

La terapia estrogenica vaginale nelle pazienti oncologiche: suggerimenti pratici per migliorare l'accuratezza delle indagini e la qualità di vita delle pazienti

Lino Del Pup

ONCOLOGIA CHIRURGICA GINECOLOGICA, ISTITUTO NAZIONALE TUMORI AVIANO, PORDENONE

INTRODUZIONE

La carenza estrogenica causa modificazioni anatomiche funzionali del basso tratto genitale che possono rendere più difficili, fastidiose o meno accurate le indagini di screening e di diagnosi precoce del basso tratto genitale e quelle endocavitari. I sintomi legati all'atrofia vaginale si manifestano precocemente ed in modo più marcato nelle pazienti oncologiche e questo contribuisce a ridurne la qualità di vita, anche relazionale, generalmente già fortemente compromessa^{1,2,3}. Per questi motivi e per gli scarsi ed in genere trascurabili effetti sistemici la terapia estrogenica in campo oncologico ginecologico andrebbe maggiormente considerata per migliorare la diagnostica precoce in condizioni di atrofia e soprattutto per migliorare la qualità di vita delle pazienti.

TERAPIA ESTROGENICA TOPICA PER MIGLIORARE L'ACCURATEZZA DELLE INDAGINI DEL BASSO TRATTO GENITALE

In condizioni di ipoestrogenismo la vagina è più facilmente colonizzata da microorganismi di origine intestinale che possono ridurre l'adeguatezza delle colpocitologie (fig. 1). La terapia estrogenica aiuta a mantenere o ripristinare l'ecosistema vaginale ed, insieme alla terapia antimicrobica e all'allontanamento delle secrezioni vaginali, consente di migliorare l'accuratezza diagnostica citologica⁴. Le alterazioni cellulari, spesso distrofiche, sono di difficile valutazione e per questo la diagnosi di ASCUS è circa 2.3 volte più frequente dopo la menopausa⁵. In presenza di ASCUS il rilievo di positività all'HPV DNA è ridotto in menopausa rispetto a quanto accade in premenopausa: il 73% delle ASC-US oltre i quarant'anni sono HPV DNA negative⁶. La probabilità di acquisire infezioni genitali da HPV e la percentuale di clearance si riducono con l'età della donna, ma nel contempo aumenta il rischio di persistenza virale e di alterazioni citologiche di alto grado⁷. L'atrofia postmenopausale può rendere inaccurate o falsamente positive le diagnosi di HSIL per la presenza di alterazioni reattive, come l'iperromasia, l'alterazione della distribuzione della cromatina o l'ingrandimento nucleare⁸.

La terapia ormonale modifica il quadro colpocitologico⁹ e può aumentare la diagnosi delle anomalie citologiche^{10,11}. In menopausa il riscontro di cellule endometriali benigne nel Pap test è frequente e raramente correlato a patologia endometriale

neoplastica¹². Tuttavia in uno studio su 29144 donne asintomatiche in postmenopausa la probabilità di patologia endometriale premaligna in presenza di cellule endometriali benigne al Pap test è 40.2 volte maggiore (95% CI 9.4–172.2)¹³. Pertanto in queste donne, in base alla valutazione del rischio individuale endometriale ed agli eventuali sanguinamenti, possono essere necessarie ulteriori indagini come l'ecografia transvaginale e quindi eventuali ulteriori esami come la sonoisterografia o l'isteroscopia con biopsia^{14,15}.

A causa dell'atrofia menopausale la giunzione squamocollare tende a risalire nel canale cervicale, che spesso è stenotico e difficilmente visualizzabile^{16,17}. La colposcopia è quindi più spesso insoddisfacente in quanto non riesce a visualizzare l'intera zona di trasformazione fino alla giunzione squamocollare o a valutare il margine endocervicale profondo. La sensibilità della colposcopia è ridotta dalla maggiore difficoltà a fare adeguate biopsie mirate endocervicali¹⁸.

