

UTILIZZO DI LASER-CO2 NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME GENITO-URINARIA IN PAZIENTI ONCO-SURVIVORS E BRCA 1-2 MUTATE

La menopausa precoce, in pazienti oncologiche sottoposte a radio/chemioterapia o in pazienti sottoposte ad annessiectomia (ovariectomia + salpingectomia) profilattica per riduzione del rischio di cancro ovarico in caso di mutazione dei geni BRCA 1-2, rappresenta purtroppo un evento dirompente nella vita della donna, con conseguenze negative sia sul piano fisico che psicologico.

Tale evento si manifesta in special modo in pazienti oncologiche con pregressa diagnosi di tumori ormono-sensibili (tumore della mammella e dell'endometrio) per i quali oltre all'atto chirurgico si rende necessario il trattamento adiuvante con farmaci ormono-soppressivi; in pazienti con pregressi tumori del tratto genitale femminile (tumori della cervice uterina, tumori dell'ovaio) sottoposte a chemio-radio terapia sistemica/locale o a chirurgia radicale; in pazienti sottoposte a chemioterapia sistemica ad alte dosi, come nel caso di patologie oncoematologiche; infine in pazienti con mutazione dei geni oncosoppressori BRCA 1-2, le quali vengono sottoposte ad annessiectomia profilattica in giovane età per ridurre il rischio di carcinoma ovarico e della mammella. (1) (2)

In accordo con i dati più aggiornati AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), il carcinoma della mammella è la neoplasia maligna più frequente nel sesso femminile: si stima che complessivamente in Italia ci siano quasi 800.000 donne che hanno avuto nella loro vita diagnosi di carcinoma della mammella, pari a circa il 43% di donne che vivono con diagnosi di tumore, con 55.000 nuove diagnosi nell'anno 2020. (3)

Si stima che i tumori del tratto genitale femminile (endometrio, ovaio, cervice uterina, vulva e vagina) colpiscano, tutti insieme, 1.300.000 donne nel mondo, e 18.000 circa nel nostro Paese con 5200 nuovi casi di tumore all'ovaio, 8300 nuovi casi di tumore dell'endometrio e 2400 nuovi casi di tumore della cervice uterina in Italia (dati AIOM 2021). (4) (5) (6)

Per quanto riguarda la mutazione BRCA 1 e 2 sappiamo che sono geni oncosoppressori implicati nei processi di riparazione del DNA. Mutazioni a carico di questi geni sono responsabili della Sindrome del Carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio. Secondo i recenti dati scientifici circa lo 0,2% della popolazione italiana è portatrice di tali mutazioni. L'età d'insorgenza del tumore ovarico in queste pazienti è spesso inferiore ai 50 anni, al contrario dei tumori ovarici sporadici in cui l'età media d'insorgenza è più elevata. L'identificazione dei soggetti a rischio costituisce attualmente la strategia più efficace per la prevenzione di questa neoplasia, tuttavia, l'unica strategia in grado di ridurre drasticamente il rischio di sviluppare una neoplasia ovarica, tubarica o peritoneale è la chirurgia. Tale intervento di chirurgia profilattica si esegue a partire dai 35-40 anni in donne BRCA 1 mutate e dai 40-45 anni in donne BRCA 2 mutate, prima dell'insorgere della menopausa fisiologica, che costituisce il fattore più importante nel determinare la sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, questo intervento comporta la menopausa chirurgica, e di conseguenza tutti gli effetti collaterali associati al conseguente calo estrogenico. (7) (8)

Uno dei più comuni effetti direttamente collegati all'ipoestrogenismo riportato dalle pazienti ginecologiche oncologiche in menopausa iatrogena precoce o meno è l'atrofia vulvo-vaginale, sintomo che si inserisce all'interno di una più ampia sindrome che viene definita sindrome genito

