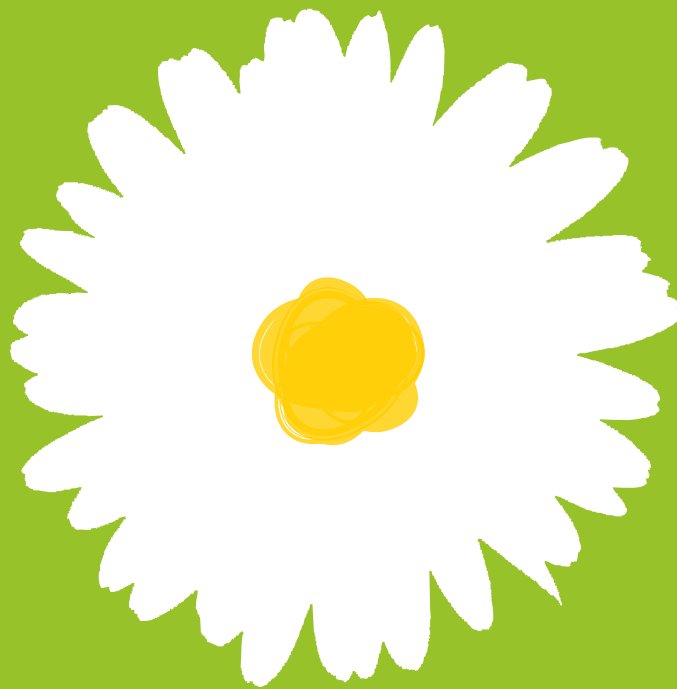




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2023

Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

Presidente AIGE

Prof. Alessandro D. Genazzani

Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Prof. Alessandro D. Genazzani

Co-Editor

Prof. Tommaso Simoncini

Editorial Board

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. LeIl

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2023 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della AIGE, diffuso gratuitamente tramite newsletter.

ISSN.2038-8489

Responsabile Scientifico

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: algen@unimo.it



INDICE

1

L'estradiolo nella contraccezione ormonale: i vantaggi

Rachele Pastorino, Angelo Cagnacci

6

La terapia integrata della sindrome genitourinaria della menopausa

Marco Gambacciani

13

L'approccio non ormonale per i sintomi climaterici

Elisabetta Robba, Noemi Andronico, Valentina Elisabetta Bounous, Nicoletta Biglia

21

Iperplasia ed atipie endometriali come causa di sanguinamento uterino anomalo durante la transizione menopausale

Andrea Giannini, Ilaria Catambrone, Marta Caretto, Paolo Mannella, Tommaso Simoncini

L'estradiolo nella contraccezione ormonale: i vantaggi

Rachele Pastorino, Angelo Cagnacci

CLINICA UNIVERSITARIA DI GINECOLOGIA ED OSTETRICIA,
IRCCS OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO, GENOVA,
DINOEMI, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

ABSTRACT

{ITA} L'estradiolo (E2) fa parte degli estrogeni prodotti naturalmente dall'organismo, insieme a Estrone (E1), Estriolo (E3) ed Estetrolo (E4). Il suo utilizzo nella contraccezione, rispetto agli estrogeni sintetici come etinil-estradiolo (EE), presenta numerosi vantaggi, tra cui il minore effetto di induzione enzimatica a livello epatico e di conseguenza un impatto minore sull'emostasi, sul metabolismo lipidico e glucidico. Inoltre E2 ha dimostrato di avere effetti neuroprotettivi, neurotrofici e antiapoptotici sui neuroni. I COCs con E2 hanno un'efficacia contraccettiva paragonabile a quelli con EE e l'associazione con progestinici potenti come il DNG e NOMAC permette di avere un buon profilo di sanguinamento.

{ENG} Estradiol (E2) is one of estrogens naturally produced by human body, with estrone, estriol and estetrol. The use of E2 in contraceptive formulations, instead of synthetic estrogens like EE, has shown many advantages: it has a minor effect on enzymatic induction in the liver and as a result a minor impact on hemostasis, lipid, and glucose metabolism. Moreover, E2 has shown neuroprotective, neurotrophic, and anti-apoptotic effects on neurons. COCs with E2 have a contraceptive efficacy like those with EE and the association with potent progestins like DNG and NOMAC guarantees a good bleeding profile.

INTRODUZIONE

I contraccettivi orali combinati (COCs) contengono un'associazione di un estrogeno e un progestinico e sono ampiamente utilizzati e ben accettati dalle donne. I primi contraccettivi utilizzati negli anni '50 erano a base di solo progestinico, che è la componente fondamentale per inibire l'ovulazione; studi successivi dimostrarono che la combinazione di una piccola concentrazione di estrogeno con il progestinico induceva sia l'inibizione dell'ovulazione sia il mantenimento di una regolare ciclicità mestruale. Inizialmente l'estrogeno utilizzato era il mestranolo, sostituito poi dall'etinil-estradiolo (EE), un estrogeno di sintesi predominante nei COCs per molti anni [1,2]. Successivamente si fece spazio l'utilizzo dell'estradiolo (E2), estrogeno prodotto dalle cellule della granulosa dell'ovaio, dal corpo luteo e dalla placenta, e in misura minore da fegato, surreni e ghiandole mammarie [3,4]. Gli estrogeni naturalmente prodotti dall'organismo umano sono rappresentati da estrone (E1), estradiolo (17-beta estradiolo o E2), estriolo (E3) ed estetrolo (E4), entrato a far parte recentemente delle formulazioni contraccettive.

L'estradiolo è il più potente estrogeno umano e presenta un gruppo idrossile in posizione 17 beta. Per l'assunzione orale l'estradiolo è utilizzato in due forme: estradiolo micronizzato (a più rapido assorbimento e maggiore biodisponibilità) ed estradiolo valerato (estradiolo esterificato con un acido valerianico in posizione C-17, che ne ritarda il metabolismo ad estrone). Dopo l'assunzione entrambe le forme vengono idrolizzate a estradiolo, che viene rapidamente assorbito, con una

biodisponibilità del 5%. E2 viene poi metabolizzato a estrone (un estrogeno debole con solo il 4% dell'attività estrogenica dell'E2) dall'enzima 17beta-idrossisteroide deidrogenasi (17 β HSD), e in estrone solfato ed estrone glucuronide (metaboliti inattivi). Nel circolo ematico il 37% dell'estradiolo è legato ad alta affinità alle SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), il 61 % è legato all'albumina e solo il 2% è libero. Le percentuali biologicamente attive (e quindi metabolizzate) sono quella le-

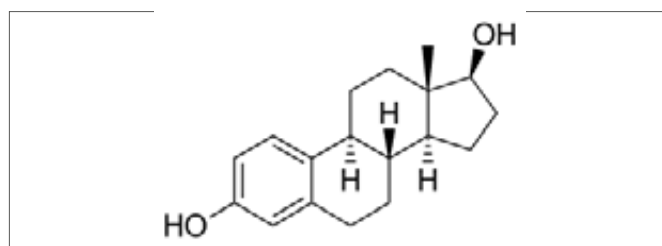


Fig. 1 - Formula dell'estradiolo (E2)

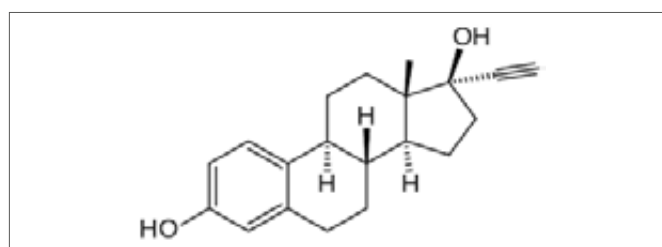


Fig. 2 - Formula dell'etinil-estradiolo (EE).

	EE	E2
Emivita plasmatica	36 +/- 13 h	90 minuti
Legame SHBG	----	37 %
Legame albumina	98,5 %	61 %
Biodisponibilità	38 - 48 %	5 %
Induzione SHBG	600	1
Induzione CBG	400	1
Induzione AT	350	1

Fig. 3: Confronto della farmacocinetica di EE ed E2.

gata all'albumina e quella libera. E2 ha un'emivita plasmatica di circa 90 minuti [1,5].

L'etinilestradiolo (EE) è un derivato dall'estradiolo caratterizzato dalla sostituzione di un atomo di idrogeno con un radicale etinile in posizione 17- alfa, che gli conferisce una maggiore resistenza alla degradazione intestinale ed epatica. Viene rapidamente assorbito a livello dell'intestino tenue con un picco plasmatico di circa 2 ore dopo l'assunzione orale.

Nel sangue si lega per il 98,5% all'albumina, mentre non ha affinità per SHBG. La sua biodisponibilità è del 38-48 %. La presenza del radicale etinile interferisce a livello epatico con i processi di idrossilazione e ossidazione dell'anello aromatico (nessun impatto della 17 β HSD), con un ricircolo entero-epatico prolungato e un'emivita di 36 ore (+/- 13 ore).

Gli estrogeni inducono sintesi di proteine epatiche come fattori della coagulazione e fibrinolitici, angiotensinogeno, SHBG, cortisol-binding globulin (CBG) e lipoproteine. A livello coagulativo inducono un aumento del fattore IX, fattore di von Willebrand, complesso trombina-antitrombina, D-dimero e una riduzione di fibrinogeno, antitrombina, proteine C ed S, t-PA (tissue plasminogen activator) e PAI (inibitore dell'attivatore del plasminogeno) [5-7].

Molti studi hanno dimostrato che anche un moderato aumento dei livelli plasmatici di protrombina, fattore VIII, fattore IX, fibrinogeno o la diminuzione di antitrombina, tissue factor inhibitor (TFPI), proteina S o proteina C interferiscono con il delicato equilibrio tra i sistemi di coagulazione e anticoagulazione e, di conseguenza, possono portare a sviluppo di TV (trombosi venosa).

È stato visto che i cambiamenti nei livelli di SHBG sono associati positivamente con l'aumento del rischio di TV ormono-indotta. Perciò, sebbene non direttamente correlati al sistema emostatico, i livelli plasmatici di SHBG sono stati proposti come un surrogato di marker per il rischio di TV nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali. [8]. L'intake orale di EE da solo porta a un significativo aumento dose-dipendente delle SHBG [9]. Cambiamenti nelle concentrazioni sieriche di SHBG sono correlate in maniera inversamente proporzionale ai cambiamenti nella resistenza alla APC (proteina C reattiva) [10]: tale resistenza, misurata con il metodo del potenziale endogeno della trombina, è associata con un aumento del rischio di trombosi venosa e può essere utilizzata per prevedere il rischio di TEV (tromboembolismo venoso) [11].

EMOSTASI E TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una condizione multifattoriale o multigenica, e la sua ricorrenza aumenta quando è

presente più di un fattore di rischio. I fattori di rischio includono fattori acquisiti (chirurgia maggiore, traumi, neoplasie, stroke, trombofilie acquisite, patologie autoimmuni, obesità, gravidanza, post-partum, contraccettivi ormonali e terapie ormonali sostitutive, immobilizzazione) e fattori congeniti (fattore V di Leiden, deficit di antitrombina, di proteina C e proteina S,..). I COCs appartengono al gruppo di fattori di rischio moderato per TEV [12]. I contraccettivi orali, a differenza delle terapie ormonali sostitutive post-menopausali, vengono utilizzati da donne giovani, per cui il rischio di base di trombosi venosa (tra le non utilizzatrici) è basso; il rischio nelle utilizzatrici, sebbene aumentato, rimane basso in termini assoluti [13]. Il tromboembolismo venoso è raro tra le giovani donne in età riproduttiva, con un'incidenza di 1-5 eventi /10000 donne/anno. I contraccettivi combinati estro-progestinici (CEPC), orali e non orali, aumentano il rischio di TEV, incluso il tromboembolismo venoso profondo e l'embolia polmonare. Il rischio è basso (5-12 eventi /10000 donne per anno di esposizione) [14] e per la maggior parte delle donne questi rischi sono talmente bassi da essere accettati, vengono considerati meno importanti rispetto ai benefici dei contraccettivi orali. Il rischio di trombosi venosa è maggiore durante il primo anno di utilizzo [13]. In ogni caso non c'è un aumento del rischio associato alla durata dell'utilizzo e il rischio ritorna pari a quello delle non utilizzatrici tre mesi dopo la sospensione [15].

Il rischio di conclamato tromboembolismo venoso sembra correlato primariamente alla componente estrogenica dei COCs e ristretto al periodo di utilizzo [16].

Per minimizzare il rischio cardio -vascolare in donne utilizzatrici di contraccettivi orali negli anni '70 è nato il concetto di utilizzare E2 nei contraccettivi combinati.

EE ha dimostrato di aumentare i livelli di proteine epatiche maggiormente rispetto a E2, in particolare le proteine coinvolte nell'emostasi: EE aumenta SHBG, CBG e angiotensinogeno rispettivamente 600, 500 e 350 volte di più rispetto ad E2. Questo è il risultato di un rebound dei livelli ematici di estrogeno, che ha un forte impatto sulle proteine epatiche. Questo ampio riassorbimento di EE è stato associato con un aumentato rischio di TEV [12, 17]. Inoltre è stato documentato che sia le alterazioni della cascata coagulativa sia il rischio di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare sono diminuiti in donne che utilizzano COC contenenti estrogeni naturali (E2, E2V, E4) [18].

E2 NEI COC

E2 viene utilizzato nei contraccettivi orali associato a nomegestrolo acetato (NOMAC) in regime monofasico 24+4 o come E2V associato al dienogest (DNG) in un regime quadrifasico 26+2. L'impatto sul metabolismo lipidico e sul sistema emostatico di queste preparazioni sembra essere minore rispetto a quello delle preparazioni con EE [19].

NOMEGESTROLO ACETATO (NOMAC)

NOMAC è un derivato del 19 norprogesterone. Lega con alta affinità i recettori del progesterone. Non ha effetti estrogenici, androgenici, mineralcorticoidi o glucocorticoidi e ha un moderato effetto antiandrogenico. Ha un'emivita prolungata rispetto ad altri progestinici, circa 46 ore. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 65 %. Circola nel plasma legato

all'albumina, mentre non si lega a SHBG. Ha un effetto neutro sui livelli ematici di glucosio e lipidi. Al dosaggio di 1.25 mg/die inibisce l'ovulazione ma permette la crescita follicolare. La dose minima necessaria ad inibire l'ovulazione e la follicologenesi è di 2.5 mg. [17,20].

DIENOGEST

Il Dienogest è un progestinico ibrido che combina le proprietà dei derivati del 19-nortestosterone e dei derivati del progesterone; deriva dal gruppo estrano con un radicale 17-cianometile. Ha un'elevata attività progestinica. La sua biodisponibilità orale è circa del 90% e le concentrazioni sieriche massime vengono raggiunte dopo circa 2 ore. Lega per il 90% l'albumina mentre non lega SHBG. L'emivita è di 6-12 ore. Non possiede attività glucocorticoide, mineralcorticoide e androgenica mentre ha attività antiandrogenica. Ha un potente effetto progestinico sull'endometrio e a lungo termine induce atrofia [20-22].

EFFETTI DEI COC CONTENENTI ESTRADIOLO EMOSTASI

I contraccettivi estro-progestinici combinati (CEPCs) con E2 sembrano ridurre significativamente il carico globale di VTE legato all'uso della contraccezione e possono essere utilizzati al posto di EE/LNG [14].

Uno studio randomizzato del 2011 ha osservato una differenza significativa tra E2/NOMAC e EE/LNG per gli effetti su diversi markers coagulativi e fibrinolitici dopo 3 mesi di trattamento. Con EE/LNG c'era un aumento di diversi markers procoagulativi (frammenti della protrombina 1+2, resistenza ad APC, fibrinogeno, fattore II e VIII) e del turnover della fibrina (D-dimero, plasminogeno), più una riduzione in alcuni markers anticoagulativi (antitrombina, TFPI) e PAI-1. I cambiamenti dei livelli di frammenti della protrombina 1+2, resistenza ad APC, fattore II, plasminogeno, antitrombina, proteina S libera e PAI-1 era significativamente minori con E2/NOMAC rispetto a EE/LNG. E2/NOMAC ha un effetto minimo sul turnover della trombina e riduce piuttosto che incrementare i livelli di D-dimero [11].

In un altro studio è stato osservato che EV/DNG ha un impatto sui parametri emostatici simile o inferiore rispetto ai COC monofasici contenenti EE/LNG dopo 3 cicli di trattamento. Questo è dimostrato da un incremento significativamente minore del D-dimero (37% E2/DNG, 88% EE/LNG) e da un aumento meno spiccato nei livelli di protrombina e fibrinogeno. Il ridotto impatto di E2/DNG sui parametri emostatici è probabilmente dovuto all'utilizzo di E2 rispetto a EE come estrogeno: E2 è molto meno potente rispetto all'EE [23]. Il tasso di incidenza di VTE, ATE (tromboembolismo arterioso) e gravi effetti cardio-vascolari è minore per EV/DNG rispetto ad altri COC ed a quelli contenenti LNG [24].

