

POMEN LASERJA PO ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV

Importance of laser after treatment of gynecological cancer

Nina Kovačević

Povzetek

Zdravljenje ginekoloških rakov je pogosto multimodalno, s kirurškim posegom (histerektomija z obojestransko salpingo-ooforektomijo), sistemsko terapijo in radioterapijo, kar lahko vodi v menopavzo. To hipoeestrogensko stanje lahko privede do menopavznih težav in negativno vpliva na kakovost življenja in spolnost. Enako je z bolnicami, ki so zdravljenje zaradi raka dojke in dobivajo antiestrogenska zdravila, ki posnemajo menopavzno stanje ali imajo v sklopu zdravljenja napravljeno obojestransko salpingo-ooforektomijo.

Hipoeestrogeno stanje pripelje do t.i. genitourinarnega sindroma v menopavzi (GSM), kjer bolnice kot glavno težavo navajajo težave povezane s suho nožnico in posledično težave s spolnostjo. Zlati standard za lajšanje težav GSM in suhe nožnice je hormonska terapija z nadomeščanjem estrogena (sistemsko ali topikalno). Glede na histološki tip maligne bolezni, ko so malignomi hormonsko odvisni, pa je seveda nadomeščanje estrogena pri teh bolnicah kontraindicirano. Bolnicam s hormonsko odvisnim malignomom lahko ponudimo ne-hormonsko lajšanje težav povezanih z GSM in suho nožnico.

Ključne besede: laser, genitourinarni sindrom, ginekološki raki, suha nožnica

Uvod

Rak dojke je poleg kožnega raka najpogostejši rak pri ženskah in predstavlja približno 30% vseh novo nastalih rakov pri ženskah. Skupno preživetje žensk z rakom dojke se je v zadnjih desetletjih podaljšalo, kljub naraščajoči razširjenosti te bolezni. To izboljšano preživetje je v veliki meri posledica napredka v možnostih zdravljenja, še posebej po uvedbi ciljanih zdravil proti HER2. Številne ženske, ki so preživele raka dojke so še vedno v predmenopavzi prejemajo zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje jajčnikov ali antiestrogenska zdravila, ki posnemajo pomenopavzalno stanje. Številne bolnice z rakom dojke so ob postavitvi diagnoze že v menopavzi in zdravljenje raka dojke še poslabša njihovo bazalno hipoeestrogeno stanje, kar povečuje težave povezane z menopavzo.

Ginekološki raki predstavljajo približno 10% vseh rakov pri ženskah, pri čemer je 40% bolnic predmenopavzalnih ob diagnozi. Zdravljenje ginekoloških rakov je pogosto multimodalno, s

kirurškim posegom (histerektomija z obojestransko salpingo-ooforektomijo), sistemsko terapijo in radioterapijo, kar vodi menopavzo. To hipoeestrogensko stanje lahko privede do menopavznih simptomov in negativno vpliva na spolnost in kakovost življenja.

Genitourinarni sindrom v menopavzi (GSM) je nov izraz, ki opisuje stanja, ki so jih prej poznali kot vulvovaginalna atrofija, atrofični vaginitis ali urogenitalno atrofijo, stanja, ki nastanejo zaradi pomanjkanja estrogena. GSM je kronično napredujoče stanje, ki povzroča spremembe na zunanjem spolovilu in nožnici, v tkivih medeničnega dna, mehurju in sečnici, ter zmanjšuje spolno funkcijo in libido. Te spremembe se pojavijo kot odgovor na hipoeestrogenizem in se s časom ne izboljšajo.

Ob upoštevanju visoke prevalece GSM je pomembno, da se zdravniki posvetijo tej težavi. Ženske pogosto oklevajo, da bi same izpostavile težave povezane s suho nožnico in spolnostjo in so olajšane, ko zdravniki sprostijo pogovor na to temo. Ker je GSM kronično in kompleksno stanje, je potrebno vseživljenjsko zdravljenje, da preprečimo ponovitev simptomov.