urinaria della menopausa (GSM). Questa sindrome affligge circa il 50% delle donne in menopausa, ma è più frequente nelle pazienti giovani in trattamento con farmaci antiestrogenici e antineoplastici. La sindrome genito-urinaria è una complessa condizione cronico-progressiva di atrofia vulvo-vaginale e delle basse vie urinarie, causata dalla carenza post-menopausale di steroidi sessuali. Tale sindrome è stata identificata nel 2014 dalla *International Society for the Study of Women's Sexual Health* e dalla *North American Menopause Society*. GSM è una terminologia più adatta a definire la complessità della fenomenologia involutiva dei tessuti urogenitali, di cui la vulvo-vaginite atrofica (VVA) rappresenta la parte relativa ai disturbi genitali e della sfera sessuale. (9) (10) (11) I sintomi associati alla GSM sono spesso misconosciuti, e insorgono in seguito al declino della produzione di estrogeni da parte delle ovaie dovuto alla menopausa fisiologica o iatrogena. Si assiste a un progressivo assottigliamento dei tessuti epiteliali genitali: ciò rende la mucosa più sensibile ed esposta a traumatismi esterni. La perdita di glicogeno delle cellule della mucosa vulvo-vaginale, associata alla ridotta irrorazione sanguigna epiteliale inducono alterazioni morfologiche e funzionali che esitano in secchezza vaginale, aumento della flora antagonista patogena con maggiore suscettibilità alle infezioni, infiammazione e sensazione di bruciore, dispareunia, prurito e incontinenza urinaria. Tutto ciò può inoltre sfociare nella riduzione del desiderio sessuale e nel deficit orgasmico. (12)

Trattamento efficace per tale sindrome è certamente la terapia ormonale sostitutiva, ma molte pazienti onco-survivors e BRCA mutate (se con pregresso carcinoma mammario) non possono ricorrere a terapia ormonale sostitutiva a causa del rischio oncologico ad essa associato. La conseguenza è che queste donne soffrono di secchezza/atrofia vulvo-vaginale con difficoltà e discomfort nella vita sessuale e di relazione, a cui possono essere associate problematiche di incontinenza urinaria e di riduzione del tono del pavimento pelvico. (13) (14)

Le ripercussioni della carenza estrogenica sul tratto urogenitale nelle situazioni di menopausa iatrogena e oncologica possono determinare implicazioni significative in termini di qualità di vita in donne spesso giovani e sessualmente attive. (15) Compito del Ginecologo e del sistema sanitario è quindi di garantire a queste pazienti non solo un benessere oncologico, ma anche un mantenimento di una adeguata qualità di vita che tenga in considerazione la loro giovane età, il desiderio sessuale, la vita di coppia e il contesto socio-culturale della paziente. Per questi motivi un adeguato un inquadramento diagnostico e un trattamento efficace risulta fondamentale non solo per curare o quanto meno alleviare il sintomo clinico, ma anche per migliorare la qualità della vita e la funzionalità sessuale con dei chiari risvolti sul piano sociale e culturale.

Considerando i trattamenti ad oggi disponibili, alternativi alla terapia ormonale sostitutiva, un efficace, sicura e innovativa strategia terapeutica è rappresentata dall'utilizzo locale a livello vulvo-vaginale della laser terapia a CO2.

La laser terapia utilizza uno speciale sistema di laser a CO2 frazionato, realizzato appositamente per la mucosa vaginale. La sua azione è volta a prevenire e risolvere gli effetti del calo estrogenico sui tessuti vaginali, riattivando la produzione di nuovo collagene e ristabilendo le condizioni della mucosa vaginale caratteristiche dell'età fertile.

Il laser a CO2 agisce provocando delle microlesioni impercettibili, ma necessarie ad innescare un processo di neocollagenesi, riorganizzazione e riequilibrio dei componenti della mucosa vaginale

senza danneggiare i tessuti adiacenti. L'azione del laser riattiva e ristabilisce in modo del tutto sicuro e indolore la corretta funzionalità delle strutture coinvolte a livello urogenitale, migliorando inoltre anche i sintomi associati a disfunzioni urinarie, come l'incontinenza da stress. Si innesca un processo di rigenerazione tissutale che dura diverse settimane, nonostante la stimolazione sia immediata, con miglioramenti visibili già al primo trattamento. La stimolazione tramite laser della mucosa vaginale induce un rimodellamento del tessuto connettivo, con accumulo di glicogeno e conseguente ripristino della flora vaginale. (16) (17) (18) (19) (20)