Lo studio ALTS¹⁹ ha dimostrato che l'invio alla colposcopia delle donne risultate positive all'HPV DNA, dopo il riscontro di ASCUS o LSIL al PAP è più specifico nelle donne più anziane dove è minore la prevalenza dell'HPV ed è anche economicamente più conveniente. Quindi proprio in postmenopausa l'uso dell'HPV DNA può permettere di selezionare

PAP test	Colposcopia
- Stenosi dell'orifizio uterino esterno	- Difficile o mancata evidenziazione della giunzione squamocollare
- Risalita della giunzione squamocollare	- Stenosi dell'orifizio uterino esterno
- Facili sanguinamenti alla citologia	- Scarsa e ritardata reazione all'acido acetico
- Ridotta cellularità	- Ridotta ed irregolare glicogenizzazione e positività al test di Schiller
- Flogosi da alterazioni dell'ecosistema vaginale	- Fragilità mucosa che può creare artefatti (petecchie, erosioni,...)
- Scarsa produzione di fluor vaginale	- Prolasso uterino e vaginale con relative alterazioni mucose microtraumatiche
- Alterazioni reattive e aspecifiche che rendono più difficile la valutazione citologica	- Riduzione-retrazione dei fornic vaginali
- Sovrastima delle alterazioni citologiche minori	- Lassità delle pareti vaginali che riducono il campo visibile

Tabella 1 - Effetti della carenza estrogenica che peggiorano l'attendibilità del PAP test e della colposcopia

maggiormente le donne che necessitano di una colposcopia. In questo modo di riduce l'ansia²⁰ e si selezionano meglio le pazienti.

L'atrofia vaginale è una condizione molto frequente ma le pazienti sono riluttanti a riferirne i sintomi al medico, per motivi di pudore o in quanto li ritengono sintomi minori non degni di essere discussi nel controllo oncologico. Pertanto è utile che sia il medico ad indagare attivamente²¹ e a obiettivamente i segni di atrofia.

L'uso delle terapie estrogeniche vaginali può risultare utile infatti principalmente nei seguenti casi:

- I. ASCUS al Pap test precedente di cui si desidera discriminare l'origine distrofica, flogistica o displastica;
- II. atrofia marcata che rende difficile o disagiata l'esecuzione del Pap test, della colposcopia o delle indagini endocervicali-endocavitari.

Gli estrogeni topici migliorano il quadro citologico vaginale aumentando il rapporto cellule superficiali - parabasali. L'effetto compare rapidamente entro 4 settimane e l'utilizzo a tal fine può protrarsi per 1-3 mesi, se è necessaria una modificazione più marcata. La terapia va sospesa circa una settimana prima dell'esecuzione del Pap test per evitare che la presenza del farmaco e degli eccipienti in vagina alteri il quadro colposcitologico. Vi sono diversi tipi di terapie estrogeniche vaginali che si possono utilizzare prima di eseguire il Pap test o la colposcopia nelle donne in menopausa. Nel position statement del 2007 della North American Menopause Society (NAMS)²² sono indicati i principi a cui ispirarsi nell'uso di tali terapie. I diversi estrogeni utilizzati come terapie estrogeniche sono ritenuti equivalenti se usati alle dosi indicate in scheda tecnica. La scelta si basa pertanto sulle preferenze delle pazienti o sull'esperienza del medico²³. Non è necessario utilizzare un progestinico quando si usano basse dosi di estrogeni topici. Il trattamento può essere anche proseguito finché permangono i sintomi da atrofia vaginale. In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo non vi sono stati segni di stimolazione endometriale in base ai risultati delle biopsie endometriali eseguite su 50 donne, sia all'inizio che al termine dello studio²⁴. All'atto della prescrizione è pertanto utile sottolineare alla paziente che le controindicazioni ed i rischi descritti sul foglietto illustrativo non hanno rilevanza per una terapia topica a breve termine, a fronte dei benefici elencati (tab. 2).

Vantaggi	Svantaggi
- Migliore accuratezza diagnostica	- Effetto sistemico e mammario (poco rilevante)
- Minore disagio per la paziente	- Costo della terapia (attualmente dispensata dal SSN)
- Minore probabilità di dover ripetere l'indagine	
- Minori costi globali	
- Occasione per focalizzare l'attenzione e iniziare a trattare disturbi frequenti e trascurati (dispareunia, infezioni urinarie ricorrenti, bruciori vulvovaginali..)	

