAE v3.0. Rasta, jog bent antro laipsnio makšties stenozę, praėjus 3 metams po taikyto gydymo, turi 24 proc. pacienčių, o praėjus 5 metams – 26 proc. Taip pat tyrimas įrodė ryšį tarp gydymui taikomos didesnės dozės ir makšties stenozės didesnės rizikos (25). K. Yoshida ir kiti atliko tyrimą, kuriame vertino makšties stenozės atsiradimo tendencijas po gimdos kaklelio vėžio gydymo brachiterapija ir nustatė, kad makšties stenozė yra progresuojanti būklė. Antro ir trečio laipsnio makšties stenozė buvo nustatyta atitinkamai 7 proc ir 0 proc. moterų praėjus 6 mėnesiams po baigtos brachiterapijos. Praėjus 5 metams antro laipsnio makšties stenozė rasta 75,7 proc. moterų, o trečio laipsnio – 13,6 proc. Taip pat nustatyta, kad randamas antro, trečio laipsnio gleivinės išbalimas praėjus 6 mėnesiams po brachiterapijos yra patikimas predikcinis rodiklis, kad praėjus 3 metams po brachiterapijos bus randama bent antro laipsnio makšties stenozė (26) T. de Morais Siqueira ir kitų atliktame tyrime, vertinant pagal CTCAE v5.0, bent pirmo laipsnio makšties stenozė buvo rasta 79 proc. moterų, gydytų radioterapija dėl gimdos kaklelio vėžio. Antro laipsnio stenozę turėjo 39 proc. pacienčių, o trečio laipsnio makšties stenozę turėjo 23 proc. pacienčių (22). J. Martins ir kitų atliktame tyrime, siekiant įvertinti makšties stenozės vystymąsi po spindulinės terapijos, buvo matuojamas makšties tūris moterims, vartojančioms įvairias prevencines priemones. Tačiau 12 mėnesių po spindulinės terapijos net 92 proc. moterų vis tiek buvo rastas makšties tūrio sumažėjimas, kuris vidutiniškai siekė 25,47 proc. (27). Taigi, nors literatūroje nurodomas įvairus makšties stenozės dažnis, mažiausiai penktadaliui spinduline terapija gydytų pacienčių išsivysto simptominė makšties stenozė.

5. KITOS GIMDOS KAKLELIO VĖŽIO SPINDULINIO GYDYMO KOMPLIKACIJOS

Kadangi didelė dalis gimdos kaklelio vėžio atvejų yra nustatomi jaunos moterims, planuojant ir taikant spindulinį gydymą yra būtina žinoti ir įvertinti ilgalaikes gydymo pasekmes. Onkologinė liga ir taikomas gydymas gali visapusiškai pakenkti gyvenimo kokybei. Spindulinio gydymo pašalinis poveikis apima įvairias organų sistemas, o organų funkcijos sutrikimai gali pasireikšti praėjus net 15-20 metų po gydymo. Apie 50 proc. atvejų dėl gydymo atsiradusi prasta gyvenimo kokybė išlieka praėjus net 20 metų nuo taikyto gydymo (14). Dažniausios spindulinio gydymo sukeltos pasekmės yra šlapinimosi,

tuštšinimosi disfunkcija, priešlaikinis kiaušidžių funkcijos išsekimas, vaisingumo praradimas, makšties atrofija, stenozė ir lytinio gyvenimo kokybės praradimas. Tokias komplikacijas gali sukelti ir chirurginis gydymas, tačiau spindulinė terapija šias komplikacijas sukelia dažniau (6,14). Nagrinėta pacientė nėra išimtis, nes be makšties stenozės simptomų ji taip pat patyrė šlapinimosi ir tuštšinimosi sistemų disfunkciją, jos lytinio gyvenimo kokybė buvo smarkiai nukentėjusi.

Spindulinis gydymas lytinę funkciją sutrikdo labiau nei tik operacinis gydymas, o kombinuojant šiuos gydymus, kaip ir buvo daryta aptartos pacientės atveju, stebimas ryškesnis makšties sutrumpėjimas nei taikant tik spindulinę terapiją. Pacientei taikyta ir chemoterapija, kuri taip pat pakenkia lytinei funkcijai, bet jos neigiami efektai yra siejami su psichologiniais sunkumais – savivertės sumažėjimu, kuris atsiranda dėl plaukų netekimo, pakitusio kūno suvokimo (6). Taigi, moterys, kurioms taikomas kombinuotas chirurginis, spindulinis ir chemoterapinis gydymas, kaip ir aptartos pacientės atveju, turi didžiausią riziką turėti problemų lytiniame gyvenime.

Spindulinė terapija turi tiesioginį toksišką poveikį šlapimo pūslės gleivinei ir pogleiviui, jis gali pasireikšti hiperaktyvios šlapimo pūslės sindromu, šlapimo nelaikymu, vesikovaginalinių fistulių atsiradimu. Dažniausiai toksiškas spindulinės terapijos poveikis šlapinimosi sistemai pasireiškia iškart po taikyto gydymo. Šlapinimosi disfunkcija yra svarbi spindulinio gydymo komplikacija, nes netiesiogiai blogina lytinio gyvenimo kokybę (6,14). Šlapimo funkcija po taikyto gydymo taip pat gali sutrikti dėl netiesioginių priežasčių – sumažėjusio estrogenų kiekio (18).

Mažojo dubens spindulinė terapija priklausomai nuo dozės ir radiacijos lauko gali turėti įvairaus stiprumo neigiamą efektą kiaušidėms ir dėl to sukelti jatrogeninę menopauzę. Atvejuje aptarta pacientė išreiškė, kad po gimdos kaklelio vėžio gydymo ji gana dažnai patirdavo karščio bangas, prakaitavimą, o tai gali būti ankstyvos menopauzės simptomas, todėl pravartu žinoti, kad spindulinė terapija turi ne tik tiesioginį toksinį poveikį makšties funkcijai, bet ją gali sutrikdyti ir dėl sukeltos jatrogeninės menopauzės. Didesnę riziką kiaušidžių funkcijos sutrikimui po taikytos spindulinės terapijos turi vyresnio amžiaus moterys, nes jų kiaušidžių rezervas yra sumažėjęs (18). Kadangi lytinių hormonų receptoriai yra kiekviename makšties sluoksnyje, jų stygius paveikia makštį visapusiškai – epitelinis sluoksnis netenka ląstelių ir tampa plonesnis, todėl yra lengviau pažeidžiamas, sutrinka epitelio kraujotaka, makštis trumpėja, siaurėja, padidėja pH makštyje (18,28). Gydymo