METABOLISMO LIPIDICO

È stato osservato, durante il trattamento con estrogeni sintetici, un aumento dei trigliceridi sierici, mentre non vi erano importanti cambiamenti con gli estrogeni naturali. Gli estrogeni naturali inoltre riducono i fosfolipidi e il colesterolo sierici in maniera significativa. Durante il trattamento con estrogeni sintetici si è visto inoltre un aumento importante delle β -lipoproteine, mentre con gli estrogeni naturali si osservava una riduzione non significativa di tali proteine. Quindi gli

estrogeni naturali inducono cambiamenti nei lipidi e lipoproteine sieriche meno significativi e più benigni rispetto agli estrogeni sintetici (etinilestradiolo) in merito a un possibile effetto collaterale trombotico [25].

L'introduzione dei contraccettivi basati su E2 ha ridotto di molto la potenza estrogenica dei COC, evitando effetti significativi sul metabolismo lipidico. Questo è stato dimostrato in un trial prospettico per E2/DNG comparato a EE/CMA (clormadinone acetato): E2V/DNG non impatta il metabolismo lipidico. HDL, LDL, colesterolo totale/HDL, LDL/HDL, Apo-A1, Apo-B e Apo-B/Apo-A1 rimanevano immutati dopo 3 cicli di trattamento. La non modificazione dei lipidi osservata durante la somministrazione di E2V associato a DNG può essere interpretata come la non capacità dell'estrogeno debole E2V di modificare il profilo lipoproteico. Similmente la combinazione E2/NOMAC non induce cambiamenti nel metabolismo lipidico [19].

METABOLISMO GLUCIDICO

E2 promuove l'omeostasi energetica, migliora la distribuzione del grasso corporeo, migliora l'insulino-resistenza (o aumenta la sensibilità all'insulina), migliora la funzione delle β -cellule pancreatiche e riduce l'infiammazione [26].

E2/NOMAC ha mostrato un impatto significativamente minore sul metabolismo glucidico rispetto a EE/LNG. EE/LNG è stato associato con un significativo aumento significativo della sensibilità all'insulina e maggiori livelli di glucosio rispetto a E2/NOMAC. I COC contenenti E2 non sembrano impattare negativamente il metabolismo glucidico e insulinico [19].

EFFETTI SUL SNC

Gli estrogeni sono degli efficaci neuroprotettori in vitro e in vivo [27]. Il meccanismo neuroprotettivo dell'estradiolo può essere diviso in due parti: locale, esercitato direttamente nel sistema nervoso, e periferico, esercitato in altri tessuti, come la regolazione sistemica del metabolismo e del sistema cardiovascolare. Gli effetti ormonali sul sistema cardiovascolare faciliterebbero la vascolarizzazione cerebrale e di conseguenza proteggerebbero i neuroni e la glia dall'ischemia [28].

Gli estrogeni si legano a ER (recettori per gli estrogeni), fattori di trascrizione ligando-attivati che sono espressi in organi estrogeno-sensibili e in specifiche aree target del sistema nervoso [28]. A livello cerebrale vengono espressi ER α e ER β , le due isoforme di ER [27]. Le regioni con maggior densità di ER sono il prosencefalo, l'area preottica, l'ipotalamo, l'amigdala (in particolare nelle aree di queste regioni che sono vitali per le funzioni riproduttive) e il sistema nervoso periferico, nei gangli delle radici dorsali [28]. ER β è altamente espresso nella corteccia e nell'ippocampo [27].

L'effetto protettivo degli estrogeni avrebbe luogo in parte attraverso pathway genomici che coinvolgono l'attivazione degli ER [27]. Il più potente attivatore del pathway genomico classico è il 17 β -estradiolo [27]. Potenziali geni target neuroprotettivi indotti dagli estrogeni includono fattori neurotrofici, come nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrofine 3 e 4 e insulin-like growth factor 1 (IGF-1), così come i loro recettori [27]. Ulteriori geni target implicati nella neuroprotezione estrogeno-mediata sono associati all'apoptosi; gli estrogeni salverebbero i neuroni attraverso

l'induzione di proteine antiapoptotiche come Bcl-2 e Bcl-x, down-regulation di proteine apoptotiche come BAX o induzione di inibitori contro le caspasi [27].

I pathway di segnalazione non genomici (o alternativi), che includono ER extranucleari o funzionano indipendentemente dal legame con ER, rispondono agli estrogeni ed elicitano la neuroprotezione [27].

Gli estrogeni hanno un effetto antiossidante ER-indipendente, dovuto principalmente alla capacità diretta di scavenging dei radicali liberi, ma sembrano coinvolti anche meccanismi indiretti, come l'up-regulation di enzimi antiossidanti e chelazione di ioni metallici redox-active [27].

Gli estrogeni mediano anche gli eventi infiammatori: sopprimono l'induzione del pathway della ciclossigenasi 2 mediata dall'interleuchina 1 β (IL-1 β) nei vasi cerebrali, prevengono la migrazione e l'attivazione della microglia nel SNC a seguito di stimoli infiammatori e il reclutamento di monociti periferici; questi effetti sono indotti dall'attivazione di ER α e riducono l'espressione di mediatori neuroinfiammatori [27]. Inoltre down-regolano la proliferazione degli astrociti dopo una lesione e l'accumulo di astrociti reattivi in aree cerebrali lesionate [28]. Recenti evidenze suggeriscono che l'estradiolo è non solo protettivo ma attiverebbe anche dei processi rigenerativi nel sistema nervoso: protegge i neuroni dall'ischemia cerebrale prima riducendo l'apoptosi e poi facilitando l'incorporazione di neuroni di nuova genesi dalla zona subventricolare alle regioni ischemiche [29]; inoltre induce l'espressione della proteina tau negli assoni e questo comporterebbe la stabilizzazione dei microtubuli e la promozione della crescita assonale [28].

ER α interagisce anche con recettori di membrana, come IGF1R (recettore per IGF1). L'estradiolo induce l'incorporazione di ER α in complessi macromolecolari in cui sono associati IGF1R e diverse componenti del signaling di IGF1R. Questa azione ormonale promuove la neuroprotezione, migliora l'omeostasi cerebrale e riduce la fosforilazione tau [29].

Inoltre l'estradiolo riduce, almeno in parte, la perdita di oligodendrociti e la demielinizzazione e facilita la rimielinizzazione. Questa azione sembra mediata dal controllo ormonale di cellule immunitarie periferiche e dall'azione diretta sugli oligodendrociti stessi [29].

L'estradiolo interagirebbe con siti di legame per gli estrogeni

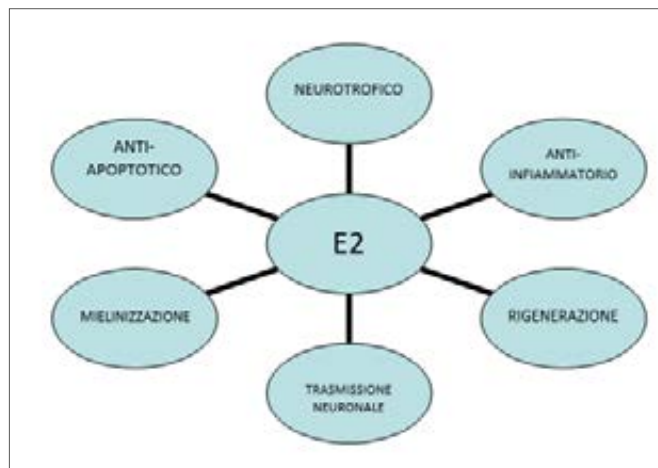


Fig. 3: Confronto della farmacocinetica di EE ed E2.

ni sulla membrana plasmatica e avrebbe diversi effetti rapidi sull'eccitabilità e sulla trasmissione neuronale [28].

CONCLUSIONI

L'utilizzo di E2 nei contraccettivi combinati presenta numerosi vantaggi rispetto all'utilizzo di estrogeni sintetici come EE: oltre ad essere una molecola naturale, ha un impatto significativamente minore sulla sintesi epatica di diverse proteine, in particolare fattori coinvolti nell'emostasi. I nuovi COCs contenenti estradiolo sembrano avere un minor rischio di TEV rispetto ai COCs contenenti EE [30]. Inoltre i COCs contenenti E2 hanno dimostrato un effetto neutro sul metabolismo lipidico, glucidico e sulla sensibilità all'insulina.

E2 ha proprietà neuroprotettive, dimostrando in vitro e in vivo attività neurotrofiche e anti-apoptotiche mediante attivazione genica ma anche attività antiinfiammatorie, antiossidanti e rigenerative. I COCs contenenti EE invece, nella maggior parte delle donne, non influenzano le funzioni neurologiche o psicologiche [31]. E2 e E2V, in combinazione con un progestinico, hanno dimostrato di fornire un'efficacia contraccettiva simile ai COCs con EE a basse dosi [31]. I contraccettivi a base di E2 spesso avevano un cattivo controllo del ciclo e un profilo di sanguinamento inaccettabile, ma questo problema è stato risolto con l'associazione di progestinici con un'elevata potenza a livello endometriale, come NOMAC e DNG [6,18].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Fruzzetti F & Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010;81:8-15.
2. Pincus G et al. Effectiveness of an oral contraceptive. *Science* 1959;30:81-3.
3. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017 Aug;22(4):245-246. doi: 10.1080/13625187.2017.1372571. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28902531.
4. Kumar A, Banerjee A, Singh D, Thakur G, Kasarpalkar N, Gavali S, Gadkar S, Madan T, Mahale SD, Balasinor NH, Sachdeva G. Estradiol: A Steroid with Multiple Facets. *Horm Metab Res*. 2018 May;50(5):359-374. doi: 10.1055/s-0044-100920. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29566418.]
5. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005 Aug;8 Suppl 1:3-63. doi: 10.1080/13697130500148875. PMID: 16112947.
6. Trémollières F. Contraception orale estro-progestative: quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol? [Oral combined contraception: is there any difference between ethinyl-estradiol and estradiol?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 Feb;40(2):109-15. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.10.009. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22244780.

7. Pérez-Campos EF. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs*. 2010 Apr 16;70(6):681-9. doi: 10.2165/11536320-000000000-00000. PMID: 20394455.
8. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2010 Jul;126(1):5-11. doi: 10.1016/j.thromres.2010.01.045. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20163835.
9. Morimont L, Haguet H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 9;12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187. PMID: 34956081; PMCID: PMC8697849.
10. Van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Sex hormone--binding globulin--a surrogate marker for the prothrombotic effects of combined oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Feb;190(2):332-7. doi: 10.1016/s0002-9378(03)00950-5. PMID: 14981370
11. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, Aiach M, Scarabin PY. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrel acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost*. 2011 Mar;105(3):560-7. doi: 10.1160/TH10-05-0327. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21225090.
12. Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C, Lello S, Lobo P, Nappi RE, Pintiaux A. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:329-43.
13. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1371-80. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x. PMID: 12871270
14. Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? *Open Access J Contracept*. 2018 Nov 8;9:75-79. doi: 10.2147/OAJC.S179673. PMID: 30519125; PMCID: PMC6239102.
15. Martínez F, AVECILLA A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Jun;12(2):97-106. doi: 10.1080/13625180701300194. PMID: 17559006
16. Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 2):1042-8. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80129-1. PMID: 2960241.
17. Christin-Maitre S, Laroche E, Bricaire L. A new contraceptive pill containing 17 β -estradiol and norgestrel acetate. *Womens Health (Lond)*. 2013 Jan;9(1):13-23. doi: 10.2217/whe.12.70. PMID: 23241152.
18. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Oct;10(10):1129-1144. doi: 10.1080/17512433.2017.1356718. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28712325.
19. Giovanni Grandi, Antonella Napolitano & Angelo Cagnacci (2016): Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, DOI: 10.1080/17425255.2016.1190832
20. Paoletti AM, Perseu M, Orrù M, Pilloni M et al L'estrogeno naturale nella contraccezione ormonale: rivoluzione o evoluzione? *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica*, Vol 7:47-52, 2013
21. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs*. 1998 Nov;56(5):825-33; discussion 834-5. doi: 10.2165/00003495-199856050-00007. PMID: 9829156.
22. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2004 Apr 15;47(4):277-83. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.01.001. PMID: 15063480.
23. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011;11(2):159-70. doi: 10.2165/11591200-000000000-00000. PMID: 21679006; PMCID: PMC3585947.
24. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016 Oct;94(4):328-39. doi: 10.1016/j.contraception.2016.06.010. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27343748.
25. Bostofte E, Hemmingsen L, Møller KJ, Serup J, Weber T. Serum lipids and lipoproteins during treatment with oral contraceptives containing natural and synthetic oestrogens. A controlled double-blind investigation. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978 Apr;87(4):855-64. doi: 10.1530/acta.0.0870855. PMID: 347855.
26. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013 Jun;34(3):309-38. doi: 10.1210/er.2012-1055. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23460719; PMCID: PMC3660717.
27. Prokai L, Simpkins JW. Structure-nongenomic neuroprotection relationship of estrogens and estrogen-derived compounds. *Pharmacol Ther*. 2007 Apr;114(1):1-12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.01.006. Epub 2007 Feb 2. PMID: 17336390; PMCID: PMC1905848.
28. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol*. 2001 Jan;63(1):29-60. doi: 10.1016/s0301-0082(00)00025-3. PMID: 11040417.
29. Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Dec;22(12):467-73. doi: 10.1016/j.tem.2011.08.002. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21889354.
30. Khialani D, Rosendaal F, Vlieg AVH. Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Nov;46(8):865-871. doi: 10.1055/s-0040-1715793. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017848.
31. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*. 2013 Jun;87(6):706-27. doi: 10.1016/j.contraception.2012.12.011. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23375353.

La terapia integrata della sindrome genitourinaria della menopausa

Marco Gambacciani

SEGRETARIO SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA,
UNITÀ MENOPAUSA E OSTEOPOROSI, CENTRO CLINICO SAN ROSSORE, ITALIA

ABSTRACT

{ITA} La sindrome genitourinaria della menopausa [Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM] è una condizione frequente, cronica e spesso inaggravante. La terapia si basa sulla somministrazione di preparazioni locali sia idratanti/ lubrificanti non ormonali, sia l'uso di preparazioni ormonali a basso dosaggio. Nell'ultimo decennio sono stati introdotti dispositivi basati sull'emissione di energia. Tra questi il laser Erbium-YAG, di seconda generazione, non ablativo, con tecnologia SMOOTH® [Vaginal Erbium Laser, VEL] presenta i migliori dati di efficacia e sicurezza. Il clinico può modulare l'approccio terapeutico in base alle caratteristiche, la sintomatologia e le preferenze della donna. L'associazione delle terapie mediche al laser VEL, con diversi protocolli terapeutici, si propone quale standard di trattamento integrato per la GSM.

{ENG} Genitourinary syndrome of Menopause [GSM] is a frequent, chronic, and often worsening condition. The therapy is based on the administration of local preparations both non-hormonal moisturizing / lubricants, and the use of low-dose hormonal preparations. In the last decade, devices based on energy emission have been introduced. Among these, the second generation, non-ablative Erbium-YAG laser with SMOOTH® technology [Vaginal Erbium Laser, VEL] presents the best efficacy and safety data. The clinician can modulate the therapeutic approach according to the characteristics, symptoms, and preferences of the woman. The association of medical therapies with the VEL, with different therapeutic protocols, is proposed as a standard, integrated treatment for GSM.

INTRODUZIONE

A metà degli anni 2010, dispositivi basati sull'emissione di energia [Energy Based Devices, EBD], che possono utilizzare ultrasuoni, radiofrequenza, laser CO2 frazionati, laser a diodi, e laser Erbium -YAG, sono comparsi sul mercato come potenziale trattamento per la sindrome genitourinaria della menopausa [Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM] [1,2]. La loro comparsa ha destato molta attenzione, curiosità ma ha anche sollevato critiche e apprensioni sulla loro reale efficacia e sicurezza.

La terapia basata sull'applicazione di energia fisica porta ad una elevazione della temperatura dei tessuti vaginali, determinando vasodilatazione, neovascolarizzazione, la formazione di elastina e la neo collagenesi tissutale. I meccanismi d'azione attraverso il quale le diverse energie raggiungono, o cercano di raggiungere questi obiettivi sono molto diversi, con margini di sicurezza, tollerabilità ed efficacia clinica non comparabili. E' quindi sbagliato esprimere giudizi, equiparando diversi EBD, che utilizzano energie diverse. In questo lavoro focalizziamo la nostra attenzione sull'uso clinico del laser, che rispetto agli altri EBD ha sicuramente la maggiore letteratura. In quest'ottica, cercheremo di chiarire alcuni aspetti tecnici e clinici degli EBD, e di come possono essere integrati oggi nel trattamento della GSM.

IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME GENITOURINARIA DELLA MENOPAUSA

La sindrome genitourinaria della menopausa [GSM] [2] comprende tutti i sintomi e i segni derivanti dalla carenza di estrogeni sul tratto genitourinario inferiore nelle donne in postmenopausa [2-4] [Tabella 1].

