

IL DOLORE GENITALE ONCOLOGICO: QUANDO, COME E PERCHÉ INTERVIENE IL GINECOLOGO ONCOLOGO

Stefano Uccella¹, Irene Porcari², Francesca Magni³, Alessandra Graziottin⁴

¹ Professore associato, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

² Medico in formazione specialistica, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

³ Medico in formazione specialistica, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

⁴ Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

Docente, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

L'International Association for the Study of Pain (IASP) definisce il dolore come "un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata a un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta in rapporto a tale danno". A partire dagli anni Novanta diverse organizzazioni, fra cui la American Pain Society e l'Institute of Medicine, hanno iniziato a porre l'attenzione sulla **gestione del dolore**, da considerarsi componente fondamentale nella cura del paziente oncologico (Baker, 2017).

Nel 65-70% dei casi il **dolore oncologico** è causato dalla malattia stessa e dalla sua progressione, a causa dell'invasione delle strutture muscolo-scheletriche, nervose e viscerali; nel 25-30% dei casi è dovuto ai trattamenti eseguiti, come interventi chirurgici, tossicità secondaria a radio- e chemioterapia o effetti della menopausa indotta. In una percentuale inferiore (meno del 10% dei casi), è causato indirettamente dalla malattia, come conseguenza di allettamento o di infezioni.

Dolore direttamente causato dal tumore

Prendiamo in considerazione i tumori ginecologici.

- Nel **tumore endometriale** il dolore compare tardivamente, quando la malattia sconfina il viscere uterino e coinvolge gli organi della pelvi e dell'addome. Raramente in fase iniziale si può avere un lieve dolore dovuto alla distensione dell'utero provocata dal proliferare del tumore.

La terapia in questo tipo di tumore prevede la chirurgia nella maggior parte dei casi.

- Il **tumore ovarico** nella maggior parte dei casi viene diagnosticato tardivamente, quando la patologia è in stadio avanzato. I principali sintomi al momento della diagnosi comprendono gonfiore e dolore addominale, alterazioni dell'alvo, perdite ematiche vaginali e perdita di appetito (Brain et al, 2014). Il dolore addominale e pelvico è spesso legato alla presenza della massa e alla distensione dell'addome da parte del liquido ascitico. In uno studio, il 62% delle pazienti ha descritto una sindrome dolorosa che ha preceduto la diagnosi o la recidiva di malattia. Il dolore era riferito prevalentemente nella regione addomino-pelvica (80%) e nella maggior parte dei casi interferiva con la vita quotidiana (Portenoy et al, 1994).

Il trattamento prevede l'intervento chirurgico che deve essere eseguito in un centro di III livello da parte di un team di esperti. Nei casi di tumore in stadio

avanzato, si tratterà di un intervento lапаротомico con possibile resezione multiorgano che necessita di un'adeguata gestione del dolore postoperatorio.

- Il **tumore della cervice uterina** si associa spesso a un dolore più intenso e complesso rispetto a quello di altre neoplasie, soprattutto nel caso della malattia localmente avanzata (Krakauer et al, 2021 A). Per questo, un gruppo di esperti ha redatto l'EPPCCC (*essential package of palliative care for cervical cancer*), un insieme di interventi palliativi di base medici, sociali e di supporto per la gestione del dolore in donne con carcinoma cervicale avanzato (Krakauer et al, 2021 B). Tuttavia, le cure palliative di base sono spesso insufficienti in questa categoria di tumore, soprattutto nei casi in cui vi è interessamento nervoso con conseguente dolore neuropatico. Inoltre, la prossimità della cervice uterina all'intestino e alla vescica può determinare, in fase avanzata, l'insorgenza di ostruzione intestinale, vomito incoercibile, formazione di fistole retto-vaginali e vescico-vaginali ed idronefrosi. In questi casi, altre possibilità di gestione del dolore comprendono la radioterapia palliativa e le procedure che agiscono sul dolore neuropatico (compresi blocchi nervosi fino a procedure neuro-chirurgiche come la laminectomia) (Krakauer et al, 2021 C). Infine, donne con tumore cervicale recidivante o in stadio avanzato, possono beneficiare della chirurgia palliativa, soprattutto in caso di dolore legato a ostruzione ureterale, fistole o interessamento intestinale (Krakauer et al, 2021 C; Miner, 2005).

- I **tumori della vulva e della vagina** possono essere asintomatici nelle prime fasi. Donne affette da carcinoma invasivo presentano una tumefazione associata a prurito e dolore o bruciore.

