

Дієвість місцевої терапії вагінальними супозиторіями гіалуронової кислоти в лікуванні побічних ефектів променевої та хіміотерапії на піхву

Н. КАССАРО, ДЖ. Б'ЯНКА, М.Т. МЕЛІ

КОРОТКИЙ ВИКЛАД: Дієвість місцевої терапії вагінальними супозиторіями гіалуронової кислоти в лікуванні побічних ефектів променевої терапії та хіміотерапії на піхву.

Н. КАССАРО, ДЖ. Б'ЯНКА, М.Т. МЕЛІ

Жінки, які страждають від гінекологічних пухлин (рак вагінальної частини шийки матки, ендометрія та яєчників) або іншими пухлинами (рак молочної залози або кишечника), часто піддаються комбінованому лікуванню, яке включає не тільки хірургічне втручання, але й ад'ювантне лікування за допомогою променевої терапії та/або хіміотерапії за наявності факторів ризику рецидиву.

Як променева терапія, так і хіміотерапія викликають досить значні побічні ефекти у цих пацієнток, не лише впливаючи на різні органи, а й на піхву, яка може бути місцем більш чи менш серйозної токсичності.

Метою нашого дослідження є оцінка частоти виникнення та типу вагінальної токсичності внаслідок променевої терапії або хіміотерапії, а також, оцінка ефективності місцевого лікування за допомогою використання вагінальних супозиторій гіалуронової кислоти (Cicatridina® вагінальні супозиторії, Farma-Derma) з метою зменшення побічних ефектів, пов'язаних із цим видом лікування.

З січня 2004 року по грудень 2008 року ми пролікували в Акушерсько-гінекологічній клініці «Італо Панелла» Університету Катанії, 79 пацієнток, уражених різними типами новоутворень, і пролікованих в першу чергу за допомогою хірургічного втручання, за яким слідує, за наявності факторів ризику, зовнішня променева терапія або комбінована променева терапія (зовнішня та/або внутрішня) або курси хіміотерапії.

З метою зменшення побічних ефектів, пов'язаних з цим видом лікування, ми провели місцеве лікування шляхом використання вагінальних супозиторіїв гіалуронової кислоти натрієва сіль 5 мг на один супозиторій.

В результаті ми помітили, що променева терапія та хіміотерапія на вагінальному рівні викликають типові симптоми менопаузи, тобто атрофію, зниження еластичності піхви та зменшення лубрикації.

Таким чином, з результатів нашої статистики випадків випливає, що, на нашу думку, доцільно використовувати місцеву терапію супозиторіями на основі гіалуронової кислоти натрієва сіль 5 мг, оскільки вона сприяє відмінному загоєнню з регенерацією та проліферацією епітелію, зберігаючи хорошу трофіку, еластичність піхви та достатню лубрикацію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Злоякісні гінекологічні новоутворення - Променева терапія органів малого тазу - Вагінальна токсичність - Профілактика вагінального стенозу - Статеві дисфункції - Гіалуронова кислота

Університетська лікарня Університет Вітторіо Емануеле, Ферраротто, С. Бамбіно – Катанія
Акушерсько-гінекологічна клініка «Італо Панелла»
(Директор: М. Панелла)

Н. Кассаро та Колеги

Прогрес, досягнутий за останні десятиліття в ад'ювантній терапії, призвів до значного покращення прогнозу у пацієток, які страждають на різні види раку.

Зокрема, жінки, які страждають від гінекологічних пухлин (рак вагінальної частини шийки матки, ендометрія та яєчників), часто піддаються комбінованому лікуванню, яке включає не тільки хірургічне втручання із тотальної гістеректомії та/або аднексектомії (відповідно до різних методів у зв'язку з гістологічним типом і стадією захворювання), також променевою терапією (зовнішня та/або брахітерапія) та/або хіміотерапією, за наявності факторів ризику рецидиву.

До цієї групи жінок можна додати іншу групу пацієток, які отримували лікування від новоутворень інших органів, наприклад молочної залози або кишечника, та які перенесли хірургічне втручання та хіміотерапію як ад'ювантне лікування.