La GSM può compromettere seriamente la funzione sessuale e

La Sindrome Genitourinaria della Menopausa	
Condizione cronica, e spesso inaggravante, definita come una serie di sintomi e segni associati a una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comportano cambiamenti di:	
<ul style="list-style-type: none"> » Piccole labbra » Clitoride » Vestibolo/introito » Vagina » Uretra e vescica 	
La sindrome può includere:	
<ul style="list-style-type: none"> » Sintomi genitali secchezza, prurito, bruciore e irritazione » Sintomi sessuali dispareunia e compromissione della funzione sessuale » Sintomi urinari urgenza, frequenza, nicturia, disuria e infezioni ricorrenti del tratto urinario [UTI] 	

Tabella 1: LA SINDROME GENITOURINARIA DELLA MENOPAUSA

può influenzare negativamente la qualità della vita. La GSM è una condizione cronica, generalmente progressiva e altamente prevalente: ben il 64,7% delle donne dopo 1 anno e l'84,2% dopo 6 anni dalla menopausa sviluppano GSM [1-4]. Segni e sintomi di atrofia vaginale possono però comparire molto precocemente, e sono presenti in circa il 20% delle donne in pre/perimenopausa di 40-45 anni [4]. Questi dati indicano che alcune donne sono più sensibili di altre alla diminuzione della stimolazione ormonale e che il peso dei disturbi legati al GSM può iniziare anche molto presto nella vita di una donna. La GSM si può estrinsecare in varie manifestazioni cliniche, essendo la dispareunia e, in particolare, la dispareunia superficiale è uno dei sintomi più comuni e stressanti, che mette a repentaglio le relazioni sessuali e la qualità della vita. Nella pratica clinica, la GSM è poco diagnostica e poco trattata. La diagnosi di atrofia vaginale è spesso tardiva. Molti Ginecologi non pongono attenzione al problema, e molte donne non ritengono che possa essere un problema medico legato alla menopausa, ma solo un ineluttabile conseguenza dell'invecchiamento, senza possibilità terapeutiche. E' quindi compito del medico investigare in maniera attiva sui sintomi e porre attenzione ai segni di atrofia vaginale. Durante la visita, il Medico deve promuovere il mantenimento della salute vaginale della donna in postmenopausa. Per prima cosa deve consigliare l'uso di saponi per l'igiene intima privilegiando le preparazioni disegnate per mantenere l'idratazione [Tabella 2].

Il Medico deve anche istruire la paziente e dirle che la mucosa vaginale risponde agli stimoli sessuali con la conservazione del suo trofismo e lubrificazione. È quindi necessario istruire la donna che il rapporto sessuale, anche non penetrativo, migliora le condizioni vaginali, che possono, quando occorre, essere aiutate con l'uso di stimolatori endo-vaginali e dilatatori. Nei casi più resistenti, può essere anche consigliato l'uso di un gel lubrificanti e idratanti, per permettere la penetrazione [Tabella 3]. La terapia della GSM prevede un ampio ventaglio di scelte terapeutiche [Tabella III]. E' stato ripetutamente dimostrato che le terapie ormonali locali [estradiolo, estriolo, DHEAS] sono significativamente superiori al placebo per il sollievo della GSM e sono comunque diventate il gold standard per questa condizione [5-8]. Comunque, le linee guida delle Società scientifiche indicano che i prodotti non ormonali, idratanti e lubrificanti, devono essere considerati come il trattamento di prima linea della GSM. I lubrificanti vaginali sono utilizzati al bisogno prima della penetrazione, riducendo il dolore durante i rapporti sessuali. Migliori effetti clinici si ottengono con l'utilizzo continuo di idratanti a base di acido ialuronico o polycarbophil, che migliorano l'idratazione vaginale nel suo complesso e lo stato dell'epitelio vaginale. I prodotti ormonali [estrogeni, prasterone] vaginali ed il SERM orale [ospemifene] vengono considerati come trattamenti di seconda linea per le pazienti con GSM, che non rispondono al trattamento idratante/lubrificante non ormonale [5-8].

La somministrazione vaginale di estrogeni è una terapia molto efficace nella maggior parte delle donne in postmenopausa. Al contrario quasi la metà delle donne che esegue una terapia ormonale sistemica, spesso a basso dosaggio, continua a lamentare una persistente secchezza vaginale. I dosaggi attualmente utilizzati per via sistemica, infatti, spesso non sono sufficienti a curare la GSM, sebbene siano efficaci contro vampate di calore,

Misure preventive per la Salute vaginale
<ul style="list-style-type: none"> » Abolizione dei saponi per igiene intima » Promozione dei rapporti sessuali » Uso di stimolatori/dilatatori vaginali » Lubrificanti

Tabella 2: GSM: Misure preventive per la Salute vaginale

Trattamento della Sindrome Genitourinaria della Menopausa
<p>Condizione cronica, e spesso ingravescente, definita come una serie di sintomi e segni associati a una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comportano cambiamenti di:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Lubrificanti e idratanti vaginali non ormonali » Terapia ormonale sostitutiva sistemica [se prescritta per altre indicazioni] Estrogeni, Estro-progestinici, Tibolone, TSEC » Terapia estrogenica vaginale » Prasterone » Ospemifene » Terapie con energie Radiofrequenza Laser

Tabella 3: Trattamento della Sindrome Genitourinaria della Menopausa

sudorazioni etc. Con le terapie locali, sebbene efficaci, tuttavia, può essere necessario un uso molto, prolungato con lunghi cicli di terapia quotidiana, della durata di mesi, per raggiungere il sollievo dei sintomi desiderato, prevenire le recidive ed evitare la progressione.

Al momento, anche per le terapie ormonali locali prevalgono ancora bassi tassi di inizio e continuazione, a causa delle diffuse preoccupazioni sulla sicurezza della terapia ormonale. Gli estrogeni vaginali sono stati ampiamente utilizzati da oltre 40 anni e sono considerati efficaci e sicuri. Il razionale per la somministrazione locale è quello di erogare estrogeni direttamente al tessuto bersaglio, riducendo al minimo l'assorbimento sistemico indesiderato. I potenziali effetti collaterali e negativi degli estrogeni vaginali sono minimi. L'assorbimento sistemico è trascurabile e transitorio, con un modesto aumento dei livelli sierici di estrogeni all'inizio della somministrazione [quando il rivestimento vaginale è atrofico], che poi scende ai livelli basali quando la mucosa vaginale si ispessisce, per tutta la durata del trattamento.

Recentemente, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA] del Regno Unito ha riclassificato l'estradiolo 10 mcg compresse vaginali, da medicinale soggetto a prescrizione medica a medicinale farmaceutico da libera vendita [9]. Così, oggi nel Regno Unito, la terapia estrogenica vaginale è disponibile come prodotto da banco. Speriamo che questo possa far riconsiderare le terapie ormonali nelle donne in postmenopausa [10]. Una revisione simile dovrebbe essere prevista per altri prodotti locali contenenti estriolo, promestriene o prasterone, o almeno una profonda revisione del loro foglietto illustrativo [10]. Seguendo il motto "locale è logico", la somministrazione vaginale di estrogeni può essere considerata un'opzione razionale.

Nella pratica clinica, una speciale attenzione deve essere rivolta al vestibolo vaginale. Spesso nelle donne in postmenopausa il dolore sessuale è prevalente, se non limitato, all'ingresso vaginale e riportato solo durante la penetrazione [dispareunia superficiale]. Quando il vestibolo è il sito di maggiore fastidio

e dolore, il trattamento mirato per il trattamento della dispareunia è un'alternativa ragionevole alle applicazioni intravaginali. Il clinico deve sempre valutare la gravità dei correlati fisici oggettivi della dispareunia. Le dimensioni dell'introito, l'elasticità, la lunghezza vaginale e la lubrificazione dovrebbero essere studiate in ogni donna. L'approccio clinico attento può anche indicare la migliore terapia, nello sforzo di massimizzare la personalizzazione, responsabilizzando la donna nelle sue scelte, per migliorare la compliance a lungo termine.

Le donne possono ricevere il trattamento di cui hanno bisogno in base alle loro esigenze specifiche, scegliendo tra le diverse formulazioni in commercio. Il prodotto [o una combinazione di prodotti] devono essere selezionati in base ai sintomi, alle caratteristiche, agli obiettivi e alle preferenze della donna, rassicurando le pazienti in merito agli ipotetici effetti collaterali ormonali e agli eventi avversi, mutuati dalle fuorvianti notizie dei media, riferite a preparati sistemici di terapia ormonale sostitutiva ad alte dosi." *Primum non nocere*" e le terapie ormonali locali sono efficaci e sicure, non necessitano di essere associate all'uso di progesterone/progestinico, non aumentano il rischio endometriale, mammario e di trombosi venosa [6-10].

TERAPIA PERSONALIZZATA ED INTEGRATA

Studi clinici di confronto, randomizzati, ampi e a lungo termine non sono disponibili per tutte le diverse opportunità terapeutiche che prescriviamo quotidianamente nella pratica clinica. Le diverse preparazioni devono essere offerte come soluzioni personalizzate, in base alle caratteristiche, sintomi e preferenze delle singole donne. Quindi, non è possibile definire quale sia il prodotto migliore, ma scegliere i prodotti e lo schema terapeutico d'accordo con la donna [Tabella IV].

I genitali, vagina e vulva, i tessuti del basso tratto urinario, uretra e vescica, non rispondono in maniera univoca e sincrona. Inoltre, vi sono diverse sensibilità ormonali nelle diverse porzioni degli organi responsabili dell'insorgenza della GSM. La parte dei genitali di derivazione ectodermica, come la vulva, è ricca di recettori androgenici, per cui nella scelta terapeutica dobbiamo prendere in considerazione anche l'uso di applicazioni locali di androgeni, utilizzando i dosaggi opportuni. La possibilità di utilizzare il prasterone, convertito a livello vaginale in estradiolo e testosterone, è una buona opportunità per mantenere il trofismo non solo della mucosa ma anche della lamina propria e dello strato muscolare della vagina, ricchi di

recettori androgenici.

La terapia deve basarsi per prima cosa nella abolizione dell'uso del sapone, privilegiando per l'igiene intima, l'utilizzo di detergenti oleosi, che aiutano a mantenere l'idratazione vulvare. L'igiene intima deve essere considerata il minimo comun denominatore di tutte le terapie.

Particolare cura dobbiamo riservare al vestibolo vulvare, abbinando al trattamento del canale vaginale [con creme, gel o ovuli] un olio lubrificante/ lubrificante, che protegga la parte, soprattutto quando la donna utilizzi capi sintetici, come quelli indossati durante le attività sportive, o i costumi da bagno.

Se i trattamenti idratanti non hanno portato a un completo successo, o nell'attesa della risoluzione dei sintomi, posso essere consigliati lubrificanti da applicare prima della penetrazione. Questa dovrebbe essere chiaramente una scelta temporanea oppure una ultima ratio, ma certamente non può essere considerata di per sé il trattamento della dispareunia superficiale, interferendo indubbiamente con la normale attività sessuale.

La terapia idratante e/o lubrificante può essere, meglio, dovrebbe essere sempre associata alla terapia ormonale sistemica, se somministrata per altre indicazioni, quali le vampate di calore. Infatti, ai dosaggi attualmente utilizzata, la terapia ormonale sistemica difficilmente porta ad un totale sollievo dalla GSM. Di solito, trattando di terapie ormonali della menopausa, viene affermato che "una taglia non va bene per tutti". Questo non potrebbe essere più vero per la GSM, soprattutto se consideriamo le diverse sfaccettature cliniche, a seconda dell'età, del tipo di menopausa, delle esperienze sessuali e personali. Nella pratica clinica in ogni singola donna devono essere valutati e identificati bisogni e comportamenti, per migliorare le strategie sanitarie. Quindi, abbiamo davvero bisogno di scelte terapeutiche diverse per affrontare le differenti esigenze delle donne che soffrono di GSM, in base alla gravità, al numero e alla prevalenza dei singoli sintomi e all'età delle donne. I trattamenti personalizzati e il follow-up clinico sono cruciali, per ottimizzare i benefici terapeutici e bilanciare questo con potenziali problemi di sicurezza per ogni donna. La maggior parte delle donne tende, comunque, a interrompere la terapia locale, indipendentemente dal tipo, per la sua scarsa maneggevolezza, la comparsa di perdite vaginali, e le possibili interferenze nei rapporti sessuali.

IL LASER NELLA GINECOLOGIA FUNZIONALE

L'uso del laser vaginale si inserisce nella logica delle scelte personalizzate, per un trattamento che non può che essere cronico. La parola "LASER" è l'acronimo di "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation". I laser generano energia luminosa sotto forma di un fascio di fotoni collimato, sincronizzato, temporalmente e spazialmente, e di un unico colore [luce monocromatica] rilasciati dal mezzo, che in genere dà il nome al laser e definisce la lunghezza d'onda specifica [1]. Il trattamento laser viene utilizzato in modo sicuro ed efficace in molti settori come la dermatologia, l'odontoiatria, l'oftalmologia, la medicina estetica, e negli ultimi anni, sono comparse numerose pubblicazioni sull'uso del laser in ginecologia [1]. Nessun laser è uguale ad un altro, avendo lunghezze d'onda diverse e quindi diversi meccanismi di interazione con i tessuti [1]. Anche due laser con la medesima lunghezza d'onda, ad esempio due laser CO2 o due diversi laser ERBIUM-

Suggerimenti clinici da includere nel Counseling

Condizione cronica, e spesso inaggravante, definita come una serie di sintomi e segni associati a una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comportano cambiamenti di:

- » **Eliminare i saponi dall'igiene intima**
- » **La riduzione dei sintomi può richiedere da 1 a 3 mesi**
- » **È necessaria una terapia continuata**
- » **Scegliere la terapia in base alla gravità dei sintomi**
- » **Associare trattamento locale alle terapie orali**
- » **I sintomi tendono a ripresentarsi con l'interruzione del trattamento**
- » **L'uso del laser può**
Velocizzare la risposta terapeutica
Ridurre la frequenza delle applicazioni locali

Tabella 4: Suggerimenti clinici da includere nel Counseling

YAG, non possono essere considerati equivalenti, se non usano la medesima tecnologia [1]. Infatti, la lunghezza dell'impulso laser, la sua durata, la sua potenza, la diversa quantità di impulsi nell'unità di tempo sono determinanti nel condizionare l'interazione con i tessuti, e, quindi, gli effetti clinici. Quindi, ogni singolo apparecchio per le sue caratteristiche tecniche rappresenta un unico, cui si devono riferire i risultati, assolutamente non traslabili ad altre apparecchiature. Questa considerazione è basilare per poter giudicare lo stato dell'arte in merito ai EBD e salute della donna [1]. Alcuni EBD sono commercializzati ancor prima che esistano studi che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza. Altri riportano nelle loro brochures lavori scientifici ottenuti con strumenti diversi, anche se con lo stesso laser, ma utilizzando tecnologie diverse. In genere diciamo che le disposizioni vigenti non sono molto stringenti sulla messa in vendita di questi dispositivi, e spesso i Medici sono fuorviati nelle loro scelte.

Laser CO2:

i laser di prima generazione per il trattamento GSM

Il laser ad anidride carbonica [laser CO2] è stato uno dei primi laser a gas sviluppati ed è ancora uno dei più utilizzati per diverse applicazioni industriali e mediche [1]. Il laser CO2 frazionato ablativo viene utilizzato per trattare l'atrofia vaginale, con numerose pubblicazioni al riguardo la maggior parte delle quali derivanti dall'uso dello stesso sistema [11-20]. Nel 2011, Gaspar et al. [11] hanno dimostrato per la prima volta che il trattamento laser CO2 frazionato vaginale induceva un significativo miglioramento dei segni clinici e istologici dell'atrofia vaginale. Successivamente, Salvatore et al [24] hanno dimostrato che 3 sessioni [una al mese] di laser CO2 frazionato, microablativo migliora la secchezza vaginale [86,0%], il bruciore vaginale [90,0%], il prurito vaginale [80,0%], la disuria [74,0%], e la dispareunia in tutte le donne [100,0%] sessualmente attive. Questi dati hanno aperto una nuova era per il trattamento non ormonale della GSM. Successivamente, la tecnologia laser CO2 frazionata microablativa è stata ampiamente presentata agli operatori sanitari e direttamente ai consumatori. Alcuni studi randomizzati [sham versus trattamento] hanno portato a risultati contrastanti sull'efficacia del laser CO2 [16-20]. Tuttavia, alcuni di questi lavori sono sicuramente invalidati da alcune scelte cliniche e tecniche che possono aver inficiato i risultati degli studi.