Tabella 2 - Vantaggi e limiti della terapia estrogenica prima del PAP test e della colposcopia in menopausa quando sono limitati da fenomeni atrofici

Ridurre l'ansia ed i disagi permette di migliorare la compliance ai controlli oncologici e quindi la loro efficacia²⁵.

Si elencano i suggerimenti terapeutici delle Società Scientifiche che hanno contemplato nelle loro Linee Guida l'uso di estrogeni topici prima del Pap test o della colposcopia in menopausa.

» Linee Guida sulla gestione della paziente con PAP test anormale della società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) 2006²⁶
"Nelle donne in post-menopausa con ASC-US, senza controindicazioni, può essere utile un controllo dopo trattamento estrogenico topico. In questi casi l'esame citologico va eseguito dopo una settimana dalla fine del trattamento."

» National Guideline Clearinghouse 2006²⁸
"Atrophy-associated benign changes in the cervical epithelium is the most common cause of squamous atypia in cytologic testing of postmenopausal patients. Therefore in the postmenopausal patient with ASCUS cytology and atrophy, it is reasonable to treat that condition, then retest (though no published studies address this situation directly). A few studies have demonstrated that 4 to 12 weeks of intravaginal estrogen therapy (conjugated equine estrogen [CEE] 0.5 to 1 gram twice a week or 25 micrograms of estradiol twice a week) are sufficient to reverse the atrophy. Repeat the cytology one week post treatment."

» Alberta Cervical Cancer Screening Program (ACCS-SP) guidelines 2007²⁹
"Women who are estrogen depleted may have atrophic cells on the Pap smear. These may falsely mimic intraepithelial abnormalities and may be reported as ASC-US. In this circumstance, repeating the Pap smear after a course of intravaginal estrogen is recommended (see Appendix 2 for recommended protocol). If the repeat Pap smear is normal (NILM), the woman can return to routine screening."

TERAPIA ESTROGENICA TOPICA PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DI VITA DELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE GINECOLOGICHE

L'atrofia vaginale nelle pazienti oncologiche insorge prima, è più marcata e ha un maggiore impatto sulla qualità di vita. Inoltre è più difficile da trattare in quanto le pazienti hanno spesso neoplasie ormonosensibili, tendono a non accettare nemmeno il minimo rischio teorico che il trattamento ormonale può avere e sono a maggiore rischio anche di seconde neoplasie per cui il rapporto rischio benefici dei farmaci va personalizzato ed attentamente valutato.

L'efficacia dei trattamenti estrogenici topici è ampiamente dimostrata³⁰, ma il punto critico è che è difficile valutare la sicurezza d'uso per la singola paziente oncologica. La letteratura su questo argomento è stata sistematicamente cercata e valutata usando la seguente strategia di ricerca in PubMed: "HORMONES"[Mesh] AND (INTRAVAGINAL OR local[TI] OR topicAL OR Administration, Intravaginal)

AND "Neoplasms"[Mesh] AND (disease-free survival[mh] OR survivor*) AND female AND humans. Gli studi disponibili sono poco numerosi, la casistica limitata, il tempo di utilizzo ed il follow up troppo brevi, riguardano specifiche neoplasie o solo determinati estrogeni topici. Fattori economici, limiti dati dai comitati etici, e il timore di problemi medico legali in un campo così rischioso, difficilmente permetteranno di avere a breve dei risultati provenienti da studi prospettici randomizzati adeguatamente ampi. Pertanto molte delle indicazioni pratiche che verranno fornite provengono dall'esperienza specifica maturata nell'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico della SOC di Oncologia Chirurgica Ginecologica dell'Istituto Nazionale Tumori di Aviano, PN.

Innanzitutto è utile raccomandare alle pazienti di tentare di mantenere il più a lungo possibile l'attività sessuale, almeno quando vi sono le condizioni e la situazione comunicativa adeguate per discuterne³¹. Nella maggior parte dei casi i rapporti vengono interrotti soltanto per il timore di conseguenze negative o di provare dolore e in genere le pazienti si sentono imbarazzate a discuterne con il ginecologo o l'oncologo. Quindi parlarne direttamente informa, rassicura, apre il canale comunicativo e permette di affrontare e risolvere eventuali problematiche di dispareunia legata all'atrofia. L'attività sessuale favorisce il mantenimento di un'adeguata distensione ed elasticizzazione dei tessuti, il miglioramento della vascolarizzazione e della funzione muscolare genitale e pelvica. Questo ed i consigli riguardanti lo stile di vita è preferibile darli prima di quelli farmacologici in quanto sono meglio accettati, mettono maggiore sintonia tra paziente e medico e migliorano la compliance alle successive prescrizioni fornite³².