sukelta ankstyva menopauzė kliniškai pasireiškia šlapimo nelaikymu, padažnėjusiu šlapinimosi noru, makšties sausumu, skausmingumu, dirginimo pojūčiu, elastiškumo sumažėjimu, dispareunija ir net klitoriaus atrofija, tai nulemia prastą lytinio gyvenimo kokybę (6,18). Kadangi dėl estrogenų sumažėjimo atsiranda vulvovaginalinė atrofija ir šlapimo sistemos problemos, Tarptautinė moterų lytinės sveikatos tyrimų draugija ir Šiaurės Amerikos menopauzės draugija siūlo estrogenų sumažėjimo sukeltus simptomus bendrai vadinti urogenitaliniu sindromu (18). Dideliai daliai jaunų moterų, gydytų dėl gimdos kaklelio vėžio, išsivysto urogenitalinis sindromas. Nors jo išraiška yra panaši į tiesioginį, toksinį spindulinės terapijos poveikį makšties audiniui, patogenezė yra skirtinga. Tai svarbu sprendžiant dėl geriausio pacienčių su makšties stenoze gydymo. Moterims urogenitalinis sindromas po vėžio gydymo gali atsirasti ne tik dėl spindulinės terapijos, bet ir dėl chemoterapijos ar chirurginio gydymo (29). Sukelta hipoestrogeninė būklė gali maskuoti ir bloginti tiesioginį, toksinį spindulinės terapijos efektą makšties audiniui. Urogenitalinį sindromą efektyviai gydo vietiniai estrogenų preparatai dėl patogenezinio veikimo, o netaikant ankstyvo gydymo simptomai progresuoja ir estrogenų preparatai tampa mažiau efektyvūs (18). Tačiau A. Hofsjö ir kitų atliktas tyrimas įrodė, kad moterų, gydytų spinduline terapija dėl gimdos kaklelio vėžio, makšties gleivinėje estrogenų ir androgenų receptorių ekspresija buvo mažesnė už kontrolinės grupės. Tyrime dalyvavo moterys, kurioms gimdos kaklelio vėžys buvo nustatytas iki 51 metų. Visų spinduline terapija gydytų moterų kiaušidžių funkcija po spindulinės terapijos buvo išsekusi, jų hormonai buvo pomenopauzinio lygio. Tyrimo metu stebėta tendencija, kad moterų, kurios gavo didesnę spindulinės terapijos dozę, makštyse estrogenų receptorių ekspresija epitelyje ir stromoje buvo mažesnė nei tų, kurios gavo mažesnę spindulinės terapijos dozę. Manoma, kad hormonais paremtas gydymas tokioms pacientėms yra ne toks efektyvus dėl sumažėjusios hormonų receptorių išraiškos makšties audinyje (30).

6. LYTINIO GYVENIMO KOKYBĖ PO GIMDOS KAKLELIO VĖŽIO GYDYMO

Daugumai žmonių lytinis gyvenimas yra neatsiejama pilnaverčio gyvenimo dalis. Sėkmingam lytiniam aktui yra būtinas įvairių organizmo sistemų – endokrininės, ginekologinės, neurologinės ir psichologinės, funkcionavimas, tačiau pats aktas nėra vienintelė svarbi lytinio gyvenimo dalis. Kūno įvaizdis, seksualumo jausmas, lyties ir lytinio potraukio suvokimas, ryšys su partneriu, vaisingumas ir moteriškumas taip pat yra neatsiejamos lytinio gyvenimo dalys. Visos šios dalys gali pasikeisti moteriai susirgus gimdos kaklelio vėžiu (31). Lytinio gyvenimo kokybė po gimdos kaklelio vėžio gydymo gali

nukentėti dėl įvairių priežasčių: sutrumpėjusios, susiaurėjusios makšties, sumažėjusios lubrikacijos ar seksualinio potraukio (14). Pagerinus lytinio gyvenimo kokybę, padidėja bendra gyvenimo kokybė, be to, sustiprėja moterų identitetas, moteriškumo jausmas, savivertė (31). Vertinti pasikeitusią lytinio gyvenimo kokybę po gimdos kaklelio vėžio gydymo yra svarbu, nes ji atspindi ne tik organinius pokyčius, kurie gali būti vertinami objektyviai, bet ir pakitusią emocinę būklę, kūno įvaizdžio pokyčius bei pakitusius santykius su partneriu. Lytinio gyvenimo pokyčiai po gimdos kaklelio vėžio gydymo perspektyviai buvo vertinami K. Kirchheiner ir kitų atliktame EMBRACE-I tyrime, kurio metu moterys iškart po gydymo ir pakartotinių vizitų metu pildė EORTC gyvenimo kokybės klausimyno modulį QLQ-CX24 (9). Šio tyrimo metu 1045 moterys, gydytos spinduline terapija dėl gimdos kaklelio vėžio, vertino lytinio gyvenimo kokybę, pasitelkiant tokią pačią apklausą, kaip ir klinikinio atvejo pacientė. 37-47 proc. pacienčių po gydymo teigė, kad jaučia mažai ar išvis nejaučia pasitenkinimo lytiniu gyvenimu. Po spindulinės terapijos, pakartotinių vizitų metu iki 21 proc. pacienčių skundėsi makšties sausumu, skausmu lytinių santykių metu, iki 22 proc. moterų juto makšties sutrumpėjimą, susiaurėjimą. Pacientės, jutosios makšties susiaurėjimą, sutrumpėjimą apie 10 kartų dažniau nei kitos, juto skausmingumą lytinių santykių metu. Taip pat svarbu, kad ne visos moterys su objektyviu makšties sutrumpėjimu jį pastebi ar vertina kaip reikšmingą pokytį, nes tai iš dalies priklauso nuo partnerio varpos ilgio ir nuo to, ar moteris yra lytiškai aktyvi. Susiaurėjusios makšties jausmą gali sukelti ne vien realus susiaurėjimas, bet ir elastiškumo praradimas ar nevalingas raumenų susitraukimas, atsiradęs dėl numanomo skausmo, kai moteris tikisi skausmingų santykių. Tyrime nustatyta, jog pacientės, kurios lytinių santykių metu jaučia skausmą, turi dvigubai didesnę riziką, kad lytiniai santykiai bus mažai patenkinami ar išvis neteikiantys pasitenkinimo. 27 proc. studijoje dalyvavusių pacienčių po taikytos spindulinės terapijos reguliariai vartojo pakaitinę hormonų terapiją, bet ji makšties siaurėjimo reikšmingai nesumažino (9). L. M. Pizetta ir kitų atliktos sisteminės apžvalgos duomenimis, pagrindinė moterų, gydytų dėl ginekologinės kilmės vėžio, problema yra sutrikusi lytinė funkcija. Pacientės, gydytos dėl gimdos kaklelio vėžio, taip pat susiduria su socialiniais sunkumais dėl stigmos ir išankstinio nusistatymo, kad tokios moterys yra nehygieniškos ar lengvabūdės (32). F. Tramacere ir kiti atliko sisteminę apžvalgą, kurioje stebėta, jog, lyginant su sveikomis moterimis, moterys, gydytos spinduline terapija, turi daugiau sunkumų siekiant lytinio susijaudinimo, sunkiau pasiekia orgazmą ir bendrai yra mažiau patenkintos lytiniu gyvenimu. Pastebėta, kad moterų, gydytų spinduline terapija, lytinis gyvenimas gali būti pablogėjęs, net jei makšties funkcija po spindulinės terapijos išliko gera. Tokiais atvejais neigiami lytinio gyvenimo pokyčiai yra siejami su