Il Laser ERBIUM-YAG [VAGINAL ERBIUM LASER, VEL®]: il laser di Seconda Generazione

Il laser Erbium-Yag [lunghezza d'onda di 2940 nm] rappresenta il laser ginecologico di seconda generazione, utilizzando una sequenza di impulsi non ablativi, precisi e sequenziali [modalità SMOOTH®] [1,21], portando ad un aumento della temperatura tissutale, tra 60- 70°C [1,21]. L'effetto termico provoca vasodilatazione, neoangiogenesi e il rimodellamento del collagene, con conseguente generazione di nuovo collagene e un miglioramento complessivo della tenuta e dell'elasticità dei tessuti trattati [1,21]. Il trattamento VEL non supera la soglia per l'ablazione, e non provoca carbonizzazione o alcun danno tissutale irreversibile. L'uso della tecnologia Erbium SMOOTH® si è diffuso in tutto il mondo e dobbiamo sottolineare che i dati pubblicati sono stati ottenuti con un'unica ap-

parecchiatura, che utilizza la modalità SMOOTH®. Pertanto, per il laser Erbium-YAG, il termine Vaginal Erbium Laser [VEL] si riferisce esclusivamente alla tecnologia SMOOTH®. Il trattamento con VEL può fornire una nuova opzione terapeutica, fototermica non invasiva, non ablativa di seconda generazione [21-32]. Gli effetti del VEL su atrofia e dispareunia sono sovrapponibili a quanto dimostrato con la somministrazione degli estrogeni vaginali [22-25]. In uno studio con un follow-up a 24 mesi è stato dimostrato che gli effetti sono mantenuti per 12-18 mesi [25]. Gli effetti del VEL sono indipendenti da qualsiasi pretrattamento, suggerendo che il VEL può essere proposto nella PMW che non può essere trattata con ormoni, come nelle donne operate per tumore della mammella [28].

La possibilità di utilizzare un laser assolutamente non ablativo, senza lesioni tissutali, permette di depositare nei tessuti una energia complessivamente, molto elevata, eseguendo ripetuti passaggi durante la sessione, utilizzando fluenze diverse a seconda dei manipoli utilizzati. Questa particolarità tecnica permette la possibilità di diversi protocolli di trattamento [21-28]. La particolare non invasività del VEL, permette quindi di poter trattare anche l'incontinenza urinaria da sforzo lieve/moderata nelle donne che non siano sicure candidate alla chirurgia [21-25]. L'efficacia del VEL nell'incontinenza urinaria da sforzo è stata confermata in studi clinici randomizzati e controllati con trattamento "sham" [fittizio, placebo] [29,30]. Lo sviluppo della sonda intrauretrale per il trattamento dell'incontinenza urinaria offre sicuramente una opportunità in più per il trattamento dell'incontinenza, anche di tipo 3, unica per un laser con tecnologia SMOOTH che permette il trattamento direttamente all'interno dell'uretra [21]. Lo sviluppo di nuovi protocolli di trattamento [27,28], hanno dimostrato come si possa agevolmente adattare un laser non ablativo ma altamente efficace, per personalizzare il trattamento e ridurre la dispareunia superficiale.

LE POLEMICHE SULLA SICUREZZA DEL LASER VAGINALE

Il 30 luglio 2018, la Food and Drug Administration [FDA] statunitense ha pubblicato una comunicazione di sicurezza della FDA [33] con l'obiettivo di avvisare i pazienti e gli operatori sanitari che l'uso di dispositivi basati sull'energia [EBD], come i laser CO2, approvati per il trattamento di alcune indicazioni ginecologiche ma anche commercializzato e utilizzato per altre indicazioni come le procedure cosmetiche, Il "ringiovanimento" vaginale, l'atrofia vaginale, l'incontinenza urinaria può essere associato a eventi avversi. La FDA ha dichiarato che "non ha autorizzato o approvato per la commercializzazione alcun dispositivo basato sull'energia per trattare i sintomi o le condizioni, o qualsiasi sintomo correlato alla menopausa, all'incontinenza urinaria o alla funzione sessuale"; che "la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi basati sull'energia per il trattamento di queste condizioni non è stata stabilita" e "... può portare a gravi eventi avversi, tra cui ustioni vaginali, cicatrici, dolore durante i rapporti sessuali e dolore cronico". L'annuncio della FDA è principalmente un monito per i produttori di laser, affinché non promuovano i loro dispositivi per procedure non approvate. Questa comunicazione ha sollevato polemiche [34], ma contrasta pienamente con l'esperienza clinica, in cui,

anche utilizzando i sistemi ablativi dei laser a CO₂, la percentuale di effetti collaterali è veramente minima, residuale ed episodica. La posizione della FDA è stata fortemente criticata, essendo non basata sulle evidenze e risulta inaccettabile per la salute ed il benessere della donna, come dimostrato in una recente review [35]. Studi prospettici di coorte dimostrano che la procedura è efficace e sicura, se applicata con i parametri appropriati, e non sono mai stati segnalati effetti avversi gravi. Inoltre, sicuramente la posizione della FDA non si addice all'uso del VEL, che grazie alla tecnologia SMOOTH emerge quale tecnologia efficace e sicura, come dimostrato nella revisione di un database di oltre 113.000 donne trattate per alleviare GSM e SUI lieve-moderata [27].

Per quanto riguarda il costo, il trattamento laser costa 2-4 volte i lubrificanti/idratanti locali per un anno di terapia. Attualmente i costi del Laser possono rappresentare un limite al suo utilizzo. Alcune compagnie di assicurazione private stanno comunque fornendo la copertura dei trattamenti VEL per SUI al fine di evitare, o posticipare i costi per gli interventi chirurgici più invasivi.

APPLICAZIONE DEL LASER NELLA TERAPIA DELLA GSM

L'approccio terapeutico alla GSM deve essere personalizzato, integrando diverse scelte terapeutiche, per migliorarne le sinergie, anche in uno schema modulato e sequenziale. Questo approccio non solo tenderà a migliorare la globale efficacia terapeutica ma anche a migliorare compliance e durata del trattamento [Fig.1]. Il trattamento VEL SMOOTH è una procedura ambulatoriale sicura e efficace, associabile a qualsiasi terapia medica, locale o sistemica. Il trattamento laser vaginale può essere appropriato per le donne che non possono o non vogliono essere trattate con ormoni, così come nelle donne che non accettano la terapia vaginale a lungo termine, anche se solo idratante/lubrificante.

Il trattamento laser per il ripristino funzionale vaginale può essere visto come una nuova opzione terapeutica per migliorare la qualità della vita di milioni di donne. Il trattamento VEL può essere effettuato con o senza pretrattamento con estrogeni o l'uso di terapie estrogeniche o non ormonali concomitanti. L'approccio integrato del laser e delle terapie mediche, locali o sistemiche, può essere utile non solo in una prima fase, di attacco, ma anche nella fase di mantenimento [Fig.2]. Al momento non sono disponibili dati sulla possibile associazione del laser alla terapia medica, ma certamente questa sembra una logica opzione per ridurre i costi del laser prolungandone l'efficacia [oltre gli abituali 6-12 mesi] e aumentando la compliance alle terapie locali, prevedendone una somministrazione costante ma discontinua. Nella prima fase di trattamento [fase di attacco] sicuramente il laser può accelerare e migliorare le risposte terapeutiche alla terapia ormonale locale, all'ospemifene a all'acido ialuronico, somministrati quotidianamente. Il trattamento del vestibolo vaginale, con protocolli dedicati, sicuri ed efficaci da un sollievo, rapido e significativo, alla dispareunia



Figura 1: Approccio terapeutico alla GSM

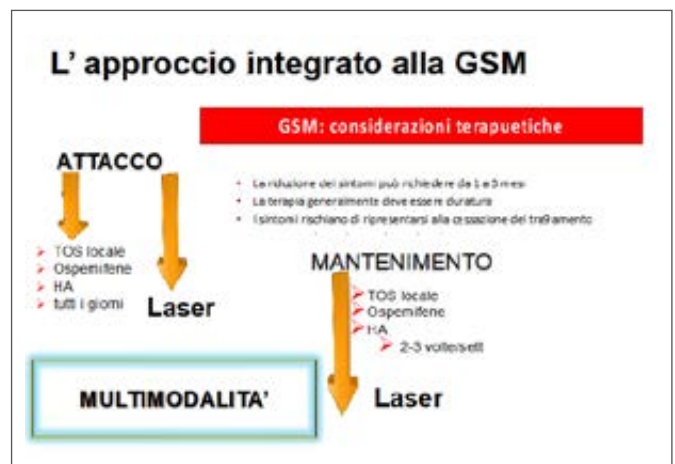


Fig 2: Approccio integrato alla GSM, nelle due fasi di trattamento (fase di attacco iniziale, fase di mantenimento, per la terapia cronica), associando il laser alle terapie mediche, inclusa la terapia ormonale sostitutiva (TOS) locale e la somministrazione di acido ialuronico (HA)

superficiale che rimane uno dei sintomi più difficili da debellare [27,28]. Successivamente, in una fase di mantenimento, quando il trattamento ha raggiunto gli obiettivi terapeutici, il trattamento laser, ad esempio su base annuale, può contribuire a mantenere e consolidare i risultati terapeutici ottenuti con le terapie ormonali o idratanti, abitualmente somministrate 2-3 volte a settimana.

CONCLUSIONI

La terapia di una condizione cronica ed ingravescente come la GSM deve prevedere un trattamento personalizzato, integrato e modulato nel tempo a seconda delle esigenze cliniche e delle preferenze della donna. In quest'ottica le terapie lubrificanti/idratanti non ormonali, la terapia ormonale locale ed il trattamento laser devono essere proposte alle donne in funzione delle diverse rappresentazioni cliniche della GSM nelle singole donne.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017;49:137-159. doi: 10.1002/lsm.22637
2. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2014;21:1063-1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329
3. Palma F, et al., Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study, *Maturitas* [2015], <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>
4. A. Cagnacci, A. Xholli, M. Schlauzero, M. Venier, F. Palma, M. Gambacciani & writing group of the ANGEL study [2019]: Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study, *Climacteric*, DOI: 10.1080/13697137.2018.1529748
5. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015; 82:308-313. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.020
6. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD001500.
7. Cagnacci A, Mario Gallo, Marco Gambacciani, Stefano Iello. Joint recommendations for the diagnosis and treatment of vulvo-vaginal atrophy in women in the peri- and post-menopausal phases from the Società italiana per la Menopausa [SiM] and the Società italiana della Terza età [SiGiTe]. *Minerva Ginecologica* 2019 october;71[5]:345-52
8. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27[9]:976-92; doi: 10.1097/GME.0000000000001609.
9. <https://www.gov.uk/government/news/easier-access-to-locally-applied-hrt-to-treat-postmenopausal-vaginal-symptoms-in-landmark-mhra-reclassification>
10. Gambacciani M, Cagnacci A. HRT in a new light: Thanks UK. *Maturitas*. 2022; 164:98-99. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.004
11. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal fractional CO2 laser: a minimally invasive option for vaginal rejuvenation. *Am J Cosmetic Surg* 2011; 28:156-62
12. Zerbinati N, Serati M, Origon M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015;30: 429-436.
13. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014; 17:363-9
14. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:219-25
15. Filippini M, Porcari I, Ruffolo AF, et al. CO2-laser therapy and genitourinary syndrome of menopause: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2022;19:452-470. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.12.010
16. Khamis Y, Abdelhakim AM, Labib K, et al. Vaginal CO2 laser therapy versus sham for genitourinary syndrome of menopause management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2021;28:1316-1322. doi: 10.1097/GME.0000000000001845
17. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET Trial. *Menopause* 2020;27:50-56
18. Cruff J, Khandwala S, A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Sex Med* 2021;18:761-769.
19. Page AS, Verbakel JY, Verhaeghe J, Latul Y P, Housmans S, Deprest J. Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: A randomised controlled trial. *BJOG* 2023 Feb;130[3]:312-319. doi: 10.1111/1471-0528.17335. Epub 2022 Nov 15
20. Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, et al. Effect of fractional carbon dioxide laser vs sham treatment on symptom severity in women with postmenopausal vaginal symptoms. *JAMA* 2021;326:1381-1389. doi: 10.1001/jama.2021.14892
21. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, Tettamanti M. Erbium laser in gynecology. *Climacteric* 2015;18:4-8. doi: 10.3109/13697137.2015.1078668
22. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015;18:757-763. doi: 10.3109/13697137.2015.1045485
23. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017;49:160-168. doi: 10.1002/lsm.22569
24. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas* 2017; 99:10-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012
25. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2018;21:148-152. doi: 10.1080/13697137.2018.1436538
26. Gambacciani M, Albertin E, Torelli MG, et al. Sexual function after vaginal erbium laser: the results of a large, multicentric, prospective study. *Climacteric* 2020;23:S24-S27. doi: 10.1080/13697137.2020.1804544
27. Gambacciani M, Cervigni M, Gaspar A, et al. Safety of vaginal erbium laser: a review of 113,000 patients treated in the past 8 years. *Climacteric* 2020; 23:S28-S32. doi: 10.1080/13697137.2020.1813098
28. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause* 2017;24:316-319. doi: 10.1097/GME.0000000000000761

29. Blaganje M, Šcepanovic D, Žgur L., Verdenik I , Pajk F, Lukanovic A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;224:153-158. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.038
30. O'Reilly B, Phillips C, Toozs-Hobson P, et al. Vaginal erbium laser for SUI—a prospective multicentre randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of non-ablative Er:YAG laser for treatment of stress urinary incontinence [SUI]. *ICS 2021 Melb Online* 2021:218. Available at: <https://www.ics.org/2021/abstract/218>. Accessed November 18, 2022.
31. Gambacciani M, Fidecicchi T. Short-term effects of an erbium/neodymium laser combination in superficial dyspareunia: a pilot study. *Climacteric*. 2022 Apr;25 [2]: 208-211. doi: 10.1080/13697137.2021.2014809. Epub 2022 Jan 10.
32. Fidecicchi T, Gaspar A, Gambacciani M. Superficial dyspareunia treatment with hyperstacking of erbium:yttrium-aluminum-garnet SMOOTH laser: a short-term, pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2023 Feb 1;30[2]:174-178. doi: 10.1097/GME.0000000000002118. Epub 2022 Dec 6.
33. FDA. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal 'Rejuvenation' or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic>.
34. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Fractional Laser Treatment of Vulvovaginal Atrophy and US Food and Drug Administration Clearance: Position Statement. May 2016.
35. Guo et al., Vaginal laser treatment of genitourinary syndrome of menopause: does the evidence support the FDA safety communication? *Menopause*, Vol. 27, No. 10, 2020

L'approccio non ormonale per i sintomi climaterici

Elisabetta Robba, Noemi Andronico, Valentina Elisabetta Bounous, Nicoletta Biglia

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI TORINO,
OSPEDALE MAURIZIANO "UMBERTO I"

ABSTRACT

{ITA} Per la donna moderna il quadro menopausale insorge quando ancora le si prospetta una lunga vita che, nella media, dovrebbe aggirarsi fino attorno agli 88 anni. Oggi la possibilità di usare la terapia ormonale non è sempre preferita oppure non è scelta per evidenti situazioni di maggiore rischio presentate dalla paziente. Si deve quindi pensare e prospettare un piano B, una seconda scelta che sia utile e che dia sollievo. Di questo tratteremo in questa review.

{ENG} The menopausal transition occurs in women of our century more or less around 50-55% of the expected life length which is around 88 years. Usually the hormone replacement therapy is the best choice for this moment but not all women accept to be treated or not all can do it due to other health issues. It is then essential to have a second choice, an alternative plan to face the menopausal transition so that to face the symptoms. This review will focus on this issue.