Як променева терапія, так і хіміотерапія спричиняють досить значні побічні ефекти у цих пацієток не лише на різні органи, а й на піхву, яка може бути місцем більш чи менш серйозної токсичності. Це трапляється не лише у жінок у менопаузі, а й у жінок дітородного віку, враховуючи підвищену захворюваність на новоутворення у цій віковій групі.

Метою нашого дослідження є оцінка частоти виникнення, типу вагінальної токсичності внаслідок променевої терапії або хіміотерапії, а також, оцінка ефективності місцевого лікування за допомогою використання вагінальних супозиторій гіалуронової кислоти (Cicatridina® вагінальні супозиторії, Farma-Derma) з метою зменшення побічних ефектів, пов'язаних із цим видом лікування.

Вагінальна токсичність від променевої терапії

Як зазначалося раніше, різні автори погоджуються у визнанні для пацієток, які лікуються від гінекологічних пухлин, важливості ад'ювантного променевого лікування тазової області за допомогою зовнішніх променів пучків та брахітерапії, з метою зниження ризику рецидиву.

Ця терапія відповідає за ускладнення з боку піхви, починаючи від атрофії до стенозу піхви.

Такі зміни в піхві після лікування променевою терапією можуть бути двох видів: перший є наслідком прямого місцевого пошкодження променевою терапією вагінальної тканини (раннього чи пізнього), а другий пов'язаний, особливо у жінок дітородного віку, з ендокринними дисфункціями яєчників з подальшою гіпоестрогенією, яка призводить до атрофії піхви.

Як уже зазначалося, лікування променевою терапією включає зовнішнє опромінення та ендовагінальне опромінення (брахітерапія). У першому випадку індуковані зміни тканин розподіляються рівномірно по всій піхві, тоді як у другому випадку спостерігається менш однорідний розподіл; таким чином, можуть бути ділянки, які пошкоджені більше, ніж інші.

На вагінальному рівні опромінення спричиняє пряме пошкодження шарів епітелію з клітинним некрозом і блокуванням проліферації, таким чином, що вагінальний епітелій не регенерується або регенерується в меншій мірі.

Цей вплив може бути тимчасовим, оскільки, як це буває після лікування діатермокоагуляцією або лазером, здоровий епітелій проліферує, покриваючи деепітелізовану або змінену ділянку.

Однак на сполучному рівні променева терапія викликає виражений запальний інфільтрат і пошкодження з боку кровоносних судин із надлишковим відкладенням колагену, а отже, склероз і перивагінальний фіброз (1).

Еластична тканина піхви, таким чином, замінюється резистентною фіброзною тканиною (2).

Опромінення також спричиняє облітерацію кровоносних судин, що перешкоджає фізіологічній вагінальній лубрикації.

Як наслідок, пошкоджений епітелій легко відшаровується і легше піддається атаці мікроорганізмів зі збільшенням вагінітних процесів. Ця тонка слизова оболонка не здатна виробляти глікоген, а сама вагінальна флора зазнає змін: фактично спостерігається явне зменшення або зникнення лактобацил, що викликають стан, схожий на пізню менопаузу.

Таким чином, усі ці зміни є відповідальними за різні ступені вагінальної токсичності, починаючи від атрофії до появи різного ступеня стенозу, виразок, радіонекрозу та вираженого вкорочення піхви (3).

Вагінальна токсичність - це ефект, який зазвичай спостерігається нами гінекологами-онкологами, але часто недостатньо задокументований і не розпізнається як такий, що викликається променевою терапією (4-6).

Різні автори повідомляють в своїй статистиці випадків про різну частоту випадків вагінальної токсичності.

Robinson J et al. (1999) (2) повідомляють про відсоток вагінальної токсичності між 78% і 96% у пацієток, які отримували лікування раку вагінальної частини шийки матки та ендометрія за допомогою ад'ювантної променевої терапії.

Nunns D et al. (2001) (7) досліджували 517 жінок з са ендометрію, які пройшли хірургічне лікування TAHBSO, але лише 252 з них мали подальше ад'ювантне променеве лікування, через високий ризик рецидиву (102 жінки отримували брахітерапію, 51 – зовнішню променеву терапію, 99 – обидва). В цій статистиці випадків автори повідомляють про частоту виникнення вагінальної атрофії у 46 із 75 жінок (61,3%), тоді як телеангіоектазії наявні у 47/75 жінок (62,6%), а вагінальний стеноз у 54,7% (41/75 жінок).