Nella maggior parte dei casi, anche in questo tumore il ruolo della chirurgia è fondamentale per rimuovere il tessuto neoplastico e quindi la causa del dolore.

Dolore come conseguenza delle terapie in pazienti oncologiche

1) Dolore associato alla chemioterapia

Nelle donne affette da carcinoma ovarico avanzato, il regime chemioterapico standard con carboplatino e taxolo è la principale causa di neurotossicità e dolore neuropatico. La **neuropatia** indotta dalla chemioterapia si associa principalmente a sensazione di bruciore, crampi e dolore profondo. Circa il 60-85% delle donne con neoplasia ovarica riporta un **dolore chemioterapia-correlato** nel corso del trattamento, che si associa a ridotta qualità di vita (Goff, 2012).

2) Dolore associato alla radioterapia

La radioterapia è spesso utilizzata come terapia adiuvante o neoadiuvante in caso di neoplasia ginecologica. Le conseguenze a livello tissutale del trattamento radioterapico comprendono reazione infiammatoria, rilascio di radicali liberi con conseguente fibrosi, ischemia e atrofia vaginale. Diversi studi mettono in evidenza la possibile insorgenza di dispareunia in seguito a trattamento radioterapico in caso di neoplasia ginecologica (Jensen et al, 2003; Stinesen Kollberg et al, 2015). Nello studio di Stinesen Kollberg et al., il 67% delle donne radio-trattate ha riferito dispareunia, spesso associato a ridotta elasticità

vaginale (Stinesen Kollberg et al, 2015). A questo proposito, Cyr e collaboratori hanno dimostrato che un protocollo terapeutico di 12 settimane di terapia fisica multimodale (educazione della paziente, esercizi per la muscolatura del pavimento pelvico, esercizi manuali) è in grado di migliorare significativamente il *discomfort* di queste pazienti (Cyr et al, 2021). È stato inoltre suggerito che l'utilizzo di dilatatori vaginali durante e post trattamento radioterapico possa migliorare la sintomatologia (Bakker et al, 2014), tuttavia una review sistematica ha concluso che non ci sono evidenze del fatto che questa pratica possa ridurre in modo significativo il grado di stenosi vaginale conseguente al trattamento (Miles e Johnson, 2014).

3) Dolore associato alla carenza ormonale/menopausa indotta

Molte donne con neoplasie ginecologiche e mammarie vanno incontro a terapie che determinano una condizione di **menopausa iatrogena**.

Fra i disturbi più comunemente riferiti dalle donne in menopausa iatrogena vi sono secchezza vaginale, atrofia vaginale e vulvare con conseguente dolore, bruciore, impossibilità ai rapporti sessuali e sviluppo di cistiti. Essendo in queste donne controindicata la terapia ormonale, la **terapia laser vulvo-vaginale** tramite l'utilizzo del laser CO₂ frazionato rappresenta una valida opzione terapeutica. Questa tecnica è in grado di promuovere la rigenerazione tissutale attraverso la produzione di collagene e fibre elastiche (Levy e Lowenstein, 2016) e di migliorare significativamente i sintomi della sindrome urogenitale in questa categoria di pazienti (Angioli Ret al, 2020; Becorpi et al, 2018; Pieralli et al, 2016).

Per la cura dell'atrofia genitale, esistono inoltre alternative farmacologiche di trattamento (mediante creme e prodotti a utilizzo locale); sono poi in fase di studio dispositivi che permettono l'ossigeno-terapia e l'ozono-terapia a livello vulvare e vaginale.

Conclusioni

Il dolore genitale oncologico è un'entità complessa e che può determinarsi per azione diretta della malattia, come conseguenza delle terapie attuate o come conseguenza delle limitazioni che la malattia stessa impone. Il ginecologo che si occupa di queste pazienti deve essere in grado, nell'ambito di una *équipe multidisciplinare*, di fornire risposte alle pazienti sia mediante la chirurgia (alla prima diagnosi o in caso di recidiva), sia attraverso la conoscenza di tutte le possibili alternative terapeutiche, al fine di risolvere o per lo meno alleviare la sofferenza di queste pazienti.