Quando si ripristina la struttura pre-menopausale la mucosa vaginale beneficia delle funzionalità perse a causa dell'età o, come nel caso delle nostre pazienti target, a causa dell'ipoestrogenismo iatrogeno con conseguente recupero di idratazione, trofismo, tono e sensibilità. In aggiunta l'epitelio vaginale si ispessisce diventando più tonico e meno lasso. Tutto ciò ha inevitabili conseguenze positive sulla qualità di vita e di relazione di coppia della paziente. Tale trattamento non ha ruolo puramente estetico, ma assume valenza di trattamento terapeutico. La natura terapeutica è confermata dal fatto che tale trattamento permette di riequilibrare il PH vaginale con miglioramento dell'irrorazione sanguigna e dell'ispessimento dell'epitelio vaginale alleviando sintomi associati alla sindrome genito urinaria. (19) (20)

Uno studio recentissimo, pubblicato nel 2022 sul Journal of Clinical Medicine ha confermato l'efficacia a lungo termine della laser terapia CO2 frazionata in pazienti Breast Cancer Survivors, provando in queste pazienti che il trattamento ha migliorato la funzione sessuale senza comparsa di effetti avversi evidenti fino a due anni dal termine del trattamento, e suggerendo quindi un potenziale beneficio a lungo termine di tale terapia. (21)

Un recente studio multicentrico (Angioli et al.) ha incluso pazienti con storia di neoplasie ginecologiche e atrofia vulvo-vaginale sottoposte a trattamento laser CO2 (un totale di 165 donne con età media di 45 anni), dimostrando una differenza statisticamente significativa pre/post trattamento per quanto riguarda il miglioramento di sintomi come dispareunia, secchezza vulvare, bruciore e dolore vulvari. (22)

Un ulteriore studio randomizzato, ancora in corso, ha preso in considerazione donne affette da neoplasie ginecologiche che sperimentano dispareunia e/o secchezza vaginale. Nonostante tale studio sia ancora in fase di reclutamento, i risultati preliminari depongono per un miglioramento della vita sessuale di queste pazienti. (23)

Numerosi altri studi attestano l'efficacia della laser terapia CO2 frazionata nel trattamento dei sintomi associati alla sindrome genito urinaria, comparandone l'efficacia terapeutica con quella della terapia ormonale.

Recentemente, Monnalisa Touch DUOslide offre un'ulteriore e innovativa opzione terapeutica per il ripristino del trofismo della regione vulvo-vaginale e rappresenta una soluzione efficace in caso di sintomi come secchezza vaginale, vestibulodinia, dispareunia, prurito, lieve incontinenza urinaria e ipoestrogenismo.

Il sistema laser DEKA Monnalisa Touch DUOslide si avvale di una piattaforma a doppia lunghezza d'onda e Diodo a 1540 nm combinando una lunghezza ad azione ablativa e una ad azione termica. L'unione di due diverse lunghezze d'onda in un unico laser permette di potenziare sinergicamente gli effetti sul tessuto e di aumentare il profilo di sicurezza, grazie a un'energia ridotta e ottimizzata.

L'impulso emesso dal laser ha una massima potenza di 40 Watt, che viene frazionato in modo da svolgere un'azione delicata sulla mucosa vaginale.

Il riscaldamento del tessuto ottenuto in modo omogeneo, continuo e non coagulativo consente di raggiungere profondità tissutali maggiori rispetto ai laser a singola lunghezza d'onda, con migliore stimolazione delle zone termiche trattate. Il trattamento viene effettuato usando uno scanner che fornisce una stimolazione laser diretta sulla mucosa vaginale. (24) (25) (26) (27) (28)

Il nostro obiettivo è quello di avviare, all'interno dell'U.O.C. della Clinica Ginecologica e Ostetrica di Padova, un ambulatorio specificatamente dedicato alla laser terapia nel trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale e della sindrome genito-urinaria.

In particolare le pazienti target per il trattamento laser all'interno del nostro ambulatorio saranno rappresentate sia da donne sane portatrici delle mutazioni BRCA 1-2 che hanno eseguito chirurgia preventiva (annessiectomia bilaterale profilattica), sia da donne onco-survivors (pregresso carcinoma della mammella non metastatico in terapia ormono-soppressiva, pregresse patologie oncologiche ginecologiche radiotrattate o meno, e più in generale pazienti con pregressa patologia oncologica in menopausa precoce/iatrogena).