Brand AH et al. (2006) (3) повідомляють про частоту виникнення вагінальної токсичності (атрофія та вагінальний стеноз), яка коливається від 1,2% до 88%. Така значна мінливість залежить від різних методів звітування про різні статистики випадків. Насправді, якщо дослідження прямо спрямоване на вагінальну токсичність, її частота виникнення коливається від 24% до 88% (11-7), у той час, коли про неї повідомляється як частину інших ускладнень променевої терапії, частота виникнення сягає від 1,2% до 3,6% (16).

Дієвість місцевої терапії вагінальними супозиторіями гіалуронової кислоти в лікуванні

Chang I et al. (2008) (10) повідомляють про частоту виникнення вагінальної токсичності 12,7% у 173 жінок, які отримували лікування раку ендометрію.

Brand AH et al. (2006) (3) повідомляють про різні ступені вагінальної токсичності з різною частотою виникнення. Насправді спостерігається, що найвища частота виникнення припадає на 0 стадію (58%) і 1 стадію (27%).

Крім того, важливо встановити проміжок часу появи симптомів. Також у цьому випадку дані про статистику випадків відрізняються.

Brand AH et al. (2006) (3) стверджують, що вагінальні ускладнення виникають через 5-7 місяців після лікування брахітерапією.

За даними Hartnam P e Diddle AW (1972) (8) ускладнення виникають через 3 місяці після закінчення терапії.

За даними Katz A (2001) (1) вагінальне ускладнення, що призводить до вкорочення піхви, спостерігається вже в проміжку між двома курсами брахітерапії; Schover LR et al. (1989) (9) стверджують, що значні зміни часто виникають протягом 3 місяців після променевої терапії та можуть тривати принаймні протягом першого року після терапії.

Вік також може впливати на різні ступені вагінальних ускладнень.

Brand AH et al. (2006) (3) спостерігали, що жінки > 50 років мають більший ризик розвитку вагінальної атрофії та стенозу порівняно з групою жінок віком < 50 років.

Hartman P et al. (1988) (8) повідомляють про частоту виникнення вагінальної токсичності у 24% групи жінок віком < 45 років, тоді як він наявний у 48% групи жінок віком > 45 років.

Такий підвищений ризик розвитку вагінальних ускладнень у групи пацієток старшого віку може бути пов'язаний зі зниженням рівня естрогену та/або відсутністю статевої активності у жінок старшого віку.

Вагінальна токсичність від хіміотерапії

Хіміотерапія після первинного лікування пухлини, яка вражає не тільки статеві органи, але й інші органи, викликає такі ж самі ефекти на вагінальному рівні, які можна зустріти у жінок вже в менопаузі.

Ці розлади можуть стосуватися жінок дітородного віку, які отримують лікування злоякісної пухлини, і тому у них передчасно проявляються локальні симптоми ранньої менопаузи.

Через дію хіміотерапії епітелій піхви набуває вигляду атрофії через зниження рівня естрогену, стає тонким, блідим і досить прозорим; втрачається навіть сама еластичність стінок піхви, тому статевий акт або застосування дзеркала в області піхви під час огляду може спричинити невеликі кровоточиві розриви, по краях яких можна помітити клаптики слизової оболонки, які відокремилися від нижче розташованої сполучної тканини, так само можуть спостерігатися незначні геморагічні петехії, пов'язані як з тонкістю епітелію, так і з ламкістю судин, які можуть спотерігатися. Навіть якщо ці вагінальні зміни є більш незначними на початку терапії, то вони поступово стають більш вираженими при продовженні тієї самої терапії.

Крім того, з'являються порушення лубрикації, які викликають сухість піхви, свербіж, печіння, що призводить до диспереунії та реактивного вагінізму з труднощами мати статеві відносини.

Саме вагінальне середовище зазнає змін, які включають в себе зменшення глікогену, що призводить до зменшення *B. Doëderlein* та подальшого превалювання кокової флори.