INTRODUZIONE

La menopausa spontanea rappresenta la fase della vita della donna caratterizzata dalla cessazione permanente dei cicli mestruali dopo 12 mesi di amenorrea senza altre evidenti cause patologiche o fisiologiche. In Italia si verifica a un'età media di 51 anni ed è causata dalla cessazione dell'attività follicolare ovarica con conseguente riduzione dei livelli sierici di estrogeni ed elevate concentrazioni di gonadotropine.[1]

La perimenopausa, ossia la fase che precede la menopausa vera e propria di circa 4 anni, è caratterizzata da irregolarità mestruali, alterazioni endocrine e comparsa di sintomi caratteristici. Durante il climaterio, periodo compreso tra la perimenopausa e gli anni successivi alla menopausa e che dura mediamente 7-8 anni, si possono manifestare molteplici sintomi che, nell'insieme, definiscono la "sindrome climaterica". [2-19]. La sintomatologia vasomotoria rappresenta il sintomo principale e caratteristico del climaterio, che si presenta in circa l'80% delle donne. [20-22] Le vampate di calore in genere iniziano come un'improvvisa sensazione di calore a livello del viso e della parte superiore del torace, che tende poi a generalizzarsi rapidamente. La sensazione di calore dura dai due ai quattro minuti, spesso è associata a profusa sudorazione a cui talvolta seguono brividi e una sensazione di ansia. Le vampate di calore di solito si verificano più volte al giorno, con frequenza variabile, spesso anche di notte alterando la qualità del sonno e possono persistere fino a 20 anni oltre la menopausa.[23] E' stato evidenziato un aumentato rischio di insorgenza di depressione durante la transizione menopausale, soprattutto nelle donne con storia pregressa di depressione o alterazioni dell'umore. [24] Inoltre, è stato osservato un peggioramento delle funzioni cognitive ("brain fog"), inteso come disturbi della memoria

e una sensazione di "confusione mentale". [25] La "Sindrome genito-urinaria" (GSM), costituisce una complessa condizione cronica determinata dall'atrofia vulvo-vaginale e dei tessuti uro-genitali. La progressiva diminuzione degli estrogeni circolanti determina la riduzione del flusso sanguigno a livello della vulva e della vagina, con conseguente secchezza vaginale, dispareunia, disuria e incontinenza urinaria. In generale, questi sintomi si sviluppano più tardivamente rispetto agli altri, ma è stato registrato che la secchezza vaginale, nelle donne al di sopra dei 40 anni, abbia una prevalenza pari all'85%. [26-27] Molte donne in Italia considerano la sindrome climaterica una condizione fisiologica (77%) e dopo la pubblicazione dello studio Women's Health Initiative (WHI) nel 2002, si è diffusa una forte opinione negativa in merito alla terapia ormonale sostitutiva (TOS), che ha portato ad una progressiva diminuzione della prescrizione della stessa [28]. Ad oggi infatti, secondo un recente sondaggio, solo una minoranza delle donne si rivolge a servizi specifici (11%) o accetta di assumere farmaci (5-8%), mostrando come ci sia ancora, anche tra i medici, un'insufficiente conoscenza dei rischi e dei benefici dei trattamenti per la menopausa. [1]

La TOS è considerata il trattamento più efficace per la menopausa, seppur non sempre prescrivibile; è controindicata ad esempio nelle donne con pregresso tumore maligno ormonosensibile, con un aumentato rischio tromboembolico e/o con elevato indice di massa corporea. [29]

SINTOMATOLOGIA VASOMOTORIA

L'utilizzo delle terapie non ormonali sta emergendo in tutti i centri che si occupano della gestione della sintomatologia climaterica, specialmente per il trattamento dei sintomi vasomo-

tori. Le strategie non ormonali consistono principalmente in farmaci o prodotti da assumere regolarmente, ma includono anche cambiamenti nello stile di vita, come la dieta e l'attività fisica. La terapia farmacologica vera e propria comprende: gli antidepressivi, gli anticonvulsivanti, la clonidina e l'ossibutina, ma sono inclusi in questa categoria anche prodotti come l'estratto di polline o altre sostanze naturali che derivano principalmente dalle piante.

Antidepressivi SSRI/SNRI

L'American Cancer Society (ACS) e l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) raccomandano l'utilizzo degli antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SSRI-SNRI) per il trattamento dei sintomi vasomotori nelle pazienti con diagnosi di tumore della mammella [30]. Tali farmaci agiscono in breve tempo, manifestando i primi benefici già nelle prime due settimane di utilizzo. Gli SSRI e SNRI sono alternative non-ormonali molto efficaci nella riduzione

dei sintomi vasomotori, riducendo l'intensità e la frequenza delle vampate nel 20-65% dei casi. [31-32]. Il meccanismo d'azione si basa sul fatto che la deprivazione estrogenica determina una riduzione dei livelli di serotonina e conseguente alterazione nella termoregolazione che si manifesta con la comparsa della vampata di calore; [33] gli SSRI e SNRI agirebbero compensando la quota dei livelli di serotonina/noradrenalina circolanti. Nonostante questa categoria di farmaci abbia dimostrato l'efficacia desiderata in molti studi, solo la paroxetina da 7.5 mg/die è stata approvata dalla FDA per il trattamento della sintomatologia vasomotoria moderata-severa.[34]

Tra i SSRI, la paroxetina, la sertralina, la fluoxetina e l'escitalopram sono quelli che hanno dato maggiori risultati positivi. Per quanto riguarda i SNRI, la duloxetina e la venlafaxina hanno dimostrato un beneficio nella riduzione delle vampate.

Tutti gli antidepressivi devono essere prescritti alla dose più bassa efficace ed eventualmente aumentati gradualmente dopo almeno due settimane.

Tra i maggiori effetti collaterali sono riportati nausea, astenia,

SSRI E DOSE	EFFICACIA	EFFETTI AVVERSI	INTERAZIONE CON TAMOXIFENE
Paroxetina 10-20 mg/die [37][38][39][40]	Fino al 64% nella riduzione delle vampate, migliora anche la qualità del sonno	» Nausea » Xerostomia » Inappetenza » Calo libido	Potente inibitore dell'enzima CYP2D6: evitare utilizzo contemporaneo
Fluoxetina 10-30 mg/die, seconda scelta [40]	Frequenza della vampate ridotta del 55%	» Cefalea » Ansia	Potente inibitore dell'enzima CYP2D6: evitare utilizzo
Sertralina 25-100 mg/die [40]	Modesto effetto sulle vampate	» Nausea » Calo libido	Moderato effetto sull'enzima CYP2D6
Citalopram 10-20 mg/die [40]	Fino al 50% nella riduzione delle vampate	» Nausea » xerostomia	Lieve inibizione dell'enzima CYP2D6: possono essere utilizzati in contemporanea
Escitalopram 10-20 mg/die [40][41]	Riduzione del 47% nella frequenza e 24% nell'intensità delle vampate	» Nausea » astenia	Lieve inibizione dell'enzima CYP2D6: possono essere utilizzati in contemporanea

SNRI E DOSE	EFFICACIA	EFFETTI AVVERSI	INTERAZIONE CON TAMOXIFENE
Duloxetina 30-120 mg/die [40][41]	Riduzione della frequenza fino al 56% e nell'intensità fino al 62% delle vampate	» Nausea » Xerostomia » Inappetenza » Insonnia » Stipsi	Moderato effetto sull'enzima CYP2D6
Venlafaxina 37.5-150 mg/die [40][41]	Effetto rapido, riduzione della frequenza fino al 58% e della severità fino al 61%	» Nausea » Xerostomia » Stipsi » Cefalea	Minima inibizione dell'enzima CYP2D6: scelta più indicata
Desvenlafaxina 100-150 mg/die [40][41]	Riduzione già dalla prima settimana della frequenza fino al 66% e della severità fino al 29%	» Nausea e cefalea solo nella prima settimana	Minima inibizione dell'enzima CYP2D6: scelta più indicata

secchezza delle fauci, stipsi e disfunzione sessuale. Tali effetti possono portare ad una interruzione del trattamento fino al 50% delle pazienti dopo 3 mesi. [35-36]. I SNRI possono determinare un aumento della pressione arteriosa, ed è pertanto opportuno un monitoraggio periodico della stessa.

Controindicazioni assolute all'impiego di questa classe di antidepressivi includono una pregressa sindrome serotoninergica e neurolettica o l'utilizzo concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO).

Per le pazienti oncologiche in terapia con tamoxifene è opportuno tenere a mente che alcuni farmaci possono interferire con il suo metabolismo. In particolare, tra i SSRI, la paroxetina e la fluoxetina andrebbero evitate in quanto potenti inibitori del citocromo CYP2D6, il citalopram e l'escitalopram hanno, invece, un blando effetto inibitore e possono essere utilizzati in sicurezza. Tra i SNRI, la venlafaxina e la desvenlafaxina rappresentano le scelte più sicure. [31].

Anticonvulsivanti (gabapentin/pregabalin)

Tra i farmaci anticonvulsivanti, gabapentin e pregabalin sono in grado di modulare l'attività termoregolatoria dell'ipotalamo, attraverso il legame ai canali del calcio [42]. I risultati emersi dagli studi clinici dimostrano un beneficio del 50% nella riduzione della frequenza e dell'intensità delle vampate di calore [43-45] e, nelle utilizzatrici di gabapentin (posologia 900 mg/die), è stato osservato un miglioramento della qualità del sonno [46]. Rispetto agli antidepressivi SSRI-SNRI, il gabapentin presenta maggiori effetti collaterali, tra cui sonnolenza, instabilità e vertigini.

Il pregabalin (50 - 300 mg/die) è risultato altrettanto efficace, ma la molecola è stata meno studiata.

Antipertensivi (clonidina)

La clonidina è un farmaco antipertensivo, agonista alfa-adrenergico, poco utilizzato, ma capace di inibire le vampate di calore riducendo la reattività vascolare periferica. In una meta-analisi, la clonidina ha dimostrato di ridurre significativamente la frequenza delle vampate anche nelle pazienti oncologiche. [32] Tra gli effetti collaterali, i più significativi sono rappresentati dalla secchezza delle fauci, confusione, stipsi, ipotensione o ipertensione in caso di interruzione improvvisa della terapia.

Ossibutinina

Alcuni studi suggeriscono che l'ossibutinina, un farmaco anticolinergico tipicamente impiegato per l'incontinenza urinaria, è un efficace trattamento per le vampate di calore, sia nelle donne sane sia nelle donne oncologiche. [47,48]

Estratto citoplasmatico purificato e specifico di polline

L'estratto citoplasmatico purificato e specifico di polline, derivante dalla famiglia delle Poaceae, è una combinazione di polline, estratto di pistillo (PI82) e vitamina E, caratterizzati da un'elevata attività antiossidante [49]. Ha un effetto simile agli antidepressivi SSRI, inibendo il reuptake della serotonina a livello delle giunzioni sinaptiche. Non contiene fitoestrogeni, non ha effetto estrogeno-simile a livello endometriale e mammario e non interagisce con il metabolismo del tamoxifene, mostrando quindi un elevato profilo di sicurezza anche nelle pazienti oncologiche [50,51]. In uno studio randomizzato,

controllato in doppio cieco, l'estratto citoplasmatico purificato e specifico di polline si è dimostrato efficace nella riduzione delle vampate di calore (65% rispetto al 38% del gruppo placebo) e nel miglioramento dell'insonnia. Inoltre, sono stati registrati effetti positivi sul tono dell'umore e sulla stanchezza.

Cimicifuga racemosa

La Cimicifuga racemosa deriva da una pianta nativa del Nord America ed è utilizzata da tempo per alleviare i sintomi climaterici. [52]. Il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro, ma si pensa possa avere un'azione antinfiammatoria, antiossidante, agonista serotoninergico o modulatore selettivo per il recettore degli estrogeni (SERM).

Gli studi clinici più recenti hanno dimostrato l'assenza di azione estrogenica a livello endometriale e la mancanza di interferenza con gli ormoni circolanti. [53,54]

Una Cochrane del 2014, dopo aver analizzato 16 trial e 2027 donne in menopausa, ha evidenziato come non vi siano differenze significative rispetto al placebo nella riduzione della sintomatologia vasomotoria, ma solo un miglioramento della sudorazione [55]. Ad oggi, l'utilizzo della Cimicifuga racemosa nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario è controverso a causa del suo verosimile meccanismo d'azione SERM-like [56]. Tuttavia, non sono state rilevate modificazioni della densità parenchimale mammaria nelle pazienti che stavano assumendo Cimicifuga racemosa.

La Cimicifuga racemosa sembra avere un ottimo profilo di sicurezza e non interferisce con il metabolismo del tamoxifene, ma sono necessari ulteriori studi per poter definire la sua efficacia nella modulazione dei sintomi vasomotori. [56-59]

Dieta

I dati che derivano dallo studio WHI mostrano che la perdita di peso determina una riduzione delle vampate di calore. [60] Nelle pazienti con storia di tumore della mammella, è stato evidenziato che il controllo del peso dopo la diagnosi potrebbe aiutare a contenere i sintomi vasomotori, mentre la perdita di peso intenzionale dopo la diagnosi non produrrebbe lo stesso effetto. [61]

Terapia cognitiva comportamentale

La terapia cognitiva comportamentale (CBT) rappresenta una tecnica efficace nel trattamento delle vampate di calore sia tra le pazienti sane sia tra le pazienti oncologiche. Negli studi MENOS 1, condotto su donne con pregresso carcinoma mammario, e MENOS 2, condotto su donne sane in menopausa, la CBT ha ridotto in maniera significativa i disturbi vasomotori [62]. Tra gli effetti osservati, inoltre, sono stati evidenziati un miglioramento del tono dell'umore, del sonno e del benessere generale sino a 26 settimane dopo l'arruolamento. [63-64]

Ipnosi, yoga, stile di vita

Gli studi hanno evidenziato che l'attività fisica in generale possa diminuire la gravità delle vampate [65]. In una meta-analisi condotta su più di 1300 donne, lo yoga ha determinato un miglioramento di tutti i sintomi menopausali, psicologici e urogenitali senza effetti avversi, anche nelle pazienti con anamnesi oncologica mammaria. [66-68]

Inoltre, poiché il flushing è scatenato dalle alte temperature,

seppur in assenza di evidenze scientifiche, sono state proposte strategie di raffreddamento corporeo al fine di ridurre le vampate: vestirsi a strati con indumenti leggeri, di cotone ed evitare fonti di calore.

Blocco del ganglio stellato

Il blocco del ganglio stellato (SGB) consiste nell'iniezione di anestetico locale a livello della colonna cervicale ed è stato proposto come trattamento per le vampate di calore. Si pensa che il SGB possa resettare i meccanismi che regolano la temperatura interrompendo la connessione tra il sistema nervoso centrale e simpatico [69]. Ad oggi, solo uno studio su una piccola popolazione di donne in menopausa ha valutato l'efficacia del SGB senza che emergessero dati significativi [70]. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di questa tecnica.

Agopuntura

Un'ampia meta-analisi ha stabilito l'efficacia di questa tecnica nel ridurre la frequenza e l'intensità delle vampate durante il climaterio, con un miglioramento generale della qualità di vita e senza effetti collaterali significativi [71,72]. Secondo una revisione della Cochrane invece, non sono stati evidenziati gli stessi effetti nelle donne con pregresso tumore della mammella, rendendo quindi necessari ulteriori studi al fine di identificare il bacino di utenti che potrebbe beneficiare di questa terapia.

Antagonista del recettore della neurochinina 3 (fase II, RCT placebo controllato)

In menopausa, i circuiti di segnalazione neuroendocrina risultano alterati, con conseguente disregolazione del centro termoregolatore che determina la comparsa della vampata di calore. L'utilizzo di farmaci che inibiscono i recettori delle neurochine, attualmente in corso di studio, ha dimostrato una riduzione del 45% (95% IC, 22% - 67%) nel numero e nella severità delle vampate dopo 4 settimane di trattamento. I risultati disponibili sono promettenti, ma sono necessari ulteriori studi futuri [73].

SINDROME GENITO-URINARIA

Le terapie non ormonali rientrano anche nella gestione della sindrome genito-urinaria e comprendono essenzialmente prodotti topici da utilizzare quotidianamente o a cicli. Si tratta principalmente di lubrificanti e creme vaginali a base di acqua o acido ialuronico.

Lubrificanti e creme vaginali

La prima linea di terapia per alleviare i sintomi della sindrome genito-urinaria è rappresentata da prodotti topici non ormonali, quali lubrificanti e creme vaginali.

Le creme formano uno strato bioadesivo sulle pareti vaginali e andrebbero utilizzate regolarmente almeno 2-3 volte a settimana, indipendentemente dall'attività sessuale. I dati disponibili suggeriscono che l'efficacia di queste terapie non è stata sufficientemente analizzata da studi che comparino questa categoria di prodotti con le terapie vaginali a base estrogenica, ma ne hanno comunque sottolineato l'utilità rispetto al placebo in donne con pregresso tumore mammario. [74] Uno studio più recente ha valutato la non inferiorità delle creme vaginali rispetto all'estriolo topico applicati per 43 giorni, da ciò emerge

che oltre a migliorare la secchezza vaginale con maggior efficacia, migliora anche la dispareunia e la qualità di vita in generale, giustificando il suo utilizzo in prima linea per la sindrome genitourinaria da leggera a moderata. [75]

I lubrificanti, invece, sono impiegati principalmente al momento del rapporto sessuale, e il loro regolare utilizzo è associato ad un miglioramento dell'attività sessuale in generale [76].

Alcuni studi hanno analizzato il profilo di sicurezza di creme e lubrificanti, facendo emergere come alcuni prodotti a base acquosa siano iperosmolari e che si associano, proprio per tale caratteristica, ad una maggiore tossicità cellulare [77,78]. I prodotti iso-osmolari e a base di siliconi non hanno manifestato questo effetto, perciò la WHO raccomanda la prescrizione di prodotti con osmolarità inferiore a 1,200 mOsm/kg [79].

Acido ialuronico

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano naturalmente presente nell'organismo e uno dei principali componenti del tessuto connettivo. Nella matrice amorfa di tessuto connettivo, l'acido ialuronico consente di mantenere il grado di idratazione, turgidità, plasticità e viscosità poiché si dispone nello spazio in una conformazione aggregata incamerando così un notevole numero di molecole d'acqua. È anche in grado di agire come molecola anti-urto nonché come efficiente lubrificante, prevenendo il danneggiamento delle cellule del tessuto da stress fisici. L'acido ialuronico viene impiegato, a fini commerciali, in molti prodotti dermatologici con l'obiettivo di rimarginare le ferite e favorire la guarigione e la riepitelizzazione cutanea. Alcuni studi hanno evidenziato un miglioramento della secchezza vaginale e della dispareunia simile al placebo o alla terapia estrogenica locale [80,81], ma ad oggi, non ci sono evidenze che i prodotti a base di acido ialuronico abbiano maggior efficacia rispetto ai prodotti che non lo contengono.