Il secondo consiglio riguarda l'uso dei lubrificanti vaginali. In genere le pazienti li hanno già provati, ma con ridotta efficacia per la breve durata d'azione. Specifici prodotti che rimpiazzare perfettamente il fluor fisiologico e hanno speciali capacità bioadesive permettono di superare questi limiti come è stato dimostrato nella popolazione di donne non oncologiche^{33,34} e anche da studi fatti nell'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico, nelle pazienti oncologiche^{35,36}.

Il terzo consiglio è di informare sui benefici della terapia estrogenica topica^{37,38}, non trascurando di discutere apertamente dei possibili rischi e dei limiti alle conoscenze sulla loro reale entità in campo oncologico^{39,40}. Glissare su questi temi è peggio che affrontarli direttamente informando e tentando di correggere eventuali conoscenze distorte o allarmistiche.

Si stima che il rischio oncologico mammario aumenti del 29% [OR 1.29 (95% CI 1.15-1.44; $p < 0.001$)] per ogni raddoppiamento delle concentrazioni ematiche di estradiolo (E2).⁴¹ L'aumento relativo sembra più importante del valore assoluto. Labrie nel 2009⁴² ha riportato in 20 donne un incremento dei livelli ematici di estradiolo di 5.4 volte dopo l'applicazione vaginale di 1 g (0.625 mg) CEE (conjugated equine estrogens) o di estradiolo cp vaginali alla dose 25 mcg. L'aumento dell'estrone è stato di 5 volte con CEE ed 1.5 volte con l'E2. Questi dati ci hanno indotto a studiare se vi fossero effetti sistemici anche con il promestriene che viene usato preferenzialmente quando è necessario evitare effetti ormonali sistemici. Questa molecola ha dimostrato infatti di non stimolare l'endometrio e di non modificare i livelli circolanti di gonadotropine o estradiolo^{43,44,45}.

Abbiamo finora studiato 15 pazienti oncologiche che si erano rivolte presso l'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico dell'istituto nazionale tumori, CRO di Aviano lamentando secchezza vaginale o dispareunia. Il promestriene è stato usato quotidianamente per via vaginale alla dose di 10 mg / die. Gli effetti sono stati valutati prima e dopo il trattamento usando scale analogiche, il colposcopio e la metodica di dosaggio dell'estrone solfato (E1S) molto sensibile e precisa detta liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). L'E1S è stato scelto come indicatore del pool estrogenico circolante. La lubrificazione vaginale è aumentata da 3 (2-4) a 5.6 (4-8) differenza risultata significativa ($p=0.008$). La dispareunia si è ridotta da 6.4 (6-8) a 3.6 (2-5) ($p=0.007$). Il pH vaginale medio all'inizio dello studio era 5.52 (4.8-6.2) sceso dopo un mese a 4.48 (4.2-5.4) ($p=0.043$). Il livelli di E1S non sono invece cambiati ($p=0.5$). Quindi il promestriene sembra essere benefico a livello vaginale, ma senza rischi di stimolazione sistemica.

Il trattamento con promestriene ha anche ridotto le ASCUS legate a ipotrofia, anche se il numero limitato impedisce una adeguata analisi statistica. Altri Autori⁴⁶ hanno rilevato un miglioramento significativo della diagnostica del basso tratto genitale utilizzando il promestriene.

L'assorbimento vaginale degli estrogeni è maggiore all'inizio del trattamento quando la mucosa è sottile e poi si riduce quando la mucosa si ispessisce. Quindi è rassicurante che non vi siano effetti sistemici rilevabili nemmeno nel primo mese nel nostro studio. Se si desidera ridurre ulteriormente il potenziale assorbimento si può iniziare a dosi dimezzate per le prime due settimane⁴⁷. Iniziare con basse dosi, dopo aver informato la donna che il beneficio sarà rilevabile nel medio lungo termine è preferibile anche perché non si rilevano relazioni tra i livelli sistemici ed i benefici vaginali⁴⁸.