Наявність цього вагінального середовища та тонкість епітелію (атрофія) знижує місцевий захист, що призводить до розвитку та більшої агресивності патогенних мікроорганізмів.

Ці розлади, пов'язані з застосуванням хіміотерапії, можуть мати швидкий прояв, особливо після менопаузи, яка виникла внаслідок хірургії або променевої терапії.

Усі ці стани, наявні у жінок, які лікувалися хіміотерапією, призводять до значного скорочення статевих стосунків, що негативно впливає на їхні стосунки з партнером.

Матеріали і методи

З січня 2004 року по грудень 2008 року ми пролікували в Акушерсько-гінекологічній клініці «Італо Панелла» Університету Катанії, 79 пацієток, уражених різними типами новоутворень, і пролікованих в першу чергу за допомогою хірургічного втручання, за яким слідує, за наявності факторів ризику, зовнішня променева терапія або комбінована променева терапія (зовнішня та/або внутрішня) або курси хіміотерапії.

З метою зменшення побічних ефектів, пов'язаних з цим видом лікування, ми провели місцеве лікування шляхом використання вагінальних супозиторіїв гіалуронової кислоти натрієва сіль 5 мг на супозиторій (*Cicatridina*® вагінальні супозиторії, Farma-Derma).

Гіалуронова кислота є полісахаридом, що належить до класу глікозаміногліканів, і відіграє важливу роль у процесі клітинної реепітелізації та тканинного відновлення та регенерації, таким чином забезпечуючи вагінальну тканину трофікою, еластичністю і лубрикацією завдяки своїм гігроскопічним властивостям.

ТАБЛИЦЯ 1 - ВИДИ ЛІКУВАННЯ 79 ПАЦІЄНОК, УРАЖЕНИХ РІЗНИМИ ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ.

Са вагінальної частини шийки матки (20)	Хірургія	Хірургія + Променева терапія	Хірургія + Променева терапія + Брахітерапія	Хірургія + Хіміотерапія
Са ендометрію (29)	4	12	8	
Са яєчника (13)		15	10	13
Са молочної залози (12)				12
Са кишківника (5)				5

Наш протокол лікування та профілактики побічних ефектів променевої терапії передбачав введення одного супозиторію на основі гіалуронової кислоти двічі на день протягом усього періоду лікування променевою терапією, а потім продовжували із введенням одного супозиторію на день протягом 2 місяців. У наступні місяці вводили по 1 супозиторію ввечері через день.

Для пацієнок, які отримували хірургічне лікування та хіміотерапію, ми застосували терапевтичну схему, яка включала введення одного супозиторію ввечері протягом усього періоду лікування хіміотерапією, а потім продовжували введення трьох супозиторіїв на тиждень.

Усі наші пацієнтки проходили щомісячні обстеження протягом перших шести місяців, а потім кожні два місяці протягом першого року, а далі кожні три місяці протягом другого року.

Окрім звичайного гінекологічного огляду клінічне обстеження також включало кольпоскопічний огляд піхви та вагінального дна.

В зв'язку з цим були зібрані дані щодо суб'єктивних симптомів, таких як наявність диспареунії, сухості піхви, свербіжжю та вагінального печіння протягом усього періоду променевої терапії або антибластичної терапії.

Результати

З січня 2004 року по грудень 2008 року ми пролікували 79 пацієнок (Табл. 1) з різними типами новоутворень: 20 з яких були випадками раку вагінальної частини шийки матки, 12 з яких лікували радикальною гістеректомією з подальшою зовнішньою променевою терапією, а 8 випадків також лікували брахітерапією.

Випадків раку ендометрія було 29, а саме: 15 мали комбіноване лікування із хірургією та зовнішньою променевою терапією, 10 також лікували брахітерапією і лише 4 випадки лікували лише хірургічним шляхом.

Наша вибірка також включає 13 випадків раку яєчника, 12 випадків карциноми молочної залози та 5 випадків раку кишківника, які лікувалися за допомогою первинної операції з наступною хіміотерапією за наявності факторів ризику рецидиву.

12 випадків раку молочної залози та 5 пацієнок, уражених раком кишківника, проходили лікування не в нашій установі інституті, а в іншому місці та прийшли на наше

обстеження в амбулаторію гінекологічної онкології з приводу проблем, пов'язаних із побічними ефектами хіміотерапії.