Il nostro ambulatorio sarà così strutturato:

Le pazienti potranno accedere all'ambulatorio dedicato alla laser terapia vulvo-vaginale con impegnativa del medico curante: la prestazione sarà quindi a carico del SSN, previo eventuale pagamento del ticket da parte della paziente (fatto salvo esenzioni).

È importante sottolineare che nella Regione Veneto, allo stato attuale, è possibile usufruire di tale trattamento solo in regime ambulatoriale privato e che non esiste nessun ambulatorio Ospedaliero in regime di convenzione con il Sistema Sanitario Regionale dedicato alla laser-terapia vulvo-vaginale nelle pazienti oncologiche.

Saranno proposte alle pazienti tre sedute di laser terapia della durata di 15 minuti ciascuna, da eseguirsi ogni 30 giorni.

Il trattamento è indolore, non prevede necessità di tempi di recupero, non richiede l'utilizzo di alcun tipo di anestesia e, stando all'attuale letteratura scientifica, non presenta significativi effetti collaterali purché le pazienti vengano adeguatamente selezionate e l'apparecchio venga correttamente utilizzato.

L'unico effetto avvertito dalla paziente durante il trattamento sarà una sensazione di calore dovuta alla sonda dello strumento introdotto in vagina.

Non sono presenti particolari controindicazioni assolute al trattamento laser-CO2, fatta eccezione per la presenza di un'infezione vaginale in atto. È per questo motivo che a tutte le pazienti, prima dell'inizio del trattamento, viene richiesta l'esecuzione di un tampone vaginale o in alternativa l'esecuzione di un ciclo di terapia profilattica locale mediante applicazione di ovuli vaginali della durata di 7-10 gg prima del trattamento.

La laser terapia CO2 frazionata, secondo le più recenti evidenze scientifiche disponibili, rappresenta quindi una valida, efficace e sicura opzione terapeutica per le pazienti affette da GSM con miglioramenti significativi sulla qualità di vita di queste ultime, che sembrano essere duraturi nel tempo e sovrapponibili dal punto di vista dell'efficacia terapeutica alla terapia ormonale, migliorando

però il profilo di sicurezza. L'ottimale profilo di sicurezza risulta particolarmente importante per il trattamento delle pazienti oncosurviventi e delle pazienti a rischio oncologico aumentato. (29) (30) (31) (32) (33)

Si può quindi affermare che le attuali evidenze scientifiche supportino la laser terapia-CO2 come una valida alternativa terapeutica o come trattamento di affiancamento nel miglioramento dei sintomi associati alla sindrome genito-urinaria della menopausa. Ciò assume un valore ancora maggiore per il target di pazienti oncologiche che prospettiamo di trattare nel nostro ambulatorio. Per tali giovani pazienti che, anche prima dei quarant'anni, sono state sottoposte a terapie ormono-soppressive, si prospetta un lungo periodo di tempo di deprivazione ormonale, i cui effetti negativi vanno controllati e limitati. Risulta quindi prioritario garantire loro la possibilità di migliorare significativamente la propria qualità di vita, intesa anche come vita di relazione, e alleviarne il più possibile i sintomi associati a una menopausa precoce iatrogena.

Dott.ssa E. Panizzolo, MD, MFS

Dott Marco Noventa, MD, PhD

Prof Carlo Saccardi, MD, PhD

Prof Roberto Tozzi (Direttore UOC Clinica Ginecologica e Ostetrica)