SINTESI E CONSIGLI PRATICI

Le pazienti oncologiche avrebbero più spesso, precocemente e per periodi più protratti bisogno di utilizzare estrogeni per via vaginale, rispetto alle coetanee non affette da neoplasie. I benefici di tali trattamenti sono infatti ampiamente documentati e di seguito vengono riportati alcuni consigli pratici tratti dall'esperienza e dalla letteratura. (49-55) Il limite all'uso di estrogeni topici è il timore che la pur minima quota assorbita possa stimolare la crescita di foci neoplastici ormonosensibili occulti. Il promestriene ha dimostrato di agire solo a livello dell'epitelio vaginale, tuttavia il rapporto tra i benefici e i potenziali rischi vanno valutati per ciascuna paziente e con lei discussi in modo da coinvolgerla nella scelta terapeutica.

CONSIGLI PER L'UTILIZZO DEGLI ESTROGENI TOPICI NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE

- I. Ricordare che le pazienti oncologiche hanno mediamente più necessità di trattare l'atrofia genitale in quanto questa insorge in genere precocemente, in modo più brusco, è più marcata e più duratura.
- II. Nel contempo però spesso gli estrogeni sono controindicati o per la particolare situazione emotiva vengono rifiutati anche da pazienti oncologiche che non hanno controindicazioni specifiche.