psichologiniais sunkumais, kuriuos išgyvena moterys po spindulinio gydymo. Sudėtingiausios psichologinės problemos tokių pacienčių tarpe yra kūno įvaizdžio pokyčiai, lytinės tapatybės praradimas, nerimo ir baimės jausmas, kylantis galvojant apie lytinius santykius (33). Viena iš dažniausių gimdos kaklelio vėžio pasekmių yra kognityviniai pokyčiai ir emocinės būklės sutrikdymas: moterys jaučia daugiau nerimo, joms tampa sunkiau pajusti lytinį potraukį, susijaudinimą, ir orgazmą (31). Pacientės patiria psichologinius sunkumus, kurie nėra tiesiogiai susiję su lytiniu gyvenimu, bet jam yra reikšmingi - depresija, nerimas, kad įvyks vėžio atkrytis, nepasitenkinimas išvaizda, sumažėjęs pasitikėjimas savimi. Ypač svarbu tai, kad atsiradus psichologiniams sunkumams dėl ligos sutrinka ir socialinis pacienčių gyvenimas, todėl pacienčių psichoemocinė sveikata tampa dar blogesnė (14). Klinikiniame atvejuje aptarta pacientė taip pat nėra išimtis, ji abiejų apklausų metu išreiškė, kad jaučiasi mažiau patraukli ir moteriška, yra nepatenkinta savo kūnu, bei dažnai jaučia nerimą, kad lytiniai santykiai gali būti skausmingi. Pacientei taikytas gydymas hialurono rūgšties injekcijomis ir intravaginaliniu CO₂ lazeriu šių psichologinių problemų visiškai nepagerino. Taigi, moterys, gydytos dėl ginekologinio tipo vėžio, patiria įvairius sunkumus, kurie neigiamai veikia gyvenimo kokybę, tarpasmeninius santykius, kasdienę veiklą ir lytinį gyvenimą (17,18). Pacientės, kurios gauna emocinę paramą iš partnerių, vienos ar kartu su partneriu kreipiasi į psichologinės sveikatos specialistus, turi geresnę lytinio gyvenimo kokybę (6). Tačiau daugelis pacienčių su bloga gyvenimo kokybe net neieško psichologinės pagalbos. Dažniausiai moterų partneriams yra sunku suprasti ir prisitaikyti prie lytinio gyvenimo pokyčių, poros dėl baimės, komunikacijos trūkumo, kaltės jausmo, skausmo ar lytinio potraukio trūkumo pradeda vengti lytinių santykių (6,32). Tokie pokyčiai santykiuose veda prie psichologinio ir fizinio smurto, dėl ko moterys verčia save būti lytiškai aktyviomis. Yra pastebėta, kad moterys, gydytos dėl gimdos kaklelio vėžio, dažniau patiria partnerio lytinį smurtavimą ir jų skyrybų dažnis yra didesnis (6). Todėl siekiant pagerinti pacienčių lytinį gyvenimą reikia gerinti ne tik fizinę pacienčių būklę, bet ir užtikrinti psichologinę pagalbą pacientėms ir, jei reikia, jų partneriams (6,32).

7. MAKŠTIES STENOZĖS PREVENCIJA

Makšties stenozės prevencija ir makšties ilgio palaikymas po gimdos kaklelio vėžio spindulinio gydymo yra naudingi ne tik dėl pacienčių geresnės lytinio gyvenimo kokybės, bet ir dėl to, kad taip makštis yra apsaugoma nuo papildomo traumavimo, infekcijų. Be to makšties ilgio palaikymas užtikrina galimybę aptikti gimdos kaklelio vėžio vietinį atsinaujinimą (34). Siekiant išvengti makšties funkcijos sutrikdymo po spindulinės terapijos

galima taikyti įvairius prevencinius metodus. Makšties dilatatoriai, vibratoriai, dažni lytiniai santykiai su penetracija gali slopinti ar net užkirsti kelią makšties sąaugų, stenozės atsiradimui (9). J. Martins ir kitų atliktame randomizuotame klininiame tyrime buvo lyginimas makšties stenozės, atsiradusios po spindulinės terapijos, prevencinių priemonių efektyvumas. Makšties stenozė vertinta pagal CTCAE v3.0 kriterijus. Tiriant drėkinančių gelių, estrogeno, testosterono ir dilatatorių efektyvumą, siekiant išvengti makšties stenozės atsiradimo ar progresavimo 1 metų laikotarpyje po spindulinės terapijos, buvo stebėtas reikšmingas stenozės progresavimas toms pacientėms, kurios vartojo drėkinančius gelius, estrogeną ar testosteroną. Dilatatorių naudojimas reikšmingai sumažino pirmo laipsnio stenozės progresavimą iki antro laipsnio, tačiau kaip ir kitų priemonių grupėje, makšties tūrio sumažėjimo, vertinant po 1 metų, nesumažino. Taigi, tyrime nustatyta, kad dilatatoriai yra efektyvi priemonė makšties stenozės po spindulinės terapijos prevencijai, o drėkinantys geliai, estrogenas bei testosteronas yra nepakankamai veiksmingi. Tyrime nustatyta, kad lytinių santykių neturėjimas yra rizikos veiksnys didesnio makšties tūrio praradimui, todėl lytiniai santykiai su penetracija yra rekomenduojami makšties stenozės prevencijai (27). Dilatatorių naudojimas spindulinės terapijos metu dar nėra pakankamai ištirtas, tačiau moksliniuose tyrimuose nustatomas ryšys tarp moterų, naudojusių makšties dilatatorius po spindulinės terapijos, ir retesnio jų kreipimosi dėl atsiradusios makšties stenozės. Tokia tendencija gali būti paaiškinama makšties dilatatorių efektyvumu, bet taip pat tikėtina, kad tokie rezultatai gaunami, nes moterys, kurios po spindulinės terapijos turi stenozę, rečiau gali naudoti dilatatorius, nes neretai jie yra skausmingi. Tačiau taip pat svarbu, kad yra publikuotų atvejų, kai makšties ilgis po spindulinės terapijos buvo pilnai atstatytas ilgą laiką naudojant dilatatorius (11). Taigi, dilatatorių naudojimas gali apsaugoti nuo makšties stenozės atsiradimo ir progresavimo, jeigu jų naudojimas yra toleruojamas, tačiau reikėtų daugiau tyrimų dėl jų naudojimo makšties stenozės gydymui.