Ocena GSM

Klinični znaki GSM so lahko neizraziti in nespecifični, zato je diagnoza težavna. Pred izbiro zdravljenja je treba izvesti skrbno oceno stanja in določiti najbolj moteče simptome ter njihov vpliv na kakovost življenja. Na voljo so preprosti in učinkoviti vprašalniki, med drugim Vprašalnik vulvovaginalnih simptomih (VSQ – angl. The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), Vprašalnik o splošnem zdravju (SF-12 – angl. SF-12 Health Survey) in Vprašalnik o spolni funkciji (FSFI – angl. Femal Sexual Function Index), za ženske po raku, ki ocenjujejo simptome, čustva ter vpliv na življenje in spolnost. Poleg tega je potrebna celotna osebna in ginekološka anamneza ter ginekološki pregled. Ginekološki pregled mora vključevati pregled zunanjega spolovila ter vaginalni pregled s spekulom in bimanualno palpacijo, da se izključijo druga stanja, ki bi lahko posnemala GSM.

Znaki in simptomi

Hipoeestrogenizem, ki je posledica nedelovanja jajčnikov, povzroča anatomske in funkcionalne spremembe v urogenitalnem tkivu. V vaginalnem epiteliju prihaja do izgube kolagena in elastina, spremenjena je funkcija gladkih mišic, število majhnih krvnih žil pa je zmanjšano, kar vodi v lokalno tkivno hipoksijo. Povečanje vezivnega tkiva vodi v zmanjšanje elastičnosti, stanjšanje epitelija in oslabitev vaginalne sluznice.

Dispareunija in vaginalna krvavitev zaradi suhe nožnice sta najpogostejša simptoma GSM. Suha nožnica prizadene do 93% žensk, pekoč občutek in srbečica zunanjega spolovila pa prizadene do 63% žensk. Najpogostejše težave povezane s spolnostjo so zmanjšana vlažnost nožnice in ob tem, ki prizadene 90% oziroma 80% žensk. Manj pogosti so urinarni simptomi, disurija in inkontinenca, ki prizadenejo 29% oziroma 25% žensk.

GSM predstavlja širok spekter znakov in simptomov, ki so povzeti v Tabeli 1.

Tabela 1: Znaki in simptomi povezani z genitourinarnim sindromom v menopavzi

Genitalni	Urološki	Spolni
Suha nožnica	Disurija	Disporevnija
Pekoč občutek v nožnici	Urgenca	Zmanjšano vlaženje nožnice
Srbečica nožnice	Frekvenca	Krvavitev med in po spolnem odnosu
Srbečica zunanjega spolovila	Ponavljajoča vnetja sečnega mehurja	Zmanjšano vznburjenje
Tanke in sive sramne dlake	Cistokela	Izguba libida
Bolečina in občutek pritiska v medenici	Stresna urinska inkontinenca	Bolečina v spodnjem delu trebuha
Zdrs maternice	Hematurija	
Stenoza nožnice in vhoda v nožnico	Nokturija	
Bleda sluznica nožnice		
Petehije nožnice in materničnega vratu		
Atrofija sramnih ustnic		

Pristop k zdravljenju

Glavni cilj zdravljenja GSM je olajšanje simptomov. Pristop se razlikuje glede na resnost simptomov. Pri hudih in zmernih simptomih je farmakološko zdravljenje s hormonsko terapijo (HT) zlati standard. Pri blagih simptomih ali kadar gre za hormonsko odvisen rak, prihaja v poštev nehormonsko zdravljenje. Na voljo so različne modalitete zdravljenja, ki so navedene v Tabeli 2.