- III. Per valutare se prendere in considerazione la terapia, considerato che le pazienti sono riluttanti ad esporre direttamente i sintomi atrofici vaginali e sessuali, è consigliabile indagare direttamente ed attivamente da parte del medico: in questo modo emerge un disagio sommerso legato ai problemi atrofici vaginali.
- IV. Va sempre comunque consigliato, nei modi e nei momenti comunicativi opportuni, di proseguire il più a lungo possibile l'attività sessuale perchè questo aiuta a mantenere pervia, elastica e meglio vascolarizzata la vagina, anche in assenza di estrogeni.
- V. Gli esercizi perineali aiutano ulteriormente a migliorare la vascolarizzazione locale e permettono di comandare meglio volontariamente questi muscoli e di tenerli più rilassati durante il coito evitando circoli viziosi contrattura- dispareunia- contrattura ulteriore.
- VI. Cercare di cogliere se vi sono anche problematiche psichiche o relazionali che possono contribuire ad alimentare il disagio attribuito all'atrofia genitale.
- VII. Dare consigli sullo stile di vita in accordo con il codice di prevenzione neoplastica (controllo del peso corporeo, almeno 5 porzioni di verdure o frutta al giorno, almeno mezzora al giorno per 5 giorni alla settimana, ...) riduce il rischio neoplastico controbilanciando l'eventuale minimo effetto sistemico degli estrogeni topici.
- VIII. Indagare sull'abitudine al fumo che peggiora anche i sintomi da atrofia genitale ed indurre a sopsenderlo.
- IX. Ricercare e trattare eventuali cause o concause allergiche, irritative o flogistiche dei disturbi vaginali e sessuali che la sola terapia endocrina non può eliminare.
- X. Consigliare l'uso di lubrificanti preferendo quelli con maggiore durata di effetto e preferibilmente che si sono dimostrati efficaci per le specifiche esigenze delle pazienti oncologiche: a volte è necessario provarne diversi prima di trovare quello più adatto.
- XI. Se le precedenti misure sono state affrontate e non sono sufficienti proporre l'uso degli estrogeni topici ed informare dei benefici e dei possibili rischi.
- XII. Non usare mai estrogeni topici nelle donne che utilizzano inibitori dell'aromatasi.
- XIII. Discutere della terapia, oltre che con la paziente, anche con l'oncologo di riferimento e con il medico di medicina generale, coinvolgendoli o almeno contattandoli, coinvolgendoli o scrivendo loro in modo che non favoriscano l'interruzione precoce del trattamento.
- XIV. Cercare di inserire le pazienti oncologiche in trattamento estrogenico in studi in modo da poter raccogliere dati che aiutino la comunità medico-scientifica ad utilizzare in modo più sicuro tale terapia.
- XV. Il promestriene sembra essere un'ottima prima scelta in campo oncologico in quanto l'esperienza clinica accumulata negli anni e gli studi specifici indicano che agisce solo sull'epitelio vaginale.
- XVI. Iniziare con dosaggi bassissimi ed aumentarli gradualmente in modo da rendere sin dall'inizio irrilevante la quota assorbita ed informando che i benefici si percepiscono dopo lunghi periodi di assunzione.
- XVII. Seguire le pazienti nel tempo, motivarle e rassicurarle per garantire una migliore compliance al trattamento.
- XVIII. Essere pronti a cogliere eventuali effetti collaterali o sintomi e segni di effetti avversi o rischi ed eventualmente modificare ed adattare il trattamento estrogenico topico.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Schover L. R. Premature Ovarian Failure and Its Consequences: Vasomotor Symptoms, Sexuality, and Fertility *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(5): 753 – 758
2. Del Pup L. La preparazione al pap test ed alla colposcopia in menopausa. *MD Medicinæ Doctor* 2003; X (24): 42-43
3. Montanari GR. La patologia cervico-vaginale nella terza età. Aspetti colposcopici nella terza età. In: Chiantera A. Il benessere nella terza età. CIC Ed. Internazionali Roma 2002: 195-201
4. Kotaska A.J., Maticic J.P. Cervical cleaning improves Pap smear quality *CMAJ.* 2003; 169(7): 666-669
5. Flynn K. Diagnosis of ASCUS in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. *Diagn. Cytopathol* 2001 (24): 132
6. Johnston E. I., Mogani S. Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and postmenopausal women *Cancer Cytopathology* 2007; 111 (3): 160-165
7. Castle P.E., Schiffman M., Herrero R. et al. A Prospective Study of Age Trends in Cervical Human Papillomavirus Acquisition and Persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infectious Diseases* 2005;191:1808-1816
8. Saad R.S., Kanbour-Shakir A., Lu E. Cytomorphologic Analysis and Histological Correlation of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Postmenopausal Women *Diagn. Cytopathol.* 2006;34:467-471
9. Gupta S., Kumar N., Singhal N. et al. Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy *Diagn. Cytopathol.* 2006;34:676-681
10. Anderson G.L., Judd H.L., Kaunitz A.M. et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial *JAMA* 2003; 290: 1739-1748
11. Yasmeen S., Romano P., Pettinger M. et al. Incidence of Cervical Cytological Abnormalities With Aging in the Women's Health Initiative: A Randomized Controlled Trial *Obstet Gynecol* 2006 108: 410-419
12. Kapali M., Agaram N., Dabbs D. et al. Routine endometrial sampling of asymptomatic premenopausal women shedding