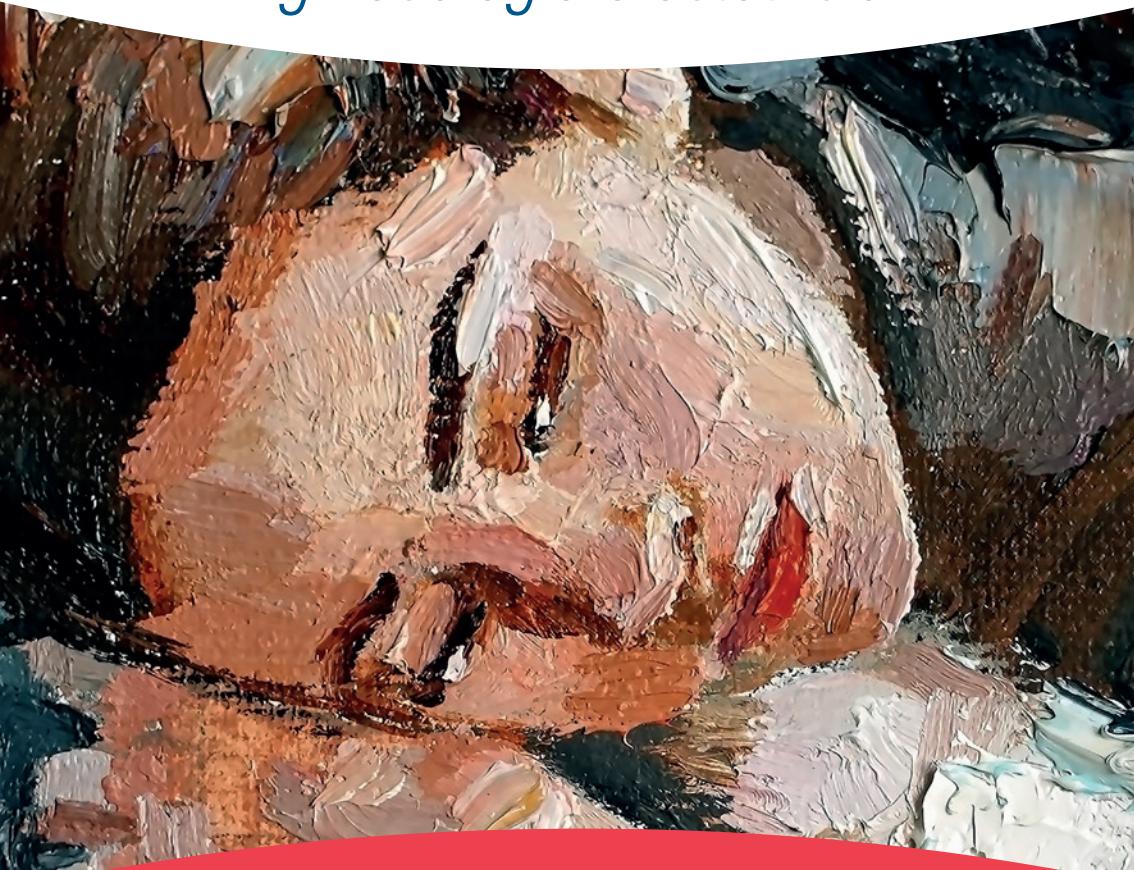
Bibliografia

- Angioli R, Stefano S, Filippini M, Pieralli A, Montera R, Plotti F, Gatti A, Bartolone M, Luvero D. Effectiveness of CO₂ laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: a multicentric study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 May;30(5):590-595. doi: 10.1136/ijgc-2019-001028. Epub 2020 Mar 27
- Baker DW. History of the Joint Commission's Pain Standards: lessons for today's prescription opioid epidemic. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1117-1118. doi: 10.1001/jama.2017.0935
- Bakker RM, ter Kuile MM, Vermeer WM, Nout RA, Mens JWM, van Doorn LC, de Kroon CD, Hompus WCP, Braat C, Creutzberg CL. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi Method. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Oct;24(8):1499-506. doi: 10.1097/IGC.0000000000000253
- Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, Tredici Z, Guaschino S, Petraglia F, Pieralli P, Sisti G, De Seta F, Comar M. Fractional CO₂

- laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci.* 2018 Jul;33(5):1047-54. doi: 10.1007/s10103-018-2471-3. Epub 2018 Mar 1
- Brain KE, Smits S, Simon AE, Forbes LJ, Roberts C, Robbé IJ, Steward J, White C, Neal RD, Hanson J, ICBP Module 2 Working Group. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated delayed presentation in a population sample. *BMC Cancer.* 2014 Mar 10;14:171. doi: 10.1186/1471-2407-14-171
 - Cyr MP, Dumoulin C, Bessette P, Pina A, Gotlieb WH, Lapointe-Milot K, Mayrand MH, Morin M. A prospective single-arm study evaluating the effects of a multimodal physical therapy intervention on psychosexual outcomes in women with dyspareunia after gynecologic cancer. *J Sex Med.* 2021 May;18(5):946-954. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.02.014. Epub 2021 Apr 28
 - Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Mar;55(1):36-42. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182480523
 - Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):937-49. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00362-6
 - Krakauer EL, Kwete X, Kane K, Afshan G, Bazzett-Matabele L, Ruthnie Bien-Aimé DD, et al. Cervical cancer-associated suffering: estimating the palliative care needs of a highly vulnerable population. *JCO Glob Oncol.* 2021 Jun;7:862-872. doi: 10.1200/GO.21.00025 [A]
 - Krakauer EL, Kane K, Kwete X, Afshan G, Bazzett-Matabele L, Ruthnie Bien-Aimé DD, et al. Essential package of palliative care for women with cervical cancer: responding to the suffering of a highly vulnerable population. *JCO Glob Oncol.* 2021 Jun;7:873-885. doi: 10.1200/GO.21.00026 [B]
 - Krakauer EL, Kane K, Kwete X, Afshan G, Bazzett-Matabele L, Ruthnie Bien-Aimé DD, et al. Augmented package of palliative care for women with cervical cancer: responding to refractory suffering. *JCO Glob Oncol.* 2021 Jun;7:886-895. doi: 10.1200/GO.21.00027 [C]
 - Levy G, Lowenstein L. Iatrogenic menopause vs spontaneous menopause. *J Sex Med.* 2016 Sep;13(9):1285-1288. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.06.006. Epub 2016 Jul 18
 - Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 8;2014(9):CD007291. doi: 10.1002/14651858.CD007291.pub3
 - Miner TJ. Palliative surgery for advanced cancer: lessons learned in patient selection and outcome assessment. *Am J Clin Oncol.* 2005 Aug;28(4):411-4. doi: 10.1097/01.coc.0000158489.82482.2b
 - Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, Tredici Z, Guaschino S. Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynacol Obstet.* 2016 Oct;294(4):841-6. doi: 10.1007/s00404-016-4118-6. Epub 2016 May 12
 - Portenoy RK, Kornblith AB, Wong G, Vlamis V, Lepore JM, Loseth DB, Hakes T, Foley KM, Hoskins WJ. Pain in ovarian cancer patients. Prevalence, characteristics, and associated symptoms. *Cancer.* 1994 Aug 1;74(3):907-15. doi: 10.1002/1097-0142(19940801)74:3<907::aid-cncr2820740318>3.0.co;2-#
 - Stinesen Kollberg K, Waldenström AC, Bergmark K, Dunberger G, Rossander A, Wilderäng U, Åvall-Lundqvist E, Steineck G. Reduced vaginal elasticity, reduced lubrication, and deep and superficial dyspareunia in irradiated gynecological cancer survivors. *Acta Oncol.* 2015 May;54(5):772-9. doi: 10.3109/0284186X.2014.1001036. Epub 2015 Mar 11

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBILITÀ

in ginecologia e ostetricia



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

P R O G R A M M A

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-11:00	Letture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte
	Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-09:25	Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break
11:15-13:40	Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura
	· PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbilità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022
	Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)
11:15-11:30	Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? Alessandra Graziottin (Milano)
11:30-11:45	Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? Angela Cuccarollo (Verona)
11:45-12:00	Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità Elisa Maseroli (Firenze)
12:00-12:15	Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità Silvia Baggio (Verona)
	· SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura
	Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)
12:15-12:30	Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente Metella Dei (Firenze)
12:30-12:45	Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta Annamaria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	LARC ed endometriosi: ragioni della scelta Giovanni Grandi (Modena)
13:00-13:25	Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo Marcello Ceccaroni (Verona)
13:25-13:40	Discussione

13:40-14:30	Lunch
14:30-15:30	Sessione - Dolore pelvico e comorbilità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	Lettura - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Lettura - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
15:30-17:30	Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C.
16:30-16:45	Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
17:30-18:40	Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospermifene Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	Conclusioni e compilazione questionario ECM

I N D I C E

Prefazione	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 09
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	Pag. 10
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	Pag. 14
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	Pag. 18
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	Pag. 23
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	Pag. 28
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	Pag. 38
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	Pag. 49
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	Pag. 57
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	Pag. 68
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	Pag. 69
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	Pag. 75
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	Pag. 80
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	Pag. 85
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	Pag. 89
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	Pag. 95

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	Pag. 100
Depressione e dolore dopo il parto	Pag. 110
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	Pag. 115
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	Pag. 117
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	Pag. 120
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	Pag. 126
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	Pag. 131

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	Pag. 139
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	Pag. 148
Estetrol e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	Pag. 155
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	Pag. 161