8. MAKŠTIES STENOZĖS GYDYMAS

Sveikatos priežiūros specialistai dėl laiko stokos ar galimo diskomforto per retai surenka informaciją, susijusią su lytiniu gyvenimu. Neretai pacientės nėra informuojamos apie galimas spindulinio gydymo komplikacijas lytiniam gyvenimui ir galimas prevencines priemones (17). Pačios pacientės nėra linkusios kreiptis į specialistus dėl nepageidaujamų simptomų, susijusių su lytiniu gyvenimu, dėl to jų būklė vis blogėja (33). Kadangi didžioji dalis gimdos kaklelio vėžio pacienčių yra jaunos, sveikatos priežiūros specialistai turėtų rūpintis šių pacienčių gyvenimo kokybe ir lytine funkcija, tikslingai klausdami ir vertindami

pacienčių lytinę funkciją, nes jos retai išsako skundus, susijusius su lytiniu gyvenimu. Patartina pakartotinių vizitų metu dėl to prašyti pacienčių užpildyti klausimynus, vertinančius lytinio gyvenimo kokybę tam, kad pacientės nejaustų diskomforto kalbant apie lytinį gyvenimą, būtų galima anksti diagnozuoti kylančias problemas ir sudaryti gydymo planą. Baigus gimdos kaklelio vėžio gydymą yra rekomenduojamos pakartotinės konsultacijos pirmus 2 metus kas 3-6 mėnesius, o vėliau – kas 6-12 mėnesių, kurių metu tikslinga vertinti moterų lytinę funkciją (6,14).

Tinkamiausios priemonės lytinės funkcijos atstatymui turėtų efektyviai atstatyti makšties funkciją, mažinti nepageidaujamus simptomus ir stabdyti makšties stenozės progresavimą. Pagrindiniai gydymo metodai yra hidratacinės priemonės, estrogeno preparatai, dilatatoriai. Šių priemonių vartojimas labai priklauso nuo pacienčių, dėl to gali būti nepastovus ar netinkamas. Neretai pakankamas efektas nėra pasiekiamas (34). Kadangi hialurono rūgšties injekcijos ar intravaginalio lazerio procedūros, nepriklauso nuo pacienčių, manoma, kad šie metodai pacientėms gydyti spindulinės terapijos komplikacijas gali būti patogesni ir efektyvesni.

8.1 MAKŠTIES STENOZĖS GYDYMAS HIALURONO RŪGŠTIMI

Hialurono rūgštis yra polisacharidas, esantis ekstraląsteliniame matrikse, jis sujungia vandens molekules, dėl to turi drėkinamąjį poveikį audiniams, taip pat palaiko jungiamojo audinio elastingumą. Kadangi spindulinė terapija pažeidžia ekstraląstelinį matriksą, papildomai į makštį skyrus hialurono rūgšties, kuri ir taip yra randama sveikame makšties audinyje, galima tikėtis teigiamo efekto, mažinant nepageidaujamus simptomus (31,35). Hialurono rūgštis turi biostimuliacinių savybių, ji skatina epitelio atsinaujinimą, ląstelių diferenciaciją, audinių gijimą, reguliuoja imuninį atsaką, mažina randėjimą ir skatina angiogenezę (28,36,37). Drėkinimo efektą hialurono rūgštis sukelia, nes prikimba prie makšties gleivinės, suriša vandenį ir išskiria jo molekules į makšties audinį, vanduo ir elektrolitai juda audinyje, atsiranda vazodilatacija ir pagerėja gleivinės aprūpinimas krauju. Skiriant hialurono rūgštį gelio pavidalu, ji išlieka gleivinės paviršiuje kol nusilupa epitelinės ląstelės – iki 3 dienų. Dėl savo poveikio hialurono rūgšties preparatai gali būti gera alternatyva moterims, kurios negali ar nenori naudoti estrogenų preparatų, ar juos vartojant negauna gero efekto (38). S. Dinicola ir kiti atliko prospektyvinį randomizuotą tyrimą, kuriame dalyvavo 45 moterys, gydytos dėl gimdos kaklelio vėžio chirurginiu būdu, spinduline terapija ir chemoterapija. 23 moterys 2 kartus per dieną 4 mėnesius naudojo