Sono stati condotti alcuni studi con lo scopo di valutare l'efficacia dei gel vaginali a base di acido ialuronico rispetto alle terapie ormonali topiche. In particolare si è visto come la differenza nella percezione della secchezza vaginale in seguito all'utilizzo di gel a base di acido ialuronico, utilizzato 1 volta al giorno per 2-3 volte a settimana/3 settimane, oppure a base di promestriene, utilizzato 1 volta al giorno per 3 settimane, non sia statisticamente significativa.[82]

Un altro studio ha messo a confronto due gruppi di pazienti: un gruppo in trattamento con estrogeno locale (1 applicazione al giorno per 2 settimane e poi 2 volte/settimana per 6 settimane), mentre l'altro gruppo ha utilizzato un gel a base di acido ialuronico quotidianamente per 8 settimane. Dallo studio è emerso come il secondo gruppo abbia beneficiato di maggior efficacia rispetto al primo in termini di diminuzione della secchezza, miglioramento dell'incontinenza urinaria e maturazione cellulare.[83]

L'impiego di pessari a base di acido ialuronico per periodi di 3 mesi sembra fornire risultati promettenti, ma sono necessari ulteriori studi per poter valutare la reale efficacia di questa alternativa. [84]

In considerazione della sua efficacia, della sicurezza (includere le pazienti con pregresso carcinoma estrogeno responsivo) e della tollerabilità, l'utilizzo dell'acido ialuronico topico è raccomandato in prima linea nelle pazienti che manifestano secchezza vaginale e dispareunia. [85-87]

Lasere vaginale CO2

Il laser CO2 stimola la formazione del collagene a livello vaginale, migliorando il trofismo tissutale e di conseguenza la secchezza e il discomfort. E' un trattamento sicuro anche per le pazienti con anamnesi di tumore ginecologico [88,89]. Poiché tale terapia risulta gravata da elevati costi, ad oggi non ci sono ancora sufficienti evidenze per raccomandare questo trattamento in prima linea.

CONCLUSIONI

La terapia estrogenica rimane il trattamento più efficace per i sintomi della menopausa. Ciononostante, l'aumento del numero di donne che optano per una terapia non-ormonale richiede un'ampia e specifica conoscenza delle possibili terapie alternative. La gestione dei sintomi menopausali dovrebbe essere individualizzata in base alle preferenze della paziente e

dovrebbe essere indirizzata verso quei sintomi che vanno ad inficiare maggiormente la qualità di vita della donna [90]. Molte terapie hanno mostrato di ridurre la frequenza e/o la severità delle vampate di calore, come gli antidepressivi SSRI e SNRI, la clonidina, il gabapentin, rendendoli pertanto una valida alternativa per le pazienti che presentano controindicazioni o non desiderio alla prescrizione della TOS. Dati emergenti riguardano le nuove terapie a base di inibitori del recettore delle neurochinine, che sembrano essere valide alternative per i sintomi vasomotori, ma per ora sono ancora oggetto di studio. Le terapie non ormonali si stanno affermando sempre di più ed è auspicabile che in futuro vengano condotti studi in modo da standardizzarne il loro utilizzo e facilitarne la gestione da parte del clinico.

{BIBLIOGRAFIA}

1. What women think about menopause: An Italian survey Concetta Maria Vaccaro et al. *Maturitas* 147 (2021) 47–52
2. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, Randolph JF Jr, Matthews KA *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jun;67(6):598-607.
3. Symptom reports from a cohort of African American and white women in the late reproductive years. Freeman EW, Grisso JA, Berlin J, Sammel M, Garcia-Espana B, Hollander L ; *Menopause*. 2001 Jan;8(1):33-42.
4. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, Berlin JA, Grisso JA, Battistini M *Obstet Gynecol*. 2001 Sep;98(3):391-7.
5. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, Boyko EJ, Brunzell JD, *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1104-10. Epub 2009 Jan 6.
6. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, Schmidt PJ, Scott NF, Shively CA, Soares CN *Menopause*. 2010 Jul;17(4):815-22.
7. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. Santoro N, Brockwell S, Johnston J, Crawford SL, Gold EB, Harlow SD, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K *Menopause*. 2007 May;14(3 Pt 1):415-24.
8. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec;54(25):2366-73.
9. Bone loss across the menopausal transition. Neer RM, SWAN Investigators *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:66.
10. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. Woods NF, Mitchell ES *Sleep*. 2010 Apr;33(4):539-49.
11. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):746-54. Epub 2010 Dec 15.
12. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. Randolph JF Jr, Sowers M, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, McConnell DS, Finkelstein JS, Korenman SG, Matthews KA, Sternfeld B, Lasley BL *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1516.
13. Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause. Manson JM, Sammel MD, Freeman EW, Grisso JA *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):297-304.
14. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR *Menopause*. 2008 Sep;15(5):857-61.
15. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226. Epub 2006 May 30.
16. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. Thurston RC, Joffe H *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):489.
17. Perimenopause and cognition. Greendale GA, Derby CA, Maki PM *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):519.

18. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K *Menopause*. 2011 Apr;18(4):376-84.
19. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. Randolph JF Jr, Crawford S, Dennerstein L, Cain K, Harlow SD, Little R, Mitchell ES, Nan B, Taffe J, Yosef M *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3034-40. Epub 2006 May 23.
20. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Woods NF, Mitchell ES *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:14.
21. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):351.
22. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. National Institutes of Health *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):1003. Epub 2005 May 27.
23. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC, Study of Women's Health Across the Nation *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531.
24. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Apr;63(4):375-82.
25. The Menopause Transition and Cognition. Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM *JAMA*. 2020;323(15):1495
26. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA *J Sex Med*. 2017;14(3):425. Epub 2017 Feb 12.
27. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, Brown JS, Richter HE, Walter LC, Thom D, Stewart AL *Menopause*. 2015;22(2):144.
28. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33
29. NAMS POSITION STATEMENT The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society, *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 29, No. 7, pp. 767-794
30. Runowicz CD, Leach CR, and Henry NL, et al (2016) American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline *J Clin Oncol* 34(6) 611-635
31. Handley AP and Williams M (2015) The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review *J Am Assoc Nurse Pract* 27 54-61
32. Nelson D, Vesco KK, and Haney E, et al (2006) Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis *JAMA* 295 2057-2071
33. Vilar-González S, Pérez-Rozos A, and Cabanillas-Farpón R, Mechanism of hot flashes *Clin Transl Oncol* 13(3) 143-147 PMID: 21421458
34. Orleans RJ, Li L, and Kim MJ, et al (2014) FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes *N Engl J Med* 370(19) 1777-1779
35. American College of Obstetricians and Gynaecologists (2014) ACOG practice bulletin No. 141: management of menopausal symptoms *Obstet Gynecol* 123(1) 202-216
36. Aguglia E, Ravasio R, and Simonetti M, et al (2012) Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003-2009, *Curr Med Res Opin* 28(9) 1475-1484
37. Shrestha P, Fariba KA, Abdijadid S. Paroxetine. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
38. Riemma G, Schiattarella A, La Verde M, Zarobbi G, Garzon S, Cucinella G, et al. Efficacy of Low-Dose Paroxetine for the Treatment of Hot Flushes in Surgical and Physiological Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicina (Kaunas)* 2019;55
39. 2017 May Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. pp 272-274, Chris Stubbs et al. *J Okla State Med Assoc*
40. 2022 May, The Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Review of Clinical Trials. Azizi, Marzieh et al; *Iran J Med Sci*
41. Biglia N, Bounous VE, Susini T, Pecchio S, Sgro LG, Tuninetti V, Torta R. Duloxetine and escitalopram for hot flashes: efficacy and compliance in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1).
42. Hayes LP, Carroll DG, and Kelley KW (2011) Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes *Ann Pharmacother* 45 388-394
43. Guttuso TJ Jr, Kurlan R, and McDermott MP, et al (2003) Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial *Obstet*
44. Butt DA, Lock M, and Lewis JE, et al (2008) Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial *Menopause* 15 310-318

45. Pandya KJ, Morrow GR, and Roscoe JA, et al (2005) Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial *Lancet* 366 818–824
46. Biglia N, Sgardurra P, and Peano E, et al (2009) Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin versus vitamin E *Climacteric J Int Menopause Soc* 12 310–318
47. Simon JA, Gaines T, and LaGuardia KD (2016) Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial *Menopause* 23(11) 1214–1221
48. 48. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2018) 'It's Going to Be a Useful Agent': Oxybutynin for Hot Flashes *Medscape* 10 Dec 10 2018 (Abstract GS6-02, presented 7 December 2018)
49. Winther K, Rein E, and Hedman C (2005) Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study *Climacteric* 8 162–170
50. Hellström AC and Muntzing J (2012) The pollen extract femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms *Menopause* 19 825–829
51. Goldstein SR, Espié M, and Druckmann R (2015) Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause* 22 1212–1214
52. Drewe J, Bucher KA, and Zahner C (2015) A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients *SpringerPlus* 4 65
53. Reed SD, Newton KM, and LaCroix AZ, et al (2008) Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the herbal alternatives for menopause (HALT) study *Menopause* 15(1) 51–58
54. Raus K, Brucker C, and Gorkow C, et al (2006) First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055 *Menopause* 13 678–691
55. Jacobson JS, Troxel AB, and Evans J, et al (2001) Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer *J Clin Oncol* 19(10) 2739–2745
56. Fritz H, Seely D, and McGowan J, et al (2014) Black cohosh and breast cancer: a systematic review *Integr Cancer Ther* 13 12–29
57. Leach MJ and Moore V (2012) Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms *Cochrane Database Syst Rev* 9 CD007244
58. Franco OH, Chowdhury R, and Troup J, et al (2016) Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis *JAMA* 315 2554–2563
59. Drewe J, Boonen G, Culmsee C. Treat more than heat—New therapeutic implications of *Cimicifuga racemosa* through AMPK-dependent metabolic effects. *Phytomedicine*. 2022 Jun
60. Kroenke CH, Caan BJ, and Stefanick ML, et al (2012) Effects of a dietary intervention and weight change on VMS in the women's health initiative *Menopause* 19 980–988
61. Caan BJ, Emond JA, and Su HI, et al (2012) Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors *J Clin Oncol* 30 1492–1497
62. Ayers B, Smith M, and Hellier J, et al (2012) Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial *Menopause* 19 749–759
63. Mann E, Smith MJ, and Hellier J, et al (2012) Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial *Lancet Oncol* 13 309–318
64. Donegan, E. , Frey, B. , McCabe, R. , Streiner, D. , Fedorkow, D. , Furtado, M. & Green, S. (2022). Impact of the CBT-Meno protocol on menopause-specific beliefs, dysfunctional attitudes, and coping behaviors. *Menopause*, 29 (8), 963-972.
65. Bailey TG, Cable NT, and Aziz N, et al (2016) Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flushes *J Physiol* 594 657–667
66. Susanti HD, Sonko I, Chang PC, Chuang YH, Chung MH. Effects of yoga on menopausal symptoms and sleep quality across menopause statuses: A randomized controlled trial. *Nurs Health Sci*. 2022 Jun;24(2):368-379.
67. Cramer H, Rabsilber S, and Lauche R, et al (2015) Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors—A randomized controlled trial *Cancer* 13 2175–2184
68. Cramer H, Peng W, and Lauche R (2018) Yoga for menopausal symptoms—A systematic review and meta-analysis *Maturitas* 109 13–25
69. Lee YS, Wie C, Pew S, Kling JM. Stellate ganglion block as a treatment for vasomotor symptoms: Clinical application. *Cleve Clin J Med*. 2022 Mar 1;89(3):147-153.
70. Walega DR, Rubvbounoussin LH, and Banuvar S, et al (2014) Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women *Menopause* 21(8) 807–814
71. Dodin S, Blanchet C, and Marc I, et al (2013) Acupuncture for menopausal hot flushes ed *The Cochrane Collaboration, Cochrane Database Systematic Reviews* (Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd)
72. Befus D, Coeytaux RR, and Goldstein KM, et al (2018) Management of menopause symptoms with acupuncture: an umbrella systematic review and meta-analysis *J Altern Complement Med* 4 314–323
73. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Jul;30(7):681-694.

74. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117:922-927.
75. Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, May TW, Masur C, Stute P. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PLoS One*. 2022
76. Jozkowski KN, Herbenick D, Schick V, Reece M, Sanders SA, Fortenberry JD. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities. *J Sex Med* 2013;10:484-492.
77. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.
78. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and clinical vaginal lubricants: impact on local vaginal micro environment and implications for epithelial cell host response and barrier function. *J Infect Dis* 2019;220:2009-2018.
79. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151-161.
80. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel group, clinical trial. *J Sex Med* 2013;10:1575-1584.
81. Ekin M, Yasar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283: 539-543.
82. Perceived Efficacy of Vaginal Dryness Relief: A Comparative Clinical Study between Sodium hyaluronate vaginal gel1 vs. Promestriene cream2" Duque-Estrada, Vivian Pessoto Rosa, Mariane Martins Mosca, Heliara Lopes do Nascimento, published by *Advances in Sexual Medicine*, Vol.7 No.1, 2017
83. Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016 Jan;4(1):69-78.
84. Nappi RE, Kotek M, Brestansky A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric* 2020;23:519-24
85. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society.
86. Carter J, Baser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, Stabile C, Canty J, Saban S, Goldfarb S, Dickler MN, Gardner GJ, Jewell EL, Sonoda Y, Kollmeier MA, Alektiar KM. A single-arm, prospective trial investigating the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2021;29:311-322
87. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022 Feb 24;13(2):71-100. doi: 10.5306/wjco.v13.i2.71.
88. D'Oria O, Giannini A, Buzzaccarini G, Tinelli A, Corrado G, Frega A, Vizza E, Caserta D. Fractional Co2 laser for vulvovaginal atrophy in gynecologic cancer patients: A valid therapeutic choice? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Oct;277:84-89. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.08.012. Epub 2022 Aug 24.
89. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017 May;99:10-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012. Epub 2017 Feb 4.
90. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms Martha Hickey, Rebecca A, Myra S Hunter, *BMJ* 2017;359:j5101 doi: 10.1136/bmj.j5101 (Published 23 November 2017)

Iperplasia ed atipie endometriali come causa di sanguinamento uterino anomalo durante la transizione menopausale

Andrea Giannini, Ilaria Catambrone, Marta Caretto, Paolo Mannella, Tommaso Simoncini

DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA I UNIVERSITARIA,
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA

ABSTRACT

{ITA} I sanguinamenti uterini anomali (Abnormal Uterine Bleeding, AUB) sono un disturbo molto comune, possono dipendere da varie cause e hanno molteplici fattori di rischio, legati soprattutto all'età della donna.

Durante l'età riproduttiva, gli AUB possono essere causati da gravidanza, aborto, gravidanza ectopica, disordini ormonali, polipi endometriali o cervicali o, più raramente, iperplasia o carcinoma endometriali. Dopo la menopausa i polipi e l'atrofia endometriali sono la causa più comune di AUB. Infine, l'iperplasia endometriale, con o senza atipia, e il carcinoma endometriale rappresentano cause meno frequenti di AUB, tuttavia pur essendo cause meno frequenti si configurano come problematiche potenzialmente più rilevanti per la salute della donna. La Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ha sviluppato due sistemi classificativi che consentono di standardizzare la definizione e la nomenclatura e di suddividere in categorie in base all'eziologia. Per pianificare correttamente la gestione clinica è fondamentale una diagnosi istologica, per cui si ricorre solitamente a revisioni strumentali della cavità uterina per ottenere un vasto campionamento endometriale o biopsie endometriali. La biopsia può essere effettuata usando la tecnica della "punch biopsy", con cui è possibile rimuovere piccole porzioni di tessuto ma non effettuare una biopsia mirata della lesione. La tecnica più sensibile, specifica e precisa e che consente di ridurre la necessità di ecografie e visite di controllo è però la biopsia mirata sotto guida isteroscopica. La conoscenza dei fattori di rischio paziente-specifici, dell'incidenza di AUB dovuti a iperplasia ed atipie endometriali, dell'approccio diagnostico e dei programmi terapeutici più adeguati e innovativi per la donna durante la transizione menopausale; rappresenta un percorso diagnostico-terapeutico da intraprendere in modo tempestivo ed appropriato al fine di poter prevenire l'eventuale progressione neoplastica delle lesioni, durante questo particolare e delicato momento della vita della donna.

{ENG} The abnormal uterine bleeding (AUB) is a common disorder that can have a wide range of risk factors, particularly in relation to a woman's age, as well as a wide range of causes. They can be brought on by endometrial or cervical polyps, hormonal imbalances, ectopic pregnancies, miscarriages, ectopic pregnancy, hormonal disorders, and, less frequently, endometrial hyperplasia or carcinoma during the reproductive years. Instead, endometrial atrophy and polyps are the most frequent causes of abnormal uterine bleeding after menopause. Less frequently occurring but more harmful to women's health are endometrial hyperplasia, with or without atypia, and endometrial carcinoma. The International Federation of Gynecology and Obstetrics has created two classification systems that permit standardization of nomenclature and definitions as well as categorization based on etiology.