У Таблиці 2 вказано тип і частоту виникнення вагінальної токсичності у 45 пацієнок, які отримували променеву терапію. Вагінальна атрофія з сухістю і диспареунією є симптомами, які зустрічаються найчастіше (відповідно у 73,3% та 71,1% випадків). Також у 9 випадках ми виявили телеангіектазії, які часто є причиною крововтрати, а в 11 випадках – нещільні спайки.

Вагінальний стеноз був виявлений у 9 випадках (20%), і саме у 8 випадках він охоплював лише дно піхви, а в одному випадку він досягав також середньої третини піхви.

Що стосується 30 пацієнок, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, то у них більш виражено спостерігалися три симптоми (Табл. 3). Вагінальне запалення (свербіж і печіння) було виявлено у 23 випадках (76,6%), потім атрофія слизової оболонки та сухість піхви у 22 випадках (73,3%), а далі диспареунія, наявна у 20 випадках (66,6%).

ТАБЛИЦЯ 2. ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ТИП ВАГІНАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ У 45 ПАЦІЄНОК, ЛІКОВАНИХ АД'ЮВАНТНОЮ ПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ.

Тип вагінальної токсичності	Частота виникнення
Атрофія слизової оболонки та сухість піхви	33 (73,3%)
Диспареунія	32 (71,1%)
Телеангіектазії (крововтрата)	9 (20,0%)
Нещільні спайки	11 (24,4%)
Вагінальний стеноз	9 (20,0%)
Дно піхви	8
Середня третина піхви	1

ТАБЛИЦЯ 3. ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ТИП ВАГІНАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ У 30 ПАЦІЄНОК, ЛІКОВАНИХ АД'ЮВАНТНОЮ ХІМІОТЕРАПІЄЮ.

Тип вагінальної токсичності	Частота виникнення
Атрофія слизової оболонки та сухість піхви	22 (73,3%)
Диспареунія	20 (66,6%)
Запалення (свербіж і печіння)	23 (76,6%)

Дієвість місцевої терапії вагінальними супозиторіями гіалуронової кислоти в лікуванні

ТАБЛИЦЯ 4 - ВІДПОВІДЬ НА МІСЦЕВУ ТЕРАПІЮ В 1-Й, 3-Й, 6-Й МІСЯЦІ ПІСЛЯ ЗАКІНЧЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ (ЗОВНІШНЬОЇ ТА ВНУТРІШНЬОЇ).

	1-й місяць	3-й місяць	6-й місяць
Вагінальна атрофія та сухість (33)	16 (48,8%)	8 (24,4%)	2 (6,0%)
Диспареунія (32)	15 (46,8%)	7 (21,8%)	1 (3,1%)
Нещільні спайки (11)	5 (15,1%)	2 (18,1%)	
Вагінальний стеноз (9)	7 (77,7%)	4 (44,4%)	3 (33,1%)

ТАБЛИЦЯ 4 - ВІДПОВІДЬ НА МІСЦЕВУ ТЕРАПІЮ В 1-Й, 3-Й, 6-Й МІСЯЦІ У ПАЦІЄНТІВ, ЛІКОВАНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ АД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ.

	1-й місяць	3-й місяць	6-й місяць
Вагінальна атрофія та сухість (22)	10 (45,5%)	5 (22,7%)	2 (9,0%)
Диспареунія (20)	10 (50,0%)	6 (30%)	1 (5,0%)
Запалення (23) (свербіж і печіння)	11 (47,8%)	6 (26%)	1 (4,3%)

У Таблиці 4 наведено результати терапевтичної відповіді нашого протоколу після одного, трьох і шести місяців лікування вагінальними супозиторіями гіалуронової кислоти (Cicatridina® вагінальні супозиторі, Farma-Derma).

Атрофія та сухість піхви вже в перший місяць терапії була виявлена лише у 48,8% пацієнток, які мали цей симптом, зменшившись лише у 2 жінок (6%) на 6-му місяці обстеження.