intravaginalinį preparatą su mažos molekulinės masės hialurono rūgštimi, vitaminu A ir E, o 22 moterys, negavo jokio gydymo. Preparato efektyvumas vertintas naudojant biopsijų rezultatus ir vizualinę analoginę skalę (VAS) skausmui vertinti. Atliktos trys biopsijos. Pirmoji atlikta pirmąją radioterapijos dieną, antroji paskutinę radioterapijos dieną ir trečioji praėjus 2 mėnesiams po radioterapijos. Gleivinės uždegimas, fibrozė ir ląstelių atipija pirmos biopsijos metu rasta 100 proc. moterų. Antros biopsijos metu stebėtas statistiškai reikšmingas uždegimo, fibrozės ir ląstelių atipijos skirtumas tarp moterų, gydytų preparatu su hialurono rūgštimi, ir negydytų moterų. Gydytų moterų biopsijose, atliktose baigus radioterapiją, fibrozė rasta 41 proc., o negydytų 81 proc. Skausmą išreiškė 27 proc. gydytų moterų ir 62 proc. negydytų moterų. Trečios biopsijos metu fibrozė rasta 18 proc. gydytų moterų ir 56 proc. negydytų moterų. Praėjus 2 mėnesiams po spindulinės terapijos 21 proc. moterų, vartojusių preparatą su hialurono rūgštimi, išreiškė skausmą, o negydytų moterų, išreiškusių skausmą buvo 70 proc. Taigi, tyrimas įrodė, kad hialurono rūgšties naudojimas reikšmingai pagerina histologinius rodiklius ir neigiamus makšties pakenkimo simptomus (39). P. Delia ir kiti atliko randomizuotą klinikinį tyrimą, kurio metu tyrė intravaginalinio preparato su mažos molekulinės masės hialurono rūgštimi efektyvumą gydant radioterapijos sukeltas komplikacijas. Tyrime dalyvavo 177 moterys, gydytos spinduline terapija dėl gimdos kaklelio vėžio, iš kurių 88 gavo gydymą, o 89 moterys priklausė kontrolinei grupei. Spindulinės terapijos komplikacijos – dispareunija, makšties sausumas ir uždegimas, buvo vertintos laipsniais pagal nepageidaujamų įvykių klausimus, kuriuos sudarė EORTC ir spindulinės terapijos onkologijos grupė (RTOG). Pagal šią skalę, pirmas laipsnis reiškia lengvai išreikštas komplikacijas, antras vidutiniškai, o trečias smarkiai išreikštas komplikacijas. Kontrolinėje grupėje antro laipsnio makšties sausumas rastas 57,3 proc., o trečio laipsnio – 42,7 proc. moterų. Gydytoje grupėje makšties sausumo išvis nebuvo 50 proc. moterų, o pirmo laipsnio sausumą turėjo 39,8 proc., toks skirtumas tarp gydytos ir negydytos grupės buvo statistiškai reikšmingas. Gydytoje grupėje buvo reikšmingai mažiau išreikštas makšties uždegimas ir dispareunija nei kontrolinėje grupėje. Vertintos nepageidaujamos spindulinės terapijos pasekmės kontrolinėje grupėje kiekvieno vertinimo metu vis labiau progresavo ir jų progresavimas statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo gydytos grupės. Skausmas, vertintas pagal VAS abiejose grupėse progresavo, tačiau baigus spindulinę terapiją gydytoje grupėje VAS vidurkis buvo 1,87, o kontrolinėje grupėje jis siekė 6,85. Taigi, šis tyrimas rodo, kad neigiami simptomai moterims vis labiau progresuoja, bet hialurono rūgšties naudojimas didžiąjai daliai moterų efektyviai sumažina spindulinės terapijos sukeltus nepageidaujamus simptomus ir pagerina gleivinės gijimą (40). Didžioji dalis tyrimų atliekamų su hialurono rūgštimi tiria

efektą, kai preparatas skiriamas vietiškai gelio ar ovulių pavidalu, tačiau N. Berreni ir kitų atlikta studija tyrė hialurono rūgšties efektą skiriant ją injekciniu būdu, kai ji suleidžiama į paviršutinį epitelio sluoksnį, remiantis tuo, kad rūgštis yra endogeninė molekulė ir suleidus turėtų veikti efektyviau. Nors tyrimas atliktas moterims po natūralios menopauzės, rasta, jog leidžiama hialurono rūgštis statistiškai reikšmingai sumažina dispareuniją, makšties sausumą, skausmą ir padidina lytinių santykių troškimą, pasitenkinimą, tačiau reikšmingai nepadidina makšties gleivinės storio (36). Dažniausiai hialurono rūgšties poveikis yra tiriamas gydant vulvovaginalinę atrofiją, urogenitalinį sindromą, kurie atsiranda dėl endokrininių pokyčių (29,36). Po menopauzės, dėl endokrininių pokyčių urogenitaliniuose audiniuose sumažėja hialurono rūgšties ir kitų mukopolisacharidų sintezė ekstraląsteliniame matrikse. Kaip jau minėta, gimdos kaklelio vėžio gydymas taip pat gali sukelti endokrininius pokyčius būdingus menopauzei, dėl to vystosi urogenitalinis sindromas, todėl tikimasi, kad menopauzės sukeltam urogenitaliniam sindromui tinkama hialurono rūgštis yra tinkama gydyti gimdos kaklelio vėžio gydymo sukeltą urogenitalinį sindromą. Taip pat yra įrodyta, kad hialurono rūgštis yra saugi ir gerai toleruojama priemonė onkologinėms pacientėms (29). Atlikti tyrimai rodo, kad intravaginaliniai hialurono rūgšties preparatai yra efektyvi priemonė moterims po spindulinės terapijos, o hialurono rūgšties injekcijos yra veiksminga priemonė gerinanti lytinę funkciją moterims po menopauzės tačiau, tyrimų kurie vertintų injekcinės hialurono rūgšties efektyvumą moterims, gydytoms spinduline terapija dėl gimdos kaklelio vėžio, trūksta.

8.2 MAKŠTIES STENOZĖS GYDYMAS LAZERIU

Intravaginalinio lazerio procedūros buvo sukurtos kaip alternatyvus menopauzės sukulto urogenitalinio sindromo gydymas moterims, kurioms estrogenų terapija kontraindikuotina ar nepakankamai efektyvi (20,41). Gydymui galima naudoti termoabliacinį ar neabliacinį poveikį turintį CO₂ lazerį: dėl jo poveikio vyksta fibroblastų proliferacija, kolageno ir ekstraląstelinio matrikso komponentų sintezė, todėl pagerėja audinio hidratacija, elastiškumas ir atstatomas jo vientisumas, be to, lytinio akto metu gali atsirasti daugiau lubrikacijos. Šis efektas gali pagerinti seksualinę funkciją (20,34). Termoabliacinis CO₂ lazeris dalinai abliuoja audinį, dėl karščio iškart susitraukia kolagenas ir dėl to įvyksta audinio remodeliacija. Taikant tokį lazerį abliacija ir koaguliacija taikoma mikroskopinėms terminio apdorojimo zonoms ir nepaveikia viso paviršiaus, todėl nepaveiktose zonose yra skatinama reepitelizacija ir gijimas. Terminis efektas pagerina kraujotaką audinyje, o tai yra pagrindinė priežastis, kodėl makšties elastiškumas padidėja ir atsiranda daugiau drėgmės makšties ertmėje. Pagerinus kraujotaką padidėja gleivinės ekstraląstelinis matriksas, pagerėja