Tabela 2: Farmakološke in nehormonske modalitete zdravljenja za GSM

Farmakološko zdravljenje	Nefarmakološko zdravljenje
Hormonska nadomestna terapija	Spremembe življenjskih navad
SERM	Lubrikanti
DHEA	Vlažilci
Testosteron	Laser
Lidokain	

SERM = Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev; DHEA = Dehidroepiandrosteron

Farmakološko zdravljenje

Hormonska terapija HT je najučinkovitejša oblika zdravljenja za GSM, vendar je kontraindicirana pri rakah, ki so hormonsko odvisni. Sistemsko HT lahko predpišemo ženskam z zgodnjim rakom endometrija (FIGO stadij I in II), ni pa priporočljiva pri napredovalem stadiju (FIGO stadij III in IV). Pravtako sistemska HT ni priporočljiva pri sarkomih maternice, zlasti leiomiosarkomih in endometrijskih stromalnih sarkomih, ki izražajo estrogenske in progesteronske receptorje. Glede na podatke je mogoče HT predpisati ženskam z epitelijskih rakom jajčnikov, vendar se nizko maligni serozni karcinom in endometrioidni karcinom jajčnikov lahko odzovejo na angtiestrogensko zdravljenje, zato sistemska HT ni priporočljiva pri teh dveh podtipih raka jajčnika. HT je tudi varna in sprejemljiva pri ženskah z rakom materničnega vratu.

Sistemska HT ni sprejemljiva pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom dojke.

Pri ženskah z zmernimi do hudimi simptomi GSM uporaba lubrikantov in vlažilcev za nožnico morda ni dovolj. V takih primerih se lahko predpiše uporaba estrogen lokalno. Do 45% žensk meni, da je sistemska HT nezadostna za nadzor simptomov suhe nožnice, medtem ko je lokalna HT zelo učinkovita in zagotavlja lajšanje simptomov suhe nožnice. Uporabiti je treba najnižji odmerek za najkrajše obdobje, primerno za cilje zdravljenja. Vaginalni estrogen se lokalno aplikira kot krema, gel, obroč ali vaginalna tableta, z minimalno sistemske absorpcije. Z vaginalno aplikacijo 10 µg estrogena so sistemske koncentracije estrogena v območju poporodnega obdobja. Lokalno zdravljenje z vaginalnim estrogenom se lahko obravnava pri ženskah z hormonsko odvisnim rakom, če simptomi vztrajajo in nehormonsko zdravljenje ni uspešno. To naj bo odločitev, ki jo delijo zdravnik in pacientka.

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM) so odobreni za zdravljenje zmernih do hudih disparevnij in simptomov vulvovaginalne atrofije. Delujejo kot agonist estrogena na vaginalno tkivo in endometrij, brez sistemskih učinkov na kosti, dojke ali kardiovaskularno zdravje. Metaanaliza, ki jo je izvedel Cui in sodelavci, je pokazala, da dnevna uporaba 60 mg Ospemifena (SERM) per os izboljša vaginalno strukturo v smislu zmanjšanja vaginalnih parabazalnih celic, povečanja površinskih vaginalnih celic in zmanjšanja vaginalnega pH. Razlike v debelini endometrija pri tednih 12 in 52 so bile pomembne in odražale večjo zgostitev, povezano z ospemifenom. Debelino endometrija so tudi ocenili, in biopsije niso pokazale endometrijske hiperplazije ali karcinoma, ne glede na kratkotrajno ali dolgotrajno uporabo. Kljub temu ospemifen ni priporočljiv za rake, ki so hormonsko odvisni.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) je vir spolnih steroidnih hormonov, ki jih proizvaja nadledvična žleza, in pomaga pri zdravljenju vaginalne suhosti in dispareunije. DHEA se metabolizira v estrogene v vaginalnih mucoznih celicah in izboljšuje simptome vaginalnega draženja. Raziskave so pokazale, da intravaginalna aplikacija DHEA 12 tednov izboljša citološko okolje vagine, zmanjša vaginalni pH in spodbuja zorenje celic, kar vodi v olajšanje simptomov. Vaginalni DHEA vpliva na serumski androgen in estradiol, ki se povečujeta, zaradi česar je varnost uporabe DHEA pri hormonsko odvisnih rakah vprašljiva.

Vaginalno tkivo je bogato z receptorji za testosteron, zato se intravaginalni testosteron včasih uporablja zunaj oznake za zdravljenje GSM. Encim aromataza pretvori testosteron v estradiol,

zato obstaja uprvičena skrb glede varnosti povišanih serumskih ravni estradiola v odgovor na zdravljenje s testosteronom pri bolnikih s hormonsko odvisnimi raki. Do danes je pomanjkanje spolne želje edini dokazan indikator za uporabo testosterona pri postmenopavzalnih ženskah.

