

ONCO048

The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n.18/2024

ONCOHUB

TUMORI E INCONTINENZA: ASPETTI MEDICI E PSICOLOGICI

Amalia Forte, Ph.D.



TUMORI E INCONTINENZA: ASPETTI MEDICI E PSICOLOGICI

Amalia Forte, Ph.D.

L'incontinenza nei pazienti oncologici può essere un **problema complesso e multifattoriale**, derivante sia dalla malattia stessa che dai trattamenti antitumorali, come chirurgia, radioterapia o chemioterapia. Inoltre, può essere a breve o a lungo termine, a seconda delle cause.

Cause comuni dell'incontinenza nei pazienti oncologici possono includere:

- tumori della vescica, del cervello e del midollo spinale;
- la vicinanza anatomica del tumore alla vescica (ad esempio come nel caso del tumore al colon o alla prostata);
- alcuni tipi di chemioterapia, immunoterapia e terapia ormonale;
- radioterapia all'addome, intestino, bacino o organi riproduttivi, che provoca la cosiddetta cistite da radiazioni, con fibrosi e danno vascolare della vescica¹;
- intervento chirurgico mirato alla rimozione di prostata, cervice, utero, vagina o vescica;
- prolasso pelvico causato da indebolimento dei muscoli pelvici;
- altri problemi, come stitichezza, incontinenza fecale e ingrossamento della prostata².

L'incontinenza nei pazienti oncologici può essere inoltre **di diverso tipo**:

- Incontinenza da stress (*stress urinary incontinence, SUI*): la perdita di urina si verifica quando si esercitano attività che aumentano la pressione nell'addome, ovvero quando si tossisce, si ride, si starnutisce o si fa attività fisica.
- Incontinenza da urgenza o vescica iperattiva (*overactive bladder, OAB*): bisogno improvviso e impellente di urinare.

- Incontinenza mista: il/la paziente manifesta sintomi sia di incontinenza da stress che di incontinenza da urgenza.
- Incontinenza completa o totale: mancanza di controllo su quando urinare.
- Incontinenza da trabocco: perdita di urina quando la vescica è piena².

Un esempio paradigmatico è dato dal **carcinoma prostatico**, il secondo tipo di tumore più comune nei soggetti di sesso maschile a livello globale, con circa 1,1 milioni di uomini colpiti ogni anno. La prostatectomia radicale e la radioterapia sono opzioni di trattamento comparabili per il carcinoma prostatico localizzato, mentre le complicanze e le incidenze associate a questi trattamenti differiscono significativamente³. La SUI descritta in precedenza ha una causa prevalentemente iatrogena dopo la prostatectomia radicale.

Il meccanismo dell'incontinenza post-prostatectomia radicale rimane poco chiaro, tuttavia, sono state discusse diverse ipotesi. Oltre il danno diretto allo sfintere interno, altri fattori che possono compromettere la continenza sono i danni allo sfintere striato esterno o il suo accorciamento longitudinale, i danni alle strutture di supporto dell'uretra, le lesioni all'innervazione o anche l'ipoattività del muscolo detrusore.

L'incidenza dell'incontinenza post-prostatectomia radicale è diventata un problema urologico sempre più comune, con una prevalenza che va dal 2,5% al 90%. Oltre l'incontinenza da stress, la prostatectomia radicale può portare anche a OAB, con o senza incontinenza urinaria³. Il danno al complesso sfinterico uretrale, alle strutture circostanti o alla loro innervazione porta a tassi più elevati di incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale. Inoltre, alcuni fattori biologici e parametri, tra cui età

avanzata, indice di massa corporea elevato, sintomi urinari del tratto inferiore preesistenti, lesioni dell'unità motoria inferiore e cambiamenti funzionali della vescica, possono avere un impatto negativo sui tassi di continenza dopo prostatectomia radicale³. Per quanto riguarda le pazienti oncologiche, la rimozione chirurgica del tumore della cervice uterina è tra le possibili cause di SUI. Il **tumore della cervice uterina** è uno dei più comuni del sistema riproduttivo femminile.

Secondo le statistiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, più di 500.000 donne muoiono ogni anno a causa del tumore della cervice uterina, e l'incidenza di questo tipo di tumore rimane alta in tutto il mondo. Quasi la metà delle pazienti con tumore della cervice uterina in fase iniziale può essere trattata chirurgicamente. Tuttavia, alcune pazienti possono affrontare la SUI dopo il trattamento chirurgico, con un'incidenza media pari a circa il 34,1%, ma che può variare in funzione del tipo di intervento chirurgico, dello stadio della malattia e di differenze individuali⁴. L'incontinenza urinaria dopo una isterectomia radicale di tipo 3 eseguita in caso di carcinoma della cervice uterina in stadio iniziale è la conseguenza del danneggiamento delle fibre nervose del plesso pelvico. Di fatto, durante l'isterectomia radicale, i nervi pelvici e le strutture fasciali possono essere interrotti nel parametrio anteriore, posteriore e laterale, portando a vari gradi di disfunzione vescicale con un'incidenza di circa l'80% alla valutazione urodinamica a 12 mesi. Tuttavia, è noto che la modulazione intraoperatoria della radicalità (riducendo l'estensione della parametrectomia) è fattibile e sicura in casi selezionati di pazienti con tumore della cervice uterina e può ridurre l'incidenza di disfunzione vescicale al 9%⁵.