raumenų tonusas, palaikomas rūgštinis pH ir atstatoma gleivinės barjerinė funkcija (42). Taip pat svarbu, kad lazerio procedūrų metu pacientėms anestezija yra nereikalinga, o procedūrų efektyvumas priklauso nuo gautų procedūrų kiekio – kuo daugiau procedūrų atliekama, tuo geresni rezultatai pasiekiami (20,34). M. Dias ir kiti aprašė pacientės su makšties stenozė po gimdos kaklelio vėžio gydymo chemoterapija, išorine spinduline terapija ir brachiterapija klinikinį atvejį. Po baigto gydymo pacientė negalėjo naudoti makšties dilatatorių dėl patiriamo skausmo ir kraujavimo. Praėjus 6 mėnesiams po gydymo pacientės makšties ilgis buvo 3 centimetrai, ji išreiškė skausmą (VAS 8) ir jai buvo nustatyta trečio laipsnio makšties stenozė pagal CTCAE v.4. Pacientei taikytos 8 intravaginalinio lazerio procedūros, po kurių makštis prailgėjo iki 8 centimetrų, o skausmas sumažėjo (VAS 2) (43). Urogenitalinio sindromo gydymui lazerio procedūros yra efektyvi gydymo priemonė, todėl manoma, kad lazerio procedūros gali būti naudingos ir moterims po gimdos kaklelio vėžio gydymo. I. Pagano ir kiti atliko tyrimą su 33 pomenopauzinėmis pacientėmis, iš kurių 45,5 proc. menopauzė buvo sukelta jatrogeniškai dėl gydyto vėžio, o iš jų 27 proc. turėjo gimdos kaklelio vėžį. Po 3 procedūrų su CO₂ lazeriu reikšmingai sumažėjo makšties sausumo, deginimo jausmas ir dispareunija, kurie buvo vertinti su VAS. VHI balai po gydymo taip pat reikšmingai pagerėjo, o palyginus moteris su fiziologine menopauze ir jatrogenine, pastebėta, kad pacientės su jatrogenine menopauze turėjo reikšmingai geresnius VHI balus po procedūrų, nei moterys po fiziologinės menopauzės. Taip pat pastebėta, kad po CO₂ lazerio procedūrų reikšmingai sumažėjo fizinio krūvio šlapimo nelaikymas, o pasiektas teigiamas efektas išliko praėjus 3 mėnesiams po baigto gydymo. Tyrimo metu nei vienai pacientei nepasireiškė nepageidaujamas poveikis po procedūrų (44). A. Quick ir kiti atliko randomizuotą tyrimą su ginekologinio tipo vėžio pacientėmis, kurioms buvo taikytas gydymas su intravaginaliniu CO₂ lazeriu. Didžioji pacienčių dalis turėjo endometriumo vėžį, bet tyrime taip pat dalyvavo pacientės su gimdos kaklelio vėžiu. 44,4 proc. tyrime dalyvavusių pacienčių prieš tai buvo gydytos spinduline terapija. Gydytų su intravaginaliniu CO₂ lazeriu pacienčių FSFI vidurkis statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės: gydytų pacienčių FSFI vidurkis po 3 lazerio procedūrų buvo 6,5, o negydytų -0,3. Tyrimo metu nei vienai pacientei nepasireiškė nepageidaujamas poveikis (45). R. Angioli ir kiti atliko multicentrinį retrospektyvinį tyrimą, kuriame vertino intravaginalinio CO₂ lazerio poveikį pacientėms po ginekologinio tipo vėžio. Tyrime dalyvavo 165 pacientės, kurios turėjo krūtų, kiaušidžių, gimdos ar gimdos kaklelio vėžį ir turėjo išreikštus urogenitalinio sindromo simptomus. Simptomai buvo vertinti prieš procedūras ir po jų naudojant VAS. Po procedūrų makšties sausumo balų vidurkis sumažėjo 66 proc., deginimo jausmo balų vidurkis sumažėjo

taip pat 66 proc., o dispareunijos balų vidurkis sumažėjo 59 proc. Tyrime dalyvavusios pacientės nepatyrė nepageidaujamų reiškinių po intravaginalinio CO₂ lazerio procedūrų (46). A.M. Perrone ir kiti atliko klinikinį tyrimą, kuriame buvo vertinamas neabliuojančio intravaginalinio lazerio efektas makšties funkcijai, vertinant ją pagal makšties ilgio pokyčius, VHI ir FSFI. Tyrime dalyvavo 40 moterų, kurios buvo gydytos spinduline terapija dėl mažojo dubens navikų ir dėl to turėjo išreikštus neigiamus simptomus, susijusius su makšties stenoze, fibroze, blogesniu lytiniu gyvenimu. Pacientės gydymą lazeriu gavo 3 kartus, 30-40 dienų intervale, o gydymo efektas buvo stebimas kiekvienos procedūros metu ir praėjus 1 ir 6 mėnesiams po paskutinės lazerio procedūros. Makšties ilgio vidurkiai kiekvienos patikros metu buvo vis didesni, praėjus 1 mėnesiui po paskutinės procedūros vidutinis makšties ilgis buvo pasiekęs normą ir, palyginus su matavimais prieš gydymą, padidėjęs 28 proc., o po 6 mėnesių pailgėję makšties ilgiai išliko tokie patys. VHI rezultatai buvo reikšmingai didesni jau po pirmos lazerio procedūros, vis didėjo ir praėjus 1 mėnesiui po gydymo buvo 57 proc. geresni nei gydymo pradžioje, o paskutinio vertinimo metu buvo nustatyta, kad pasiektas indekso vidurkis išliko toks pat. FSFI balai, praėjus mėnesiui po paskutinio gydymo, buvo 36 proc. didesni nei pirmojo apsilankymo metu, bet padidėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas ir vidurkis vis tiek nepasiekė normos. Visos tirtos moterys teigė, kad gydymą kartotų, o 97 proc. teigė, kad gydymas buvo naudingas. Taigi, gydymas lazerio procedūromis pailgina makštį ir pagerina jos funkciją, bet lytinio gyvenimo kokybės neatstato iki normos. Svarbu ir tai, kad tyrimo metu įrodytas teigiamas efektas yra ilgalaikis. Tyrimo metu nustatyta, kad gydymas intravaginaliniu lazeriu yra efektyvesnis pacientėms, gydytoms po endometriumo vėžio, nei pacientėms, gydytoms po gimdos kaklelio vėžio, ir kad gydymo lazeriu efektyvumas priklauso nuo gautos spindulinės terapijos dozės. Tyrimo metu tik dvi pacientės po procedūros patyrė nepageidaujamus reiškinius – viena moteris po pirmos procedūros pakraujavo, o kitai atsirado cistitas, gydymas dėl šių reiškinių taikytas nebuvo (20).

Lazerio procedūrų minusas – nėra nustatyto tikslaus maksimalaus saugaus procedūrų skaičiaus (28). Amerikos maisto ir vaistų agentūra (FDA) 2018 metais paskelbė įspėjimą dėl lazerio procedūrų saugumo jas naudojant makšties atnaujinimui, teigdami, kad tokios procedūros gali sukelti makšties nudegimus, randus, dispareuniją ir lėtinį skausmą. Agentūra teigia, kad trūksta duomenų dėl procedūros saugumo ir dėl to nėra patvirtinusi lazerio naudojimo siekiant atnaujinti makšties audinius (47). Tačiau apžvelgtuose tyrimuose, kuriuose tirtas intravaginalinio CO₂ lazerio panaudojimas, nurodoma, kad pacientės lazerio procedūras toleruoja gerai ir nepatiria nepageidaujamų reiškinių, kurie reikalautų gydymo.