Če ženske trpijo zaradi penetracijske disparevnije, se lahko na vaginalni vestibul nanese topični lidokain. V randomizirani študiji so ženske, ki so tri minute pred spolnim odnosom uporabile tekoči lidokain na vaginalnem vestibulu, poročale o manjši bolečini med spolnim odnosom in bolj udobni penetraciji v primerjavi s placebo.

Nefarmakološko zdravljenje

Spremembe življenjskega sloga

V smislu konzervativnega pristopa je prenehanje kajenja priporočljivo kot ena od modalitet zdravljenja GSM. Kajenje cigaret negativno vpliva na vaginalni epitelij, kar vodi v pomanjkanje zorenja vaginalnih celic in povečanje vaginalne atrofije.

Priporoča se redna spolna aktivnost s partnerjem ali brez, da se ohrani vaginalna elastičnost, krvni obtok in vlaženje med vzburjenjem.

Uživanje prehranskih dodatkov, ki vsebujejo ekol, ki ga proizvajajo bakterije, ki proizvajajo ekol iz izoflavonoidov, je pokazalo ugoden učinek pri blaženju vaginalnih simptomov pri GSM.

Vaginalni lubrikanti in vlažilci nožnice

Lubrikanti in vlažilci nožnice naj se uporabljajo kot zdravljenje prve izbire za takojšnje nelagodje in lajšanje bolečin med spolnim odnosom, zlasti pri ženskah s hormonsko odvisnimi raki. Lubrikanti so na voljo na vodni, oljni, mineralni oljni, rastlinski ali silikonski osnovi in jih vaginalna sluznica ne absorbira. Nanašajo se na zunanje spolovilo in v nožnico pred spolnim odnosom in imajo začasen učinek za zmanjšanje trenja vaginalne stene ter lajšanje bolečine in nelagodja med penetracijo in spolnim odnosom. Vlažilci nožnice se redno uporabljajo 2-3 x na teden. Zmanjšajo vaginalni pH in vlažijo vaginalno sluznico. Vplivajo na vaginalni epitelij z absorpcijo in prilepljanjem nanj ter posnemajo vaginalni izloček. Učinek traja do nekaj dni. Vlažilci so priporočljivi tudi za ženske, ki niso spolno aktivne in doživljajo simptome suhe nožnice. Na voljo je široka paleta lubrikantov in vlažilcev nožnice brez recepta, vendar morajo biti ženske obveščene glede pH in osmolarnost. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča osmolarnost do 380 mOsm/kg, da se izognemo morebitnim poškodbam vaginalnega epitelija. Večina komercialno dostopnih izdelkov presega to vrednost, zato je osmolarnost do 1200 mOsm/kg na splošno sprejeta. Pri zdravih ženskah je normalni vaginalni pH med 3,8 in 4,5, lubrikanti ali vlažilci pa bi morali biti v tem razponu in ne smejo imeti pH pod 3. Dodatkom, kot so paraben, mikrobicidi in glikoli, bi se morali izogniti, ker lahko dražijo vaginalno tkivo in sluznico.

Pomembne sestavine v lubrikantih se navajajo peptidi, ki imajo sposobnost stimulacije sinteze kolagena ter elastina. Prav zato tako uspešno izboljšujejo tonus sluznice in njeno elastičnost.

Vplivajo tudi na regeneracijo ter stimulacijo endotelijske rasti. Niacinamid obnavlja hidrolipidni sloj, za optimalno vlaženje pa poskrbi hialuronska kislina.

Glavna omejitev glede uporabe lubrikantov in vlažilcev je kratkoročno olajšanje simptomov in dejstvo, da ne zavirajo atrofije. Primerni so za blage do zmerno hude simptome GSM in vsakodnevno dobro počutje. Ženskam je treba dobro svetovati, kateri izdelki so primerni, da se izognejo nadaljnjim poškodbam vaginalnega epitelija.