- normal endometrial cells in papanicolaou tests is not cost effective. *Cancer Cytopathology* 2007; 111 (1): 26-33
13. Siebers A.G., Verbeek L.M., Massuger L.F. et al. Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology *Int J Gynecological Cancer* 2006; 16(3):1069-1074
 14. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Initial management of abnormal cervical cytology (pap smear) and HPV testing. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Oct. 32 p
 15. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355
 16. Baldauff J.J. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynec Scand* 1997 (76): 468
 17. Guaschino S. Habitat vaginale in relazione alla carenza e alla sostituzione estrogenica. *Atti Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale* 2000, CIC ROMA, 2001
 18. Gage J.C., Hanson V.W., Abbey K. Et al. Number of Cervical Biopsies and Sensitivity of Colposcopy *Obstetrics & Gynecology* 2006;108:264-272
 19. Kulasingam S.L., Kim J.J., Lawrence W.F. et al. Effectiveness Analysis Based on the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) *Journal of the National Cancer Institute* 2006 98(2):92-100
 20. Galaal KA, Deane K, Sangal S, Lopes AD. Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006013. DOI:10.1002/14651858.CD006013.pub2
 21. Johnston S.L., Farrell S.A. S O G C clinical practice guideline The detection and management of vaginal atrophy *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(5):503-8
 22. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):355-69
 23. Suckling J., Lethaby A., Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women [Review] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 4 DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub2
 24. Foidart J.M. et al. Double blind placebo controlled evaluation of the efficacy of a sustained release vaginal formulation of estriol in alleviating urogenital and systemic menopausal complaints. *Maturitas* 1991; 13: 99-107
 25. Cullen J. Schwartz M.D., Lawrence W.F. et al. Short-Term Impact of Cancer Prevention and Screening Activities on Quality of Life *J Clin Oncol* 2004 22: 943-952
 26. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale. Linee Guida. Gestione della paziente con pap test anormale. Edizione 2006. In: *La Colposcopia* Artioli Ed. Modena Dic. 2006; XXI(1)
 27. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355
 28. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Initial management of abnormal cervical cytology (pap smear) and HPV testing. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Oct. 32 p
 29. Alberta Cervical Cancer Screening Program (ACCSP) Screening for cervical cancer: revised 2007 Produced by ACCSP Colposcopy Quality Improvement Committee 2005.04.21
 30. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-727
 31. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colborn D. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. *J Am Med Assoc* 1983;249:2195-8
 32. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomised controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1054-64
 33. Paternoster M.D., Amoroso M.D., Di Oto A., Surico N. A vaginal fluor stimulant (mifflur, vaginal gel) for relief of symptoms and signs of vaginal dryness. *European Bulletin of Drug Research* 2008; 16: 1-4
 34. Amoroso E. et al. Non hormonal approach to relieve symptoms of postmenopausal vaginal hypotrophy. Clinical experience with Mifflur, the vaginal fluor simulant. *Eur. Bull. Dr. Res.* 2009;17:9-14.
 35. Del Pup L. How to treat vaginal atrophy and dyspareunia in oncological patients ? Abstract 13° World Congress on Human reproduction 2009.
 36. Del Pup L. Come trattare la secchezza vaginale senza usare terapie ormonali. *Rivista di Ginecologia Consultoriale*, 2010.
 37. Palacios S., Castelo-Branco C. Cancelo M.J., Vázquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy *Maturitas* 2005; 50(2): 98-104
 38. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review) 2006 *Oct 18;(4):CD001500*
 39. Ponzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sisoni P. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005; 41:2673-2681
 40. Trinkaus M., Chin S., Wolfman A., Simmons C, Clemons M. Should Urogenital Atrophy in Breast Cancer Survivors Be Tre-

- ated with Topical Estrogens? *The Oncologist* 2008;13:222–231
41. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606–616
 42. Labrie F, Cusan L, Gomez J.L., Côté I, Bérubé R, Bélanger P, Martel C., and Labrie C. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(1): 30–36
 43. Borrelli A.L., Casolaro A.M., Espósito G., Berlingieri D., *Attività biologica del promestriene sul tratto genitale della ratte castrata*, *Minerva Ginecol* 1990; 42(11): 467—472
 44. Belaish J., Thomas J.L., Becker, Lumbroso M. Esperienza francese ed europea con il promestriene. In: Bottiglioni F. *Il cimaterio femminile*. Torchio de Ricci 1988: 29–44
 45. Campana G., Di Francesco G. Menopausal syndrome: clinical experiences with promestriene. *Ann Ost Med Pren* 1976; 3: 1–9
 46. Piccoli R., Mandato V.D., Lavitola G., Acunzo G., Bifulco G., Tommaselli G.A., Attianese W., Nappi C. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: Implications for management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008;140: 269–274
 47. Pschera B., Hjerpe A., Carltröm K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol. Obstet. Invest* 1989; 27: 204–208
 48. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Julia MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005;52:S46–S52.
 49. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3090–3096
 50. Cardozo LD, Wise BG, Benness CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women—a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol* 2001;21:383–385.
 51. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179–187
 52. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health* 2002;11:857–877
 53. Shulman LP, Portman DJ, Lee WC, et al. A retrospective managed care claims data analysis of medication adherence to vaginal estrogen therapy: implications for clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17:569–578
 54. Cicinelli E. Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:391–405.
 55. Wolff J.P., Cachelou R., Guerité N., Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa, *Maturitas* 1982;4: 239—246