Також диспареунія після першого обстеження була виявлена лише в 46,8% випадків, в подальшому зменшившись до одного випадку (3,1%). У той час як для нещільних спайок покращення було досить швидким, а стосовно вагінального стенозу, він все ще виявлявся в перший місяць у 77,7% пацієнток, у яких був цей симптом, а потім зменшувався під час наступних обстежень на 3-му та 6-му місяцях відповідно у 44,4% і 33,3% випадків.

Така тривалість, безсумнівно, пов'язана із серйозними наслідками брахітерапії.

Що стосується клінічної відповіді на місцеве вагінальне лікування у пацієнток, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, спостерігалось незначне покращення симптоматики, яка спостерігалась вже на 3-му місяці. По суті, під час клінічного огляду на шостому місяці ми спостерігали зменшення ознак вагінальної атрофії, диспареунії та запалення у відповідно 9%, 5% та 4,3% пацієнток, які отримували ад'ювантну хіміотерапію (Табл. 5).

Висновки

Ад'ювантне променеве лікування та/або лікування хіміотерапією викликає на вагінальному рівні зміни, які можуть розпочинатися простою атрофією та досягати вагінального стенозу з можливим виникненням більш-менш серйозної облітерації піхви.

Більшість таких жінок відчують усі ознаки атрофії піхви, тобто сухість піхви, диспареунію, кровотечу, свербіж та інфекції.

Ці стани, якщо залишати їх без уваги, викликають у жінки серйозні проблеми, не тільки фізичні, а й психологічні, що також може негативно позначитися на стосунках з партнером.

У цьому контексті диспареунія стає важливою з симптоматичної точки зору, яка у цих жінок є дуже частим і психологічно обтяжливим симптомом, і яка створює порочне коло, оскільки статевий акт є неприємним, що робить його менш частим і, як наслідок, атрофія піхви та зниження еластичності стінок завжди стає все більш вираженим.

Ця втрата еластичності, що призводить до ретракції вагінальних стінок і склепінь, спричиняє потертості та поверхневі ураження слизової оболонки, яка, як наслідок, легко кровоточить не лише після статевого акту, але й під час гінекологічного огляду. Все це призводить у більшості жінок до стану тривоги.

Внаслідок променевої та хіміотерапії піхва часто втрачає здатність до спонтанної лубрикації, і тому цим жінкам часто потрібна місцева терапія загоюючими та змашувальними засобами, які мають на меті покращити трофіку вагінального епітелію та сприяти фізіологічній лубрикації, неодмінна умова для того, щоб гінекологічний огляд був достатнім для оцінки можливого рецидиву, а також для того, щоб сам статевий акт добре сприймався пацієнткою.

Для нас також є важливим ранній початок терапії, оскільки побічні ефекти можуть проявлятися передчасно. Серед іншого, використання вагінального супозиторія може мати механічну дію, яка помітно зменшує провисання стінок піхви, таким чином уникаючи утворення спайок, відповідальних за початок вагінальної облітерації та стенозу.

Також важливо підкреслити роль віку жінки. Оскільки, навіть якщо наслідки більш серйозні у жінок старшого віку, на нашу думку, важливо лікувати жінок дітородного віку передчасно, щоб зменшити наслідки ранньої менопаузи.

На завершення ми спостерігали, що променева терапія та хіміотерапія на вагінальному рівні викликають типові симптоми менопаузи, тобто атрофію, зниження еластичності піхви та зменшення лубрикації.

Таким чином, за результатами нашої статистики випадків, на нашу думку, доцільно використовувати місцеву терапію вагінальними супозиторіями на основі гіалуронової кислоти натрієва сіль 5 мг, оскільки вона сприяє чудовому загоєнню з регенерацією та проліферацією епітелію, зберігаючи при цьому хорошу трофіку, еластичність піхви та достатню лубрикацію.

Крім того, її поєднання з центеллою (60 мг), алое вера (60 мг) і календулою (60 мг) дозволило зменшити різні запальні симптоми, наприклад свербіж і печіння, які, як ми спостерігали, часто присутні в нашій вибірці обстежуваних пацієнток. Також наявність ефірної олії чайного дерева (2 мг) дозволила її бактерицидній здатності діяти проти бактерій і грибків, в той же час підтримуючи нормальну сапрофітну флору.

Бібліографія