Le disfunzioni del sistema urinario possono essere un effetto collaterale comune anche del trattamento combinato (intervento chirurgico e terapia adiuvante) del **tumore ovarico e di quello endometriale**, con percentuali di incidenza riportate in letteratura che vanno dal 45% al 65%⁶.

Va comunque considerato che il trattamento standard del tumore ovarico ed endometriale non richiede una parametrectomia radicale, con la possibilità di preservare le strutture nervose

pelviche durante l'intervento⁵. L'incontinenza urinaria ha un notevole impatto sui pazienti, essendo accompagnata da stigma e da una **significativa riduzione della qualità della vita**. Quando un/una paziente affronta la SUI in seguito a una patologia oncologica, è molto importante fare attenzione al livello di resilienza sia dei pazienti che delle loro famiglie. Per resilienza in questo caso si intende la capacità di adattamento nei confronti di una situazione stressante, difficile e sfidante, che può provocare ansia e depressione nei pazienti, ed è importante il supporto e l'interazione tra i diversi membri della famiglia⁴. Le sfide che i pazienti e le loro famiglie possono dover affrontare a livello psicologico e sociale includono la sfera sociale, familiare, occupazionale, fisica e sessuale, con conseguente diminuzione della qualità della vita, isolamento sociale, attività sociali limitate, minore soddisfazione sessuale e sentimenti di vergogna e stress. Un **adeguato supporto non solo psicologico, ma anche sociale**, sono fondamentali sia per i pazienti con SUI che per le loro famiglie⁴.

Bisogna inoltre considerare la **possibilità di attuare diverse strategie per limitare o eliminare l'incontinenza nei pazienti oncologici**. Le principali includono:

- modifiche allo stile di vita, con riferimento all'alimentazione, all'idratazione e alla perdita di peso;
- attività fisica mirata, con riferimento ad esercizi per il rafforzamento del pavimento pelvico e il miglioramento del controllo della vescica (ad es. esercizi di Kegel) e al biofeedback, ovvero l'uso di dispositivi che aiutano a monitorare e migliorare la funzione muscolare del pavimento pelvico fornendo al/alla paziente un feedback uditivo o visivo riguardo alle contrazioni dei muscoli del pavimento pelvico⁷;
- terapie farmacologiche mirate al controllo delle contrazioni involontarie della vescica (ad es. con farmaci anti-muscarinici per la riduzione delle contrazioni involontarie della muscolatura vescicale, β 3-agonisti adrenergici per il rilassamento della muscolatura vescicale)^{8,9};

- interventi chirurgici (ad es. impianto di dispositivi come sling uretrali, sfinteri urinari artificiali)⁸, raccomandati in particolare laddove la SUI persiste oltre i 12 mesi dopo l'intervento di prostatectomia radicale⁷;
- terapie minimamente invasive (ad es. stimolazione del nervo sacrale per un miglior controllo della vescica oppure uso di cateteri intermittenti per svuotare la vescica in modo programmato);
- messa in atto di terapie comportamentali²;
- agenti di riempimento uretrale (ad es. collagene), applicati tramite iniezione endoscopica nella sottomucosa sovrastante o distale allo sfintere uretrale in modo circonferenziale in quattro punti, fino a chiusura dell'uretra. Tali agenti non rappresentano tuttavia un'opzione di trattamento duratura per l'incontinenza urinaria maschile dopo prostatectomia radicale⁷.

In riferimento alle terapie farmacologiche mirate al controllo dell'incontinenza, oltre le categorie di molecole citate in precedenza, dati interessanti si sono ottenuti anche con l'uso off-label della duloxetina, un farmaco antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI). Duloxetina è potenzialmente utile in particolare nei pazienti dove l'approccio chirurgico non è indicato. Una recente sperimentazione clinica condotta su 100 pazienti di sesso femminile con SUI e trattate con duloxetina o con placebo ha evidenziato una riduzione significativa della frequenza degli episodi di incontinenza nei soggetti trattati con duloxetina, accompagnata da un aumento significativo del punteggio medio relativo alla qualità della vita¹⁰. Tuttavia, sono emersi anche effetti collaterali derivanti dall'uso di questo farmaco, in particolare vertigini. La duloxetina è uno dei pochi farmaci che è stato studiato nel contesto della SUI post-prostatectomia. Il farmaco ha migliorato la SUI post-prosta-

tectomia in 47 su 94 uomini (50%) dopo un mese di prova. Tuttavia, solo 33 su 94 pazienti (35%) sono stati in grado di tollerare il farmaco a causa degli effetti collaterali.

Gli autori dello studio hanno pertanto concluso che la duloxetina può essere considerata un'opzione di trattamento per gli uomini con SUI post-prostatectomia da lieve a moderata¹¹.