Dėl to tyrėjai teigia, kad intravaginalinio CO₂ lazerio procedūros yra saugios ir efektyvios (20,44–46).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Moterys, gydytos dėl gimdos kaklelio vėžio spinduline terapija, dažniausiai kenčia dėl makšties stenozės, prastos lytinio gyvenimo kokybės ir psichologinių sunkumų.
2. Hialurono rūgštis, skiriant ją vietiniu ir injekciniu būdu, yra saugi ir efektyvi priemonė, pagerinanti makšties funkciją ir lytinio gyvenimo kokybę, tačiau tyrimų su moterimis po gimdos kaklelio vėžio spindulinio gydymo trūksta.
3. Intravaginalinio CO₂ lazerio procedūros pagerina makšties funkciją ir lytinį gyvenimą moterims po gimdos kaklelio vėžio gydymo spinduline terapija, o pasiektas efektas yra ilgalaikis, tačiau tyrimų, kurie įvertintų šių procedūrų saugumą ir tinkamiausią kiekį, trūksta.
4. Kombinuotas hialurono rūgšties injekcijų ir CO₂ lazerio gydymas gali pagerinti lytinį gyvenimą, grąžinti galimybę turėti lytinius santykius su penetracija, tačiau jis neturi jokio teigiamo efekto psichologiniams sunkumams ir lytinės funkcijos pilnai neatkuria, o tyrimų, kurie įvertintų šios kombinacijos efektyvumą moterims po gimdos kaklelio vėžio gydymo spinduline terapija, trūksta.

LITERATŪROS SĄRAŠAS:

1. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020 Apr;112(2):229–32.
2. Chargari C, Peignaux K, Escande A, Renard S, Lafond C, Petit A, et al. Radiotherapy of cervical cancer. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2022;26(1–2):298–308.
3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 2019 Jan 12;393(10167):169–82.
4. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res.* 2022 Apr 20;13:200238.
5. Laganà AS, Garzon S, Raffaelli R, Ban Frangež H, Lukanovič D, Franchi M. Vaginal Stenosis After Cervical Cancer Treatments: Challenges for Reconstructive Surgery. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* 2021 Jul;34(7):754–5.
6. Mishra N, Singh N, Sachdeva M, Ghatage P. Sexual Dysfunction in Cervical Cancer Survivors: A Scoping Review. *Womens Health Rep.* 2021 Dec 7;2(1):594–607.

7. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Jun 1;18(6):660–6.
8. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jan 1;17(1):64–84.
9. Kirchheiner K, Smet S, Jürgenliemk-Schulz IM, Haie-Meder C, Chargari C, Lindegaard JC, et al. Impact of Vaginal Symptoms and Hormonal Replacement Therapy on Sexual Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer: Results from the EMBRACE-I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Feb 1;112(2):400–13.
10. Hofsjö A, Bohm-Starke N, Blomgren B, Jahren H, Steineck G, Bergmark K. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2017 May;56(5):661–6.
11. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 8;2014(9):CD007291.
12. Jaugielavičiūtė G. Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (EORTC) gyvenimo kokybės klausimyno modulio (QLQ-CX24) skirto gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms vertimas, validacija ir kultūrinė adaptacija. Translation, cultural adaptation and validation of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module (QLQ-CX24) for the assessment of health-related quality of life in woman with cervical cancer [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 7]; Available from: <https://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/105562>
13. Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, et al. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. *RadioGraphics*. 2020 Oct;40(6):1807–22.
14. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr 1;35(2):166–74.
15. Dankulchai P, Harn-Utairasmee P, Prasartsee T, Nakkasae P, Trikhirhisthit K, Sittiwong W, et al. Vaginal 11-point and volumetric dose related to late vaginal complications in patients with cervical cancer treated with external beam radiotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2022 Sep;174:77–86.
16. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. Dose–effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016 Jan 1;118(1):160–6.
17. Chin C, Damast S. Brachytherapy impacts on sexual function: An integrative review of the literature focusing on cervical cancer. *Brachytherapy*. 2023;22(1):30–46.
18. Cox P, Panay N. Vulvovaginal atrophy in women after cancer. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2019 Dec;22(6):565–71.

19. Haddad NC, Soares Brollo LC, Pinho Oliveira MA, Bernardo-Filho M. Diagnostic Methods for Vaginal Stenosis and Compliance to Vaginal Dilator Use: A Systematic Review. *J Sex Med.* 2021 Mar;18(3):493–514.
20. Perrone AM, Tesei M, Ferioli M, De Terlizzi F, Della Gatta AN, Boussedra S, et al. Results of a Phase I-II Study on Laser Therapy for Vaginal Side Effects after Radiotherapy for Cancer of Uterine Cervix or Endometrium. *Cancers.* 2020 Jun 21;12(6):1639.
21. Damast S, Jeffery DD, Son CH, Hasan Y, Carter J, Lindau ST, et al. Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. *Pract Radiat Oncol.* 2019 Nov;9(6):479–91.
22. de Moraes Siqueira T, Derchain S, Juliato CRT, Pinto e Silva MP, Machado HC, Brito LGO. Vaginal stenosis in women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study of vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life. *Int Urogynecology J.* 2022 Mar 1;33(3):637–49.
23. Brand AH, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2006;16(1):288–93.
24. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):88–95.
25. Westerveld H, Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Spampinato S, et al. Dose-effect relationship between vaginal dose points and vaginal stenosis in cervical cancer: An EMBRACE-I sub-study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2022 Mar;168:8–15.
26. Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, et al. Role of vaginal pallor reaction in predicting late vaginal stenosis after high-dose-rate brachytherapy in treatment-naive patients with cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2015 Jul;26(3):179–84.
27. Martins J, Vaz AF, Grion RC, Costa-Paiva L, Baccaro LF. Topical estrogen, testosterone, and vaginal dilator in the prevention of vaginal stenosis after radiotherapy in women with cervical cancer: a randomized clinical trial. *BMC Cancer.* 2021 Jun 10;21:682.
28. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 May;20(7):821–35.
29. Nappi RE, Martella S, Albani F, Cassani C, Martini E, Landoni F. Hyaluronic Acid: A Valid Therapeutic Option for Early Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Cancer Survivors? *Healthcare.* 2022 Aug 13;10(8):1528.
30. Hofsjö A, Bohm-Starke N, Bergmark K, Masironi B, Sahlin L. Sex steroid hormone receptor expression in the vaginal wall in cervical cancer survivors after radiotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2019 Aug;58(8):1107–15.