Bibliografia

1. *Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer.* . **M. Hickey, C. Saunders, A. Partridge, et al.** 2018, Ann Oncol. 19.
2. *Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer.* **J. Baumgart, K. Nilsson, A. S. Evers, et al.** 2013, Menopause.
3. *Linee Guida AIOM, Carcinoma della Mammella 2021.* **AIOM.** 2021.
4. *Linee Guida AIOM, Carcinoma dell'Ovaio.* **AIOM.** 2021.
5. *Cancer Statistics, 2021.* CA A Cancer J. Clin 2021;71(1), 7–33. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** 2021.
6. *I numeri del cancro in Italia, AIOM.* **AIOM.** 2021.
7. *Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening.* . **al, Paluch-Shimon S et.** s.l. : ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol., 2016.
8. *Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review.* **Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL.** s.l. : American Journal of surgery, 2016.
9. *Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women.* **I., Goldstein.** s.l. : J Womens Health, 2010.
10. *A review of the Genitourinary Syndrome of Menopause.* **Vilar PI, et al.** s.l. : SM J Gynecol Obstet, 2018.
11. *Genitourinary Syndrome of menopause.* . **A, Farrel.** s.l. : The Royal Australian College of General Practitioners, 2017.
12. *Attitudes and perceptions towards vulvar and vaginal atrophy in Italian post-menopausal women: Evidence from the European REVIVE survey.* **Nappi R, et al.** s.l. : Maturitas, 2016.
13. *Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy.* **Naumova I, et al.** s.l. : Int J Women Health, 2018.
14. *The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors.* . **MT., Knobf.** s.l. : Oncologist, 2006.
15. *The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause.* **Palacios S, et al.** s.l. : Climacteric, 2018.

16. *Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study.* **Pagano T, De Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, De Placido S, et al.** s.l. : Menopause, 2021.
17. *Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors.* . **Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al.** s.l. : Arch Gynecol Obstet, 2016.
18. *Fractional Co2 laser for vulvo-vaginal atrophy in gynecologic cancer patients: A valid therapeutic choice? A systematic review.* . **D'oria O, et al.** s.l. : European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2022.
19. *Safety evaluation of fractional CO2 laser treatment in post-menopausal women with vaginal atrophy: A prospective observational study.* **Di Donato V, D'Oria O, Scudo M, Prata G, Fischetti M, Lecce F, et al.** s.l. : Maturitas, 2020.
20. *Non-invasive treatment of vulvovaginal atrophy in menopause with CO2 laser.* . **D'oria O, Giannini A, Prata G, Scudo M, Logoteta A, Mondo A, et al.** s.l. : Minerva Obstet Gynecol, 2021.
21. *Long-Term Follow-Up of Fractional CO2 Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors.* **Allison M. Quick, Andrew Hundley, Cynthia Evans et al.** s.l. : Journal of Clinical Medicine, 2022.
22. *Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia?* **Angioli R, Luvero D, Armento G, Capriglione S, Plotti F, Scaletta G, et al.** s.l. : Crit Rev Oncol Hematol, 2018.
23. *Pilot study of fractional CO2 laser therapy for genitourinary syndrome of menopause in gynecologic cancer survivors.* . **Quick AM, Dockter T, Le-Rademacher J, Salani R, Hudson C, Hundley A, et al.** s.l. : Maturitas, 2021.
24. *The use of pulsed CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy.* . **al., Salvatore S. et.** s.l. : Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. , 2015.
25. *Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors.* . **al., Pieralli A. et.** s.l. : Archives of Gynecology and Obstetrics., 2016.
26. *The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women.* . **al., Athanasiou S. et.** s.l. : Climacteric, 2016.
27. *An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy.* . **al., Sokol E.R. et.** s.l. : Menopause, 2016.
28. *Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause.* . **al., Behnia-Willison F. et.** s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. , 2017.
29. *Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment.* **Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al.** s.l. : Lasers Med Sci, 2015.
30. *A 12- week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study.* . **Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al.** s.l. : Climacteric, 2014.
31. *Microablative Fractional CO2 Laser for Vulvovaginal Atrophy in Women With a History of Breast Cancer: A Pilot Study at 4-week Follow-up.* . **Salvatore S, Nappi RE, Casiraghi A, Ruffolo AF, Degliuomini R, Parma M, et al.** s.l. : Clin Breast Cancer, 2021.
32. *Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up.* **Veron L, Wehrer D, Annerose-Z ephir G, Suciu V, Delaloge S, Pistilli B, et al.** s.l. : Breast Cancer Res Treat, 2021.
33. *CO2 -laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions?* . **al., Athanasiou S. et.** s.l. : Maturitas, 2017.