Oltre le strategie fin qui descritte mirate a limitare l'incontinenza nei pazienti oncologici, sono attualmente in corso **studi sperimentali su modelli animali** per valutare l'utilità del potenziale rigenerativo delle cellule staminali in questo contesto. In particolare, sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio condotto su maiale che ha utilizzato cellule stromali derivanti dal tessuto adiposo (*adipose tissue-derived stromal cells, ADSC*) per migliorare il deficit del muscolo sfintere. I risultati dello studio hanno evidenziato un recupero significativo e completo della funzionalità dello sfintere uretrale a 5 settimane dall'iniezione delle cellule, aprendo prospettive interessanti per questo nuovo approccio terapeutico¹².

Infine, l'uso, quando possibile, della chirurgia robotica in laparoscopia per la resezione tumorale, essendo un approccio minimamente invasivo, può essere un valido strumento per limitare l'incidenza della successiva incontinenza urinaria¹³⁻¹⁵.

Conclusioni

L'incontinenza urinaria è una complicanza comune e debilitante nei pazienti oncologici, derivante sia dal tumore stesso che dai trattamenti antitumorali.

Comprendere le cause e i meccanismi di questa condizione è essenziale per sviluppare strategie di gestione efficaci e ridurre il disagio fisico e psicologico dei pazienti. Approcci di tipo comportamentale, chirurgico e farmacologico sono attualmente disponibili per limitare questo fenomeno e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Mota S, Ward EP, Bartolone SN, et al. Identification of Molecular Mechanisms in Radiation Cystitis: Insights from RNA Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 23; 25 (5): 2632. doi: 10.3390/ijms25052632.
2. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/stool-or-urine-changes/bladder-incontinence.html#:~:text=Bladder%20incontinence%20is%20a%20common,common%20than%20most%20people%20think>
3. Rahnama'i MS, Marcelissen T, Geavlete B, et al. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg.* 2021 Apr 9; 8: 647656. doi: 10.3389/fsurg.2021.647656.
4. Wang J, Lv N, Yang L, et al. Family Resilience and Its Influencing Factors in Patients with Stress Urinary Incontinence after Cervical Cancer Surgery: A Retrospective Study. *Arch Esp Urol.* 2024 May; 77 (4): 397-404. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20247704.54.
5. Plotti F, Angelo Zullo M, Sansone M, et al. Urinary incontinence after gynecologic cancer treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87 (7): 788; author reply 789. doi: 10.1080/00016340802220360.
6. Opławski M, Grabarek BO, Średnicka A, et al. The Impact of Surgical Treatment with Adjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer on Disorders in the Urinary System and Quality of Life in Women. *J Clin Med.* 2022 Feb 27; 11 (5): 1300. doi: 10.3390/jcm11051300.
7. Adamakis I, Vasileiou I, Constantinides CA. The treatment of iatrogenic male incontinence: latest results and future perspectives. *Rev Recent Clin Trials.* 2013 Mar; 8 (1): 36-41. doi: 10.2174/1574887111308010006.
8. Gacci M, De Nunzio C, Sakalis V, et al. Latest Evidence on Post-Prostatectomy Urinary Incontinence. *J Clin Med.* 2023 Feb 2; 12 (3): 1190. doi: 10.3390/jcm12031190.
9. Tabei SS, Baas W, Mahdy A. Pharmacotherapy in Stress Urinary Incontinence; A Literature Review. *Curr Urol Rep.* 2024 Jul; 25 (7): 141-148. doi: 10.1007/s11934-024-01205-9.
10. Lorzadeh N, Jahanshahi M. The effect of duloxetine on stress urinary incontinence. *Health Sci Rep.* 2024 May 9; 7 (5): e2091. doi: 10.1002/hsr2.2091.
11. Neff D, Guise A, Guralnick ML, et al. Duloxetine for the treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence. *Can Urol Assoc J.* 2013 May-Jun; 7 (5-6): E260-2. doi: 10.5489/cuaj.318.
12. Knoll J, Amend B, Harland N, et al. Cell Therapy by Mesenchymal Stromal Cells Versus Myoblasts in a Pig Model of Urinary Incontinence. *Tissue Eng Part A.* 2024 Jan; 30 (1-2): 14-30. doi: 10.1089/ten.TEA.2023.0103.
13. Yang X, Xu M, Guo C, Fu J. Research progress on surgical factors related to early urinary control after laparoscopic radical prostatectomy. *Am J Clin Exp Urol.* 2023 Oct 15; 11 (5): 361-366.
14. Wallin E, Falconer H, Carlson J, et al. Objective and Subjective Assessment of Bladder Function after Robot-assisted Laparoscopic Radical Hysterectomy for Early-stage Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 Sep; 29 (9): 1075-1082. doi: 10.1016/j.jmig.2022.05.018.
15. Panteleimonitis S, Ahmed J, Harper M, Parvaiz A. Critical analysis of the literature investigating urogenital function preservation following robotic rectal cancer surgery. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Nov 27; 8 (11): 744-754. doi: 10.4240/wjgs.v8.i11.744.