Laser

V zadnjih 5 letih je laser postal priljubljena in inovativna terapija za zdravljenje GSM. Laserska terapija je dobro raziskana in se široko uporablja v praksi, pri onkoloških bolnicah, pa so raziskave omejene. Laser sodi med minimalno invazivne tehnike, kjer se generirajo impulzi, ki vplivajo na vaginalno sluznico. Celularnost vaginalnega epitelija in proliferacija se povečata, kar povzroči razvoj neo-angiogeneze in neo-kolageneze v lamini proprii vaginalne sluznice. Pri uporabi laserja za zdravljenje GSM sta kot možnost na voljo mikroablativni CO₂ laser ali neablativni erbijev laser. Lasersko zdravljenje je varno in učinkovito pri zdravljenju GSM in resni neželeni dogodki niso bili poročani.

Zaključek

Po končanem zdravljenju malignega obolenja, so pogoste anatomske, fiziološke in spolne spremembe, ki lahko negativno vplivajo na kakovost življenja. Zdravniki morajo biti pozorni na podcenjene simptome in izražene simptome GSM ter se morajo s svojimi pacienti pogovoriti o tej težavi. Zlati standard pri zdravljenju GSM je uporaba hormonske nadomestne terapije, ki pa pri določenih podtipih malignih bolenj kontraindicirana, zato je smiselno, da je obravnava žensk z GSM individualizirana.

Literatura

1. Wiśniewska, I.; Jochymek, B.; Lenart-Lipińska, M.; Chabowski, M. The Pharmacological and Hormonal Therapy of Hot Flushes in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer* 2016, 23, 178–182, doi:10.1007/s12282-015-0655-2.
2. Mension, E.; Alonso, I.; Castelo-Branco, C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *Maturitas* 2021, 143, 47–58, doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.010.
3. Sinno, A.K.; Pinkerton, J.; Febraro, T.; Jones, N.; Khanna, N.; Temkin, S.; Iglesias, D.; Pothuri, B. Hormone Therapy (HT) in Women with Gynecologic Cancers and in Women at High Risk for Developing a Gynecologic Cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) Clinical Practice Statement. *Gynecol. Oncol.* 2020, 157, 303–306, doi:10.1016/j.ygyno.2020.01.035.
4. Hailu, H.E.; Mondul, A.M.; Rozek, L.S.; Geleta, T. Descriptive Epidemiology of Breast and Gynecological Cancers among Patients Attending Saint Paul's Hospital Millennium

Medical College, Ethiopia. PLOS ONE 2020, 15, e0230625, doi:10.1371/journal.pone.0230625.

5. Portman, D.J.; Gass, M.L.S.; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel Genitourinary Syndrome of Menopause: New Terminology for Vulvovaginal Atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause N. Y. N* 2014, 21, 1063–1068, doi:10.1097/GME.0000000000000329.
6. Gandhi, J.; Chen, A.; Dagur, G.; Suh, Y.; Smith, N.; Cali, B.; Khan, S.A. Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of Clinical Manifestations, Pathophysiology, Etiology, Evaluation, and Management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016, 215, 704–711, doi:10.1016/j.ajog.2016.07.045.
7. Faubion, S.S.; Larkin, L.C.; Stuenkel, C.A.; Bachmann, G.A.; Chism, L.A.; Kagan, R.; Kaunitz, A.M.; Krychman, M.L.; Parish, S.J.; Partridge, A.H.; et al. Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Women with or at High Risk for Breast Cancer: Consensus Recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause N. Y. N* 2018, 25, 596–608, doi:10.1097/GME.0000000000001121.
8. Mortensen, O.E.; Christensen, S.E.; Løkkegaard, E. The Evidence behind the Use of LASER for Genitourinary Syndrome of Menopause, Vulvovaginal Atrophy, Urinary Incontinence and Lichen Sclerosus: A State-of-the-Art Review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022, 101, 657–692, doi:10.1111/aogs.14353.