31. Wierzbicka A, Mańkowska-Wierzbicka D, Cieślewicz S, Stelmach-Mardas M, Mardas M. Interventions Preventing Vaginitis, Vaginal Atrophy after Brachytherapy or Radiotherapy Due to Malignant Tumors of the Female Reproductive Organs—A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 8;18(8):3932.
32. Pizetta LM, Reis A da C, Méxas MP, Guimarães V de A, de Paula CL. Management Strategies for Sexuality Complaints after Gynecologic Cancer: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2022 Oct;44(10):962–71.
33. Tramacere F, Lancellotta V, Casà C, Fionda B, Cornacchione P, Mazzarella C, et al. Assessment of Sexual Dysfunction in Cervical Cancer Patients after Different Treatment Modality: A Systematic Review. *Medicina (Mex)*. 2022 Sep 5;58(9):1223.
34. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Michailidis G, Tsiveleka A, Rodolakis A, et al. A study protocol of vaginal laser therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2020 Feb;23(1):53–8.
35. Buzzaccarini G, Marin L, Noventa M, Vitagliano A, Riva A, Dessole F, et al. Hyaluronic acid in vulvar and vaginal administration: evidence from a literature systematic review. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2021 Dec;24(6):560–71.
36. Berreni N, Salerno J, Chevalier T, Alonso S, Mares P. Evaluation of the effect of multipoint intra-mucosal vaginal injection of a specific cross-linked hyaluronic acid for vulvovaginal atrophy: a prospective bi-centric pilot study. *BMC Womens Health*. 2021 Aug 28;21:322.
37. Garavaglia E, Sala C, Busato M, Bellia G, Tamburlin N, Massirone A. First Use of Thermal Stabilized Hyaluronic Acid Injection in One-Year Follow-Up Patients with Genitourinary Syndrome. *Med Devices Auckl NZ*. 2020 Dec 4;13:399–410.
38. dos Santos CCM, Uggioni MLR, Colonetti T, Colonetti L, Grande AJ, Da Rosa MI. Hyaluronic Acid in Postmenopause Vaginal Atrophy: A Systematic Review. *J Sex Med*. 2021 Jan 1;18(1):156–66.
39. Dinicola S, Pasta V, Costantino D, Guaraldi C, Bizzarri M. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol*. 2015 Dec;67(6):523–31.
40. Delia P, Sansotta G, Pontoriero A, Iati G, De Salvo S, Pisana M, et al. Clinical Evaluation of Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid-Based Treatment on Onset of Acute Side Effects in Women Receiving Adjuvant Radiotherapy after Cervical Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Oncol Res Treat*. 2019;42(4):212–8.
41. 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.
42. D’Oria O, Giannini A, Buzzaccarini G, Tinelli A, Corrado G, Frega A, et al. Fractional Co₂ laser for vulvo-vaginal atrophy in gynecologic cancer patients: A valid therapeutic choice? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Oct;277:84–9.

43. Dias M, Roussenq SC, Rezende LF de, Lenzi J. Low level Laser therapy in radiation-induced vaginal stenosis after cervical cancer treatment: Case Report/ Terapia a laser de baixa potência na estenose vaginal induzida por radiação após tratamento do câncer cervical: relato de caso. *Braz J Dev.* 2021 Apr 6;7(4):35230–40.
44. Pagano I, Gieri S, Nocera F, Scibilia G, Fraggetta F, Galia A, et al. Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results. *J Cancer Ther.* 2017 May 18;8(5):452–63.
45. Quick A, Dockter T, Le-Rademacher J, Salani R, Hudson C, Hundley A, et al. Pilot Study of Fractional CO2 Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Gynecologic Cancer Survivors. *Maturitas.* 2021 Feb;144:37–44.
46. Angioli R, Stefano S, Filippini M, Pieralli A, Montera R, Plotti F, et al. Effectiveness of CO2 laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: a multicentric study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2020 May;30(5):590–5.
47. Commissioner O of the. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women’s health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for “vaginal rejuvenation” [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health-claims>

Priedas nr. 1 EORTC QLQ – CX24

EORTC QLQ – CX24

Pacientai kartais praneša apie šiuos patiriamus simptomus arba problemas. Prašome nurodyti šių patirtų simptomų arba problemų mastą. Jums tinkamiausio atsakymo numerį apibraukite.

Per paskutinę savaitę:	Visai ne	Truputį	Gana daug	Labai daug
31. Ar jautėte skausmingus spazmus pilvo srityje?	1	2	3	4
32. Ar buvo sunkumų kontroliuojant žarnyno veiklą?	1	2	3	4
33. Ar išmatose pasitaikė kraujo?	1	2	3	4
34. Ar dažnai šlapinotės?	1	2	3	4
35. Ar skaudėjo arba jautėte deginimą šlapinantis?	1	2	3	4
36. Ar pasitaikė šlapimo pratekėjimo?	1	2	3	4
37. Ar buvo sunkumų pasišlapinti?	1	2	3	4
38. Ar tino viena ar abi kojos?	1	2	3	4
39. Ar skaudėjo apatinę nugaros dalį?	1	2	3	4
40. Ar jautėte dilgčiojimą ar tirpimą plaštakose ar pėdose?	1	2	3	4
41. Ar jautėte makšties ar išorinių lytinių organų dirginimą ar skausmą prisilietus?	1	2	3	4
42. Ar buvo išskyrų iš makšties?	1	2	3	4
43. Ar buvo neįprasto kraujavimo iš makšties?	1	2	3	4
44. Ar patyrėte karščio bangų ir/ar prakaitavimą?	1	2	3	4
45. Ar jautėtės mažiau patraukli fiziškai dėl ligos ar gydymo?	1	2	3	4
46. Ar jautėtės mažiau moteriška dėl ligos ar gydymo?	1	2	3	4
47. Ar jautėtės nepatenkinta savo kūnu?	1	2	3	4

Prašome tęskite kitame puslapyje

Per pastarąsias 4 savaites:

	Visai ne	Truputį	Gana daug	Labai daug
48. Ar nerimavote, kad lytiniai santykiai gali būti skausmingi?	1	2	3	4
49. Ar buvote lytiškai aktyvi?	1	2	3	4

Atsakykite į šiuos klausimus tik tuo atveju, jei per pastarąsias 4 savaites buvote lytiškai aktyvi:

	Visai ne	Truputį	Gana daug	Labai daug
50. Ar jautėte, kad lytinių santykių metu makštis buvo sausa?	1	2	3	4
51. Ar patyrėte pojūtį, kad jūsų makštis per trumpa?	1	2	3	4
52. Ar patyrėte pojūtį, kad jūsų makštis elastingumas sumažėjo?	1	2	3	4
53. Ar skaudėjo lytinės sueities ar kitos lytinės veiklos metu?	1	2	3	4
54. Ar lytiniai santykiai teikė jums pasitenkinimą?	1	2	3	4