A histological diagnosis, typically obtained through endometrial biopsies or, if necessary, through additional invasive investigations, is necessary to properly plan clinical management. The biopsy can be carried out using the punch biopsy technique, which allows for the removal of small amounts of tissue without performing a targeted biopsy of the lesion. The targeted biopsy under hysteroscopic guidance, however, is the most sensitive, particular, and precise technique that minimizes the need for ultrasound scans and follow-up appointments. The knowledge of patients specific risk factors for AUB due to endometrial hyperplasia and atypia, the proper and novel diagnostic and therapeutic approaches and programs, for the women who are experiencing the menopausal transition is mandatory for the correct management of these complex patients.

Moreover, the proper and rapid assessment of these symptoms is critical to prevent the possible neoplastic progression of precancerous endometrial lesions.

1. INTRODUZIONE

I sanguinamenti uterini anomali (Abnormal Uterine Bleeding: AUB) sono un disturbo molto comune definito come un sanguinamento abbondante o intermestruale durante l'età riproduttiva [1], o un qualsiasi tipo di sanguinamento uterino dopo la menopausa. Colpiscono circa 4-11% di donne in post-

menopausa e l'incidenza sembra essere inversamente proporzionale all'epoca di insorgenza della menopausa, infatti, la probabilità di avere AUB decresce con l'avanzare dell'età [1]. Nella maggior parte dei casi i sanguinamenti sono legati a patologie benigne, però allo stesso tempo sono il sintomo più comune e a volte l'unica manifestazione clinica dell'iperplasia endometria-

le e del carcinoma endometriale [2], patologie meno frequenti ma potenzialmente più pericolose per la salute della donna. Per questo motivo, quando una donna, sia in età fertile che in post-menopausa, presenta AUB è necessario indagarne attentamente le cause.

2. EZIOLOGIA

Le cause e i fattori di rischio dipendono in gran parte dall'età della donna. Durante l'età riproduttiva i sanguinamenti uterini anomali possono essere causati da gravidanza, aborto, gravidanza ectopica, disordini ormonali, polipi endometriali o cervicali o, più raramente, iperplasia o carcinoma endometriali [3]. Invece durante la transizione menopausale e dopo la menopausa i polipi endometriali e l'atrofia endometriale sono le cause più comuni di sanguinamento uterino anomalo. Talvolta anche la terapia ormonale sostitutiva può causare un sanguinamento in post-menopausa [4] (Tabella 1). Infine, l'iperplasia endometriale, con o senza atipia, e il carcinoma endometriale rappresentano le cause meno frequenti ma potenzialmente più pericolose per la salute della donna.

2.1 Sistema di classificazione FIGO

Per standardizzare la definizione e la classificazione dei sanguinamenti uterini anomali la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ha creato due sistemi classificativi [5] [6]:

- » Il sistema 1 si basa su definizioni standardizzate degli AUB nelle donne in età fertile suddividendoli in base alle principali caratteristiche delle mestruazioni ovvero la durata, la frequenza e il volume
- » Il sistema 2 racchiude nell'acronimo PALM-COEIN, le cause più frequenti di AUB, e le suddivide in cause strutturali (PALM) e non strutturali (COEIN). PALM: polipi, adenomiosi, leiomiomi, malignità, iperplasia. COEIN: coagulopatia, disfunzione ovulatoria, iatrogeno, non ancora classificato. Durante il periodo della transizione menopausale, le cause di AUB più frequenti e potenzialmente rilevanti che necessitano di un attento inquadramento diagnostico sono: la presenza di polipi endometriali, di atrofia endometriale, cause iatrogene prevalentemente per somministrazione di terapia ormonale sostitutiva, l'iperplasia endometriale con o senza atipie e il carcinoma endometriale.

2.2 Polipi endometriali

I polipi endometriali sono dovuti ad una crescita eccessiva dello stroma e delle ghiandole endometriali. Possono essere

delle lesioni singole o multiple, di pochi millimetri o di diversi centimetri, sessili o peduncolati. I fattori di rischio per il loro sviluppo sono l'età avanzata, l'ipertensione, l'obesità, l'uso del tamoxifene, e tutte quelle condizioni che favoriscono l'iperestrogenismo (PCOS, obesità, menopausa tardiva, menarca precoce, iperestrogenismo iatrogeno, ecc) [7]. Molto spesso i polipi sono asintomatici ma quando causano sintomi la manifestazione più comune è la perdita ematica. Inoltre, anche se raramente, i polipi possono nascondere lesioni maligne, con una prevalenza stimata tra il 3.4% e il 4.9% in post-menopausa. I principali fattori di rischio per la trasformazione dei polipi in lesioni maligne sono l'età avanzata, la presenza di AUB e l'obesità. In post-menopausa è solitamente indicata una polipectomia resettoscopica che oltre a rimuovere il polipo consente anche di escludere i casi di malignità tramite la diagnosi istologica.

2.3 Atrofia endometriale

Con la menopausa e la riduzione della quantità di estrogeni si sviluppa una atrofia delle superfici endometriali che risultano collassate e maggiormente soggette ad attrito. Da ciò si possono sviluppare delle condizioni infiammatorie che possono andare incontro a sanguinamento.

2.4 Cause iatrogene

La terapia ormonale sostitutiva è una causa molto comune di AUB, soprattutto nei primi mesi di terapia. Le donne che presentano questa sintomatologia anche dopo diverso tempo dall'inizio della terapia, però, necessitano di una valutazione endometriale. Altre cause iatrogene possono essere terapia anticoagulante o antiaggregante, oppure supplementi dietetici che interferiscono con la coagulazione.

3. IPERPLASIA ENDOMETRIALE CON O SENZA ATIPIA

L'iperplasia endometriale è definita come una crescita eccessiva delle cellule endometriali che possono essere aumentate di dimensioni, di forma atipica e possono contenere atipie citologiche, associate ad un aumento del rapporto cellule-stroma relativo all'endometrio nella fase proliferativa del ciclo [8] [9]. Esistono due tipi di iperplasia endometriale: iperplasia senza atipia e iperplasia con atipia (EIN, iperplasia atipica o neoplasia intraepiteliale endometriale). Esse differiscono dal punto di vista istopatologico perché mentre l'iperplasia senza atipia è caratterizzata semplicemente da un'aumentata proliferazione delle cellule endometriali, l'iperplasia con atipia è una lesione precancerosa che deriva da una crescita eccessiva di cellule caratterizzate da mutazioni genetiche e che possono essere diverse dalle cellule endometriali normali sia dal punto di vista architetturale che citologico [8]. L'incidenza dell'iperplasia endometriale dipende in gran parte dall'età della donna. In donne asintomatiche in età riproduttiva l'incidenza dell'iperplasia senza atipia è <5% mentre quella dell'iperplasia atipica è <1%, invece nelle donne in età riproduttiva che presentano sanguinamenti uterini anomali l'incidenza dell'iperplasia endometriale è maggiore del 10%. Nelle donne in post menopausa che presentano AUB l'incidenza dell'iperplasia con atipia è del 2% e di quella senza atipia è del 4%. [8]

L'importanza della diagnosi di iperplasia endometriale è cor-

EZIOLOGIE AUB IN POST-MENOPAUSA	
Polipi endometriali	37.7%
Ipotrofia / atrofia endometriale	30.8%
Proliferativo / secretivo	14.5%
Carcinoma endometriale	6.6%
Leiomiomi uterini	6.2%
Iperplasia senza atipia	2%
Iperplasia con atipia	0.2%

Tabella 1. Eziologie AUB in post-menopausa (Modificata da ref 3 e 4)

relata al rischio di progressione in carcinoma endometriale, infatti l'iperplasia endometriale atipica può essere un precursore del carcinoma endometriale endometrioidale, con cui condivide un profilo simile di alterazioni genetiche e di crescita monoclonale. Più del 60% delle pazienti con iperplasia endometriale atipica hanno sviluppato o svilupperanno un carcinoma endometriale invasivo, mentre l'iperplasia senza atipia raramente progredisce in carcinoma (1%-3%). In alcuni casi, l'iperplasia endometriale con atipia nasconde il cosiddetto "concurrent" carcinoma, ovvero, la presenza simultanea dell'iperplasia endometriale atipica e del carcinoma endometriale [8]. Per questo motivo, tutte le donne in cui si sospetta la presenza di iperplasia endometriale atipica, dovrebbero sottoporsi ad una biopsia endometriale [10].

Il sintomo principale dell'iperplasia endometriale è il sanguinamento uterino anomalo e il principale fattore per lo sviluppo dell'iperplasia è l'eccesso di estrogeni [9]. Infatti, l'anovulazione che nelle donne in età fertile può essere associata alla sindrome dell'ovaio policistico e in postmenopausa all'obesità, è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di iperplasia endometriale. Nella gestione di queste pazienti bisogna prima di tutto definire il rischio di progressione verso il carcinoma endometriale ed escludere la presenza di un "concurrent" carcinoma [11]. Il rischio di progressione in carcinoma dell'endometrio cambia a seconda che si tratti di iperplasia senza atipia (rischio di progressione del 4.6% in 20 anni) o di iperplasia con atipia o EIN (rischio di progressione del 28%) [12]. Per quanto riguarda il "concurrent" carcinoma in letteratura è descritta una prevalenza tra il 17 e il 52%.

In caso di iperplasia endometriale senza atipia il trattamento di prima scelta è la terapia medica che ha l'obiettivo di controllare i sintomi e prevenire il rischio di progressione a cancro. Nelle donne in età fertile si preferisce di solito una terapia estrogeno-progestinica orale con la posologia di una compressa al giorno per 21 o 30 giorni al mese, in modo da controllare anche altri sintomi associati come l'irsutismo e le anomalie mestruali. Nelle donne che per controindicazioni mediche o per l'insorgenza di effetti collaterali non sono candidate all'utilizzo degli estrogeno-progestinici, si può optare per una terapia a base di soli progestinici, per via intramuscolare o tramite dispositivi intrauterini a rilascio di progesterone. L'efficacia della terapia progestinica sta nell'effetto pro-apoptotico del progesterone che può essere in grado di bloccare la crescita eccessiva delle cellule endometriali tipica dell'iperplasia [13]. Nel caso in cui si scelga la terapia progestinica in donne in età riproduttiva con iperplasia endometriale senza atipia, la somministrazione deve essere effettuata per 12 o 14 giorni al mese in modo da garantire un sanguinamento mensile. Invece nelle donne con iperplasia persistente o con iperplasia atipica, si deve necessariamente ricorrere alla terapia progestinica quotidiana per garantire un'esposizione ormonale continua. Solitamente è necessario un trattamento progestinico di almeno 6 mesi per indurre una regressione in caso di iperplasia endometriale senza atipia. Il follow-up si basa sulla biopsia o campionamento endometriale ogni 3-6 mesi per escludere una progressione della patologia durante la terapia. Le pazienti che non rispondono dopo 12 mesi di trattamento raramente risponderanno successivamente, pertanto bisogna prendere in considerazione la possibilità di cambiare la terapia. Ulteriori alternative sono gli agonisti del

GnRH, gli inibitori delle aromatasi e, in caso di donne affette contestualmente da PCOS e iperplasia endometriale, è stata proposta una terapia a base di agenti insulino-sensibilizzanti, che consentirebbero di aumentare la sensibilità endometriale agli estrogeni, anche se l'efficacia di questa terapia non è ancora stata stabilita [8]. Infine per le donne con iperplasia atipica o carcinoma di basso grado è stata proposta una terapia combinata con progestinici e metformina, che sembrerebbe ridurre il tasso di recidiva di malattia, anche se è una terapia ancora in fase di studio [14]. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere riservato alle pazienti che non desiderano preservare la fertilità oppure alle donne in cui si è assistito ad una progressione della patologia durante il trattamento o il follow-up e l'intervento in caso di iperplasia endometriale senza atipia dovrebbe consistere nell'isterectomia con salpingectomia bilaterale, con o senza ovariectomia [10]. In caso di iperplasia endometriale atipica invece la prima linea di trattamento è quella chirurgica, con isterectomia e annessiectomia o salpingectomia bilaterale e dovrebbe essere preferito un approccio mininvasivo [10]. Un caso particolare è rappresentato dalle donne con iperplasia endometriale con desiderio di gravidanza: in questi casi si può optare per una terapia ormonale basata su progestinici (orali o locali), inibitori delle aromatasi, o agonisti del GnRH [10], seguita da un attento follow-up [8]. Il follow-up dovrebbe essere effettuato ogni 3 mesi fino a che non si ottengono due biopsie negative consecutive. L'approccio chirurgico dovrebbe essere considerato in caso di pazienti in cui si assiste ad una progressione in cancro durante il follow-up, o in cui l'iperplasia non risponde alla terapia dopo 12 mesi, o in cui si assiste ad una interruzione della terapia progestinica, o in cui continuano i sanguinamenti uterini anomali nonostante il trattamento, o nelle pazienti che rifiutano il monitoraggio endometriale o il trattamento medico [10]. Nelle donne con iperplasia endometriale che non sono candidabili a un trattamento chirurgico maggiore è possibile prendere in considerazione altri approcci, come la resezione o l'ablazione endometriale. Queste tecniche, sviluppate originariamente per trattare la menorragia, consistono in una distruzione dell'endometrio per cui in teoria dovrebbero prevenire la progressione dell'iperplasia in carcinoma. Tuttavia non sempre si riesce ad ottenere una distruzione totale del tessuto endometriale e un'asportazione completa della lesione e, d'altra parte, rendono più difficoltoso il follow-up tramite ecografia e biopsia endometriale [8].

4. CARCINOMA ENDOMETRIALE

Il carcinoma endometriale è il sesto tumore per incidenza e nella maggior parte dei casi il principale o unico sintomo con cui si manifesta è la perdita ematica [15], che solitamente compare già in uno stadio precoce della malattia e può essere considerato un buon trigger per la valutazione della cavità endometriale [16]. Esistono due tipi di carcinoma endometriale, tipo I e tipo II, che differiscono dal punto di vista epidemiologico, istopatologico, prognostico e terapeutico. Il carcinoma di tipo I è estrogeno-dipendente, più comune, generalmente ha una minore probabilità di recidiva e una prognosi più favorevole (con un tasso di sopravvivenza a 5 anni dell'85%) poiché solitamente al momento della diagnosi è confinato all'utero ed è di basso grado (grado 1 o 2 secondo la stadiazione FIGO). La neoplasia intraepiteliale endometriale (EIN) viene considerata

un precursore del carcinoma endometriale di tipo I, che è più frequente nelle donne giovani ed obese. Il carcinoma di tipo II, non endometriode, non è estrogeno-dipendente, è considerato di alto grado per definizione ed ha una prognosi peggiore (con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 55%) ed un maggior rischio di recidiva [17]. In questo gruppo vengono inseriti anche il carcinoma a cellule chiare, il carcinoma sieroso, quello a cellule miste, quello indifferenziato, il neuroendocrino e il carcinosarcoma.

La probabilità di sviluppare un carcinoma endometriale cresce con l'aumentare dell'Indice di Massa Corporea (IMC) e dell'età, altri fattori di rischio sono la terapia con tamoxifene e l'esposizione cronica all'iperestrogenismo sia endogena (menarca precoce, menopausa tardiva, anovularietà cronica, nulliparità, infertilità) che esogena (come la terapia ormonale sostitutiva). L'obesità va considerata di per sé una condizione di iperestrogenismo, soprattutto per le donne in menopausa che sono sottoposte naturalmente ad una carenza di progesterone. È descritta, inoltre, una predisposizione genetica allo sviluppo di questo carcinoma, ad esempio la sindrome di Lynch, legata a mutazioni dei geni del mismatch repair, o la sindrome di Cowden, legata invece a mutazioni del gene PTEN [2].

Il sintomo più comune è la perdita ematica, ma specialmente negli stadi più avanzati di malattia possono comparire anche dolore addominale, disturbi vaginali, distensione addominale, alterazioni della funzione vescicale o intestinale e dispnea per la presenza di versamento pleurico [17]. La stadiazione FIGO del carcinoma endometriale è quella più utilizzata e riconosce quattro stadi del tumore, in base all'infiltrazione del miometrio e all'estensione locale e a distanza della malattia. Per stadiazione della malattia bisogna effettuare una visita ginecologica e un'ecografia transvaginale per valutare il volume del tumore, l'infiltrazione del miometrio, il coinvolgimento della cervice e l'eventuale presenza di malattia a livello ovarico [15]. La diagnosi viene confermata da una biopsia guidata da isteroscopia o dilatazione e curettage. Tecniche di imaging come la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata possono anche essere usate per escludere metastasi a distanza [17].

In caso di malattia in stadio iniziale (stadio I FIGO) il trattamento di prima scelta è l'approccio chirurgico, con isterectomia totale, annessiectomia bilaterale con o senza linfadenectomia [15] [18], che può essere effettuato per via open o con tecniche mininvasive, anche se è stato dimostrato che la laparoscopia o la chirurgia robotica dovrebbero essere preferite alla tecnica laparotomica. Per quanto riguarda il ruolo della linfadenectomia bisogna considerare che il coinvolgimento linfonodale dà importanti informazioni prognostiche e terapeutiche, per cui è necessario asportare i linfonodi aumentati di dimensioni anche in donne in cui si sospetta una malattia confinata all'utero. Per poter optare alla linfadenectomia sistematica, che non sembra migliorare sostanzialmente la prognosi delle pazienti bensì aumenta la morbidità e l'incidenza edema agli arti inferiori, è possibile utilizzare la tecnica del linfonodo sentinella. In caso di donne giovani che desiderino preservare la fertilità è possibile effettuare un approccio conservativo basato sulla terapia progestinica, purché siano rispettate alcune caratteristiche, ovvero che il tumore sia di isotipo endometriode, sia ben differenziato, l'invasione miometriale sia minima o assente. Questo tipo di trattamento farmacologico è temporaneo e finalizzato

solo al raggiungimento della gravidanza e va interrotto in caso di progressione della malattia. Nello stadio II il trattamento di prima scelta è chirurgico, ma è necessaria un'isterectomia radicale. Invece, negli stadi più avanzati (stadi FIGO III – IV) l'approccio chirurgico è indicato solo se è possibile raggiungere una radicalità chirurgica, altrimenti assume uno scopo palliativo e la chemioterapia è il trattamento di prima linea [15] [18]. Nelle pazienti in cui la chirurgia non è possibile, ad esempio pazienti con malattia non resecabile o con significative comorbidità, la radioterapia e/o la chemioterapia è il trattamento di scelta.

Per stabilire il corretto programma di follow-up e per decidere è necessaria una terapia adiuvante andrebbe effettuata una stratificazione del rischio. Il basso rischio di carcinoma endometriale include donne con grado 1 – 2 endometriode, limitato all'endometrio (stadio FIGO IA). In questo caso c'è un basso rischio di recidiva per cui non è necessaria una terapia adiuvante. Il rischio intermedio del carcinoma endometriale è definito da una malattia confinata all'utero ma con invasione miometriale (stadio FIGO IA o IB) o con invasione della cervice (stadio FIGO II). Questo gruppo può essere ulteriormente suddiviso in rischio intermedio – alto e intermedio – basso in base all'età e ad altri fattori patologici (ad esempio la presenza di invasione miometriale profonda o di malattia nello spazio linfo – vascolare). Per il rischio intermedio – basso è raccomandata un'osservazione stretta, mentre in caso di malattia a rischio intermedio – alto andrebbe considerata la radioterapia per ridurre il rischio di recidive [17].

La diagnosi precoce del carcinoma endometriale è fondamentale per ridurre mortalità e morbidità, però al momento non esistono dei programmi di screening o di sorveglianza attiva efficaci. Il sanguinamento uterino anomalo, nonostante sia il sintomo principale del tumore, non può essere considerato un marker clinico per attivare un percorso diagnostico invasivo. Questo perché se è vero che in circa il 90% dei casi di carcinoma endometriale le pazienti presentano questa sintomatologia, solo il 9% circa di donne in menopausa con sanguinamento uterino anomalo ha effettivamente un carcinoma dell'endometrio. Inoltre, come descritto in precedenza, il rischio di carcinoma dipende anche da altri fattori.

È interessante sottolineare come la terapia ormonale possa rappresentare una causa di sanguinamento, soprattutto nei primi 6 mesi di terapia. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che nelle donne con sanguinamento uterino che fanno uso di terapia ormonale ci sarebbe in realtà un rischio minore di sviluppare un carcinoma endometriale grazie al ruolo protettivo svolto dalla terapia combinata estro-progestinica sull'endometrio. Pertanto, è necessario considerare queste informazioni quando si programma un percorso diagnostico in donne con sanguinamento uterino anomalo, in modo da limitare le indagini invasive [19]. Secondo le linee guida NICE ci si può basare su un primo episodio di perdite ematiche per avviare un percorso diagnostico solo nelle donne in post-menopausa con più di 55 anni.

5. APPROCCIO DIAGNOSTICO

Di fronte ad una donna in post-menopausa con AUB è sempre necessario escludere le cause di malignità e contestualmente escludere che il sanguinamento possa essere dovuto a fattori

non ginecologici, soprattutto a patologie del tratto urinario o intestinale.

Per inquadrare correttamente la paziente bisogna eseguire una attenta anamnesi durante la quale si indaga da quanto tempo la donna soffre di AUB, se tali sanguinamenti sono associati a perdita o aumento di peso, uso di farmaci o alla presenza di altri sintomi. Il secondo esame che viene consigliato consiste in una valutazione ginecologica completa, che deve comprendere quando possibile l'utilizzo dello speculum in modo da identificare l'origine del sanguinamento. Inoltre bisogna includere anche un calcolo dell'IMC e un esame della cute per escludere la presenza di ecchimosi o traumi. Bisogna indagare attentamente anche la cervice uterina, in quanto è spesso difficile riconoscere se il sanguinamento provenga dal corpo o dal collo uterino e in caso di lesioni visibili esse dovrebbero essere eseguite biopsie mirate.

Successivamente si procede con l'ecografia transvaginale che è il metodo di prima scelta per identificare patologie dell'utero come polipi endometriali, altre anomalie organiche dell'endometrio, masse annessiali, ed è fondamentale per misurare lo spessore dell'endometrio, che rappresenta una valutazione dirimente nella scelta del successivo management [2]. È importante puntualizzare che la misurazione dello spessore endometriale tramite l'ecografia, può risultare difficoltosa e meno accurata in caso di leiomiomi, adenomiosi ed obesità; per cui in questo gruppo di pazienti può essere necessario ricorrere a ulteriori indagini a prescindere dallo spessore endometriale [8]. Se l'ecografia transvaginale risulta inconcludente o inadeguata si può ricorrere alla risonanza magnetica o alla TC. In alcuni casi per completare la diagnosi è necessario anche ricorrere ad indagini invasive, come l'esecuzione di un campionamento endometriale e isteroscopia, che consentono di effettuare una diagnosi istologica ad esempio in donne in post-menopausa in cui si riscontra uno spessore endometriale $>4.5\text{mm}$, o in cui le perdite ematiche siano ricorrenti.

Per decidere se ricorrere o meno ad indagini invasive dopo la valutazione ecografica ci si può far guidare dalla storia clinica della paziente, ad esempio un sanguinamento persistente in post-menopausa è quasi sempre un trigger di patologie endometriali, per cui è necessario ricorrere almeno ad una biopsia endometriale. Nel caso in cui, tramite l'ecografia si dovesse diagnosticare chiaramente la presenza di polipi endometriali o altre alterazioni e dovesse essere esclusa la presenza di una patologia maligna, esse dovranno essere trattate seguendo le specifiche linee guida [1]. La fig 1 riporta la flow chart per la valutazione diagnostica.

6. BIOPSIA E CAMPIONAMENTO ENDOMETRIALE

Secondo le raccomandazioni NICE il sampling endometriale deve essere effettuato in donne con più di 45 anni con persistente sanguinamento o fallimento della terapia. Le linee guida RCOG danno le stesse indicazioni, anche se abbassano a 40 anni l'età in caso di fallimento della terapia [6]. Dato il significativo aumento dell'incidenza del carcinoma endometriale, il sampling endometriale è raccomandato in donne con più di 40 anni con sanguinamenti uterini che abbiano dei fattori di rischio per la trasformazione maligna, ad esempio obesità o PCOS. Esso può risultare più difficoltoso in caso di presenza

di miomi che alterano la cavità endometriale e in questi casi può essere utile un'isteroscopia.

Non è ancora stato definito quale sia il metodo più accurato per ottenere un campione istologico di endometrio. Per molti anni il metodo di scelta è stato quello della revisione strumentale della cavità uterina. Tale tecnica risulta molto efficace; anche se talvolta con questa tecnica tutta o una parte della lesione potrebbe rimanere nella cavità uterina. In alternativa, l'isteroscopia offre dei vantaggi perché consente di distinguere tra endometrio normale o anomalo grazie alla visualizzazione diretta della cavità uterina e alla possibilità di effettuare biopsie mirate. La scelta tra le due tecniche può essere effettuata in base alle caratteristiche della lesione: se tramite imaging e valutazione clinica si sospetta la presenza di una lesione intracavitaria abbastanza grande si può optare per una biopsia tramite curettage, evitando così di ricorrere all'isteroscopia [21].

7. RUOLO DELL'ISTEROSCOPIA.

L'isteroscopia è una procedura che consente di esaminare l'interno della cavità uterina. Essa è effettuata facendo passare l'isteroscopio attraverso la cervice uterina. Questa procedura viene effettuata solitamente senza una anestesia generale o locale. La procedura con tecnica vaginoscopica è quella raccomandata ed utilizza un piccolo isteroscopio (3.5mm o più piccolo) [22]. L'isteroscopia rimane il gold standard per la diagnosi di AUB ed è particolarmente importante nelle donne con lesioni focali e / o sanguinamenti ricorrenti in post-menopausa. L'isterosco-

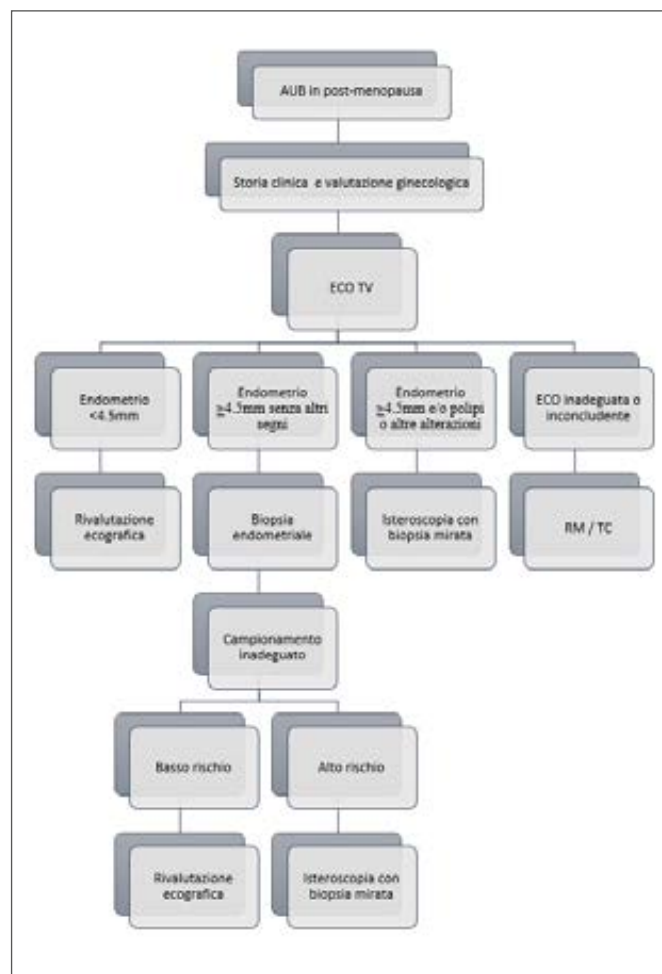


Fig.1 Flow chart dell'approccio diagnostico

pia ambulatoriale può essere utile nel percorso preoperatorio per valutare il rischio di lesioni maligne e predire metastasi cervicali o carcinoma endometriale. I vantaggi dell'isteroscopia includono: una diretta visualizzazione della cavità endometriale e la possibilità di effettuare una biopsia guidata. I rischi procedurali di questo metodo sono minimi e includono: lesioni cervicali, sanguinamento e, raramente, l'assorbimento di liquidi usati come mezzo di distensione.

L'isteroscopia con o senza biopsia è indicata nelle donne in post-menopausa con spessore endometriale > 5mm e AUB, mentre in premenopausa è indicata quando sono sospettate delle alterazioni ginecologiche come causa di AUB [2].

8. RUOLO CHIRURGICO DELL'ISTEROSCOPIA

Quando si effettua un'isteroscopia è importante scegliere il mezzo di distensione più adeguato in base alla finalità dell'isteroscopia [23]: se si effettua una isteroscopia diagnostica si può utilizzare della semplice soluzione fisiologica, che è molto economica e consente una visione chiara, mentre se è necessario effettuare un'isteroscopia operativa bisogna utilizzare dei

sistemi di distensione con cariche elettriche che consentano di distendere la cavità uterina e di controllare la pressione intrauterina. Si possono utilizzare due diverse tecniche di biopsia: la punch biopsy, che però consente di prelevare piccole porzioni di tessuto ma non consente di effettuare una biopsia mirata della lesione, oppure tramite forbici o elettrodo bipolare, particolarmente efficace nei casi di endometrio atrofico in cui la punch biopsy è più difficoltosa. Bisogna tenere presente che la percentuale media di prelievo insufficiente usando la tecnica della biopsia "cieca" nelle donne in postmenopausa è del 31%. Cause di un prelievo insufficiente possono essere la stenosi cervicale, il prollasso dell'utero, patologie endometriali focali (come polipi uterini e fibrosi submucosale) e l'atrofia endometriale. La biopsia guidata da isteroscopia è la tecnica più sensibile, specifica e precisa e consente di ridurre la necessità di visite ed ecografie nel follow up.

In accordo con le linee guida NICE [22], l'isteroscopia è raccomandata in alternativa all'ecografia pelvica per la diagnosi di fibrosi submucosale, polipi e patologia endometriale. Essa è una tecnica efficiente e sicura con un basso rischio di complicanze, dolore e ansia per molte donne [24].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Approach to the patient with postmenopausal uterine bleeding. Goodman, A. 2023, Vol. UpToDate.
2. Endometrial cancer. CROSBIE, Emma J., et al. 399.10333: 1412-1428., 2022, Vol. The Lancet.
3. Abnormal uterine bleeding during the reproductive years. . DAVIDSON, Bridget R., et al. 57.3: 248-254, 2012, Vol. Journal of Midwifery & Women's Health.
4. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. . CLARKE, Megan A., et al. 223.4: 549, 2020, Vol. American journal of obstetrics and gynecology.
5. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women. . KAUNITZ, Andrew M. 321.21: 2126-2127., 2019, Vol. JAMA.
6. FIGO-Sistema di classificazione (PALM-COEIN) delle cause di sanguinamento uterino anomalo in donne non gravide e in età riproduttiva. MUNRO, M. G., et al. 33.5: 289-303., 2011, Vol. Giornale italiano di ostetricia e ginecologia.
7. Abnormal uterine bleeding. . WHITAKER, Lucy e CRITCHLEY, Hilary OD. 34: 54-65., 2016, Vol. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.
8. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. . VITALE, Salvatore Giovanni, et al. 260: 70-77., 2021, Vol. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.
9. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. . ARMSTRONG, Amy J., et al. 19.5: 562-571., 2012, Vol. Journal of minimally invasive gynecology.
10. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. . TRIMBLE, Cornelia L., et al. 106.4: 812-819., 2006, Vol. Cancer.
11. Significance of concurrent endometrial cancer in women with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. . GIEDE, Kurt Christopher, et al. 30.10: 896-901., 2008, Vol. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.
12. Linee guida AIOM. Neoplasie dell'utero: endometrio e cervice.
13. Impact of hysteroscopy on course of disease in high-risk endometrial carcinoma. . LARISH, Alyssa, et al. 30.10., 2020, Vol. International Journal of Gynecologic Cancer.
14. Heavy menstrual bleeding. s.l. : NICE .
15. A mini-review of office hysteroscopic techniques for endometrial tissue sampling in postmenopausal bleeding. . HAIMOVICH, Sergio e TANVIR, Tanvir. 12.1: 21., 2021, Vol. Journal of Mid-life Health.
16. Best Practice in outpatient hysteroscopy. Guideline, RCOG/BSGE Joint. 2011.
17. Guideline No. 390-classification and management of endometrial hyperplasia. . AUCLAIR, Marie-Hélène, et al. 41.12: 1789-1800., 2019, Vol. Journal of obstetrics and gynaecology Canada.
18. Sampling in atypical endometrial hyperplasia: which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. . BOURDEL, Nicolas, et al. 23.5: 692-701., 2016, Vol. Journal of minimally invasive gynecology.
19. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. . SANDERSON, Peter A., et al. 23.2: 232-254., 2017, Vol. Human reproduction update.

20. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. KIMURA, T., et al. 85.2: 145-150., 2004, Vol. International Journal of Gynecology & Obstetrics.
21. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. . PASSARELLO, Kelly, KURIAN, Shiney e VILLANUEVA, Valerie. p. 157-165., 2019, Vol. Seminars in oncology nursing. WB Saunders.
22. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in management of endometrial hyperplasia: A systemic review and meta-analysis. . ELASSALL, Gena M., et al. 102432., 2022, Vol. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction .
23. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. . CHAE-KIM, Jennifer, et al. 31.12., 2021, Vol. International Journal of Gynecologic Cancer.
24. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. . CLARKE, Megan A., et al. 178.9: 1210-1222., 2018, Vol. JAMA internal medicine.
25. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. . CONCIN, Nicole, et al. 31.1., 2021, Vol. International Journal of Gynecologic Cancer.