

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA  
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E  
CHIRURGIA



TESI DI LAUREA

*Trattamento dell'atrofia vulvovaginale in pazienti oncologiche attraverso l'uso  
di un device vaginale di ossigenazione naturale per la somministrazione  
concomitante di acido ialuronico e ossigeno iperbarico topico*

Relatore

*Ch.mo Prof. Angelo Cagnacci*

Correlatore

*Prof. Claudia Massarotti*

Candidato

*Giorgia Asimaro*

Anno accademico 2020 - 2021

## INDICE

<b>1. ABSTRACT</b> .....	5
1.1 Scopo dello studio .....	5
1.2 Materiali e metodi.....	5
1.3 Risultati .....	5
1.4 Conclusioni.....	6
<b>2. TUMORE DELLA MAMMELLA</b> .....	7
2.1 Generalità .....	7
2.2 Dati epidemiologici .....	7
2.3 Fattori di rischio .....	7
2.4 Anatomia patologica .....	11
2.4.1 Classificazione istologica .....	11
2.4.2 Classificazione molecolare.....	12
2.5 Diagnosi.....	14
2.5.1 Anamnesi ed esame clinico .....	14
2.5.2 Imaging.....	14
2.6 Stadiazione clinica (TNM).....	16
2.7 Screening.....	18
2.7.1 Screening nella popolazione generale .....	18
2.7.2 Screening nelle donne ad alto rischio.....	19
2.7.3 Chemioprevenzione .....	19
2.8 Fattori prognostici e predittivi.....	19
2.9 Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo .....	21
2.9.1 Carcinoma duttale in situ (DCIS) .....	21
2.9.2 Carcinoma lobulare in situ/neoplasia lobulare in situ.....	22
2.9.3 Carcinoma microinvasivo (T1mic).....	22
2.10 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: trattamenti locoregionali .....	23
2.10.1 Chirurgia mammaria.....	23
2.10.2 Chirurgia ascellare omolaterale .....	24
2.10.3 Radioterapia.....	25
2.11 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: trattamenti sistemici adiuvanti.....	26
2.11.1 Ormonoterapia adiuvante.....	27

2.11.2	Chemioterapia adiuvante .....	30
2.11.3	Terapia adiuvante con agenti anti-HER2.....	31
2.12	Terapia sistemica neoadiuvante.....	32
2.12.1	Terapia neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile.....	32
2.12.2	Terapia neoadiuvante nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile .....	32
2.13	Tattamento della malattia metastatica (stadio IV).....	34
2.14	Gestione del follow-up.....	34
<b>3.</b>	<b>TERAPIA ENDOCRINA.....</b>	<b>35</b>
3.1	Tamoxifene.....	35
3.1.1	Meccanismo d'azione .....	35
3.1.2	Farmacocinetica .....	36
3.1.3	Ambiti d'utilizzo .....	37
3.1.4	Effetti collaterali.....	38
3.2	Raloxifene .....	41
3.3	Inibitori dell'aromatasi (AI) .....	42
3.3.1	Meccanismo d'azione .....	42
3.3.2	Diverse tipologie a confronto.....	43
3.3.3	Ambiti d'utilizzo .....	43
3.3.4	Effetti collaterali.....	44
3.4	LH-RH analoghi.....	47
<b>4.</b>	<b>ATROFIA VULVOVAGINALE .....</b>	<b>48</b>
4.1	Definizione ed epidemiologia.....	48
4.2	Eziologia .....	48
4.3	Fisiopatologia.....	49
4.4	Sintomi e segni.....	51
4.5	Diagnosi.....	52
4.6	Tattamento.....	53
4.6.1	Terapie ormonali.....	54
4.6.2	Terapie non ormonali.....	56
<b>5.</b>	<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO .....</b>	<b>59</b>

<b>6. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>60</b>
6.1 Pazienti.....	60
6.2 Metodi.....	61
6.2.1 Compilazione dei questionari SF-36, FSFI, FSDS-R, UDI.....	63
6.2.2 Diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione delle scale VHIS e VAS.....	66
6.2.3 Trattamento.....	68
6.2.4 Consegna di HyaloGyn® gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento.....	71
<b>7. RISULTATI</b> .....	<b>81</b>
7.1 Descrizione delle pazienti.....	81
7.2 Stato delle pazienti alla V0.....	84
7.3 Cambiamenti riscontrati nel corso del trattamento.....	88
7.4 Stato delle pazienti alla V5.....	97
7.5 Follow up.....	101
<b>8. DISCUSSIONE</b> .....	<b>102</b>
<b>9. CONCLUSIONI</b> .....	<b>104</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>106</b>

## 1. ABSTRACT

### 1.1 Scopo dello studio

Il tumore mammario, tumore più comune nelle giovani donne, prevede terapie che allungano la vita ma che danno molti effetti collaterali come l'atrofia vulvovaginale, la quale non ha ancora una terapia veramente efficace.

Questo studio prospettico ha lo scopo di valutare gli effetti della concomitante somministrazione di ossigeno iperbarico topico e di acido ialuronico, effettuata attraverso un dispositivo medico di ossigenazione naturale vaginale, nel migliorare la sintomatologia di 15 pazienti affette da atrofia vulvovaginale indotta dalla menopausa iatrogena correlata al tumore della mammella.

### 1.2 Materiali e metodi

Il protocollo "Caress Flow<sup>®</sup>" si basa sull'utilizzo combinato di ossigeno ad alta concentrazione e una soluzione di acido ialuronico a basso peso molecolare. Lo schema terapeutico prevede sei sedute a distanza di 14 giorni l'una dall'altra, numerate dalla V0 alla V5; per i primi 10 minuti viene erogato ossigeno a livello vaginale attraverso l'utilizzo di una cannula monouso, per i successivi 5 minuti viene aggiunta all'ossigeno la soluzione di acido ialuronico a basso peso molecolare. Viene consigliata l'applicazione di un gel vaginale contenente acido ialuronico per le 7 sere seguenti al trattamento, con scopo adiuvante. Sia l'ossigeno che l'acido ialuronico hanno lo scopo di promuovere l'idratazione e il turgore dei tessuti.

In tutte le sedute terapeutiche vengono valutate due scale: la VHIS (inerente al benessere vaginale) e la VAS per la dispareunia e per il bruciore vaginale. Nell'arco della prima (V0), terza (V2) e sesta seduta (V5) vengono proposti alle pazienti alcuni questionari, in particolare il questionario di valutazione della qualità della vita SF 36, l'urogenital distress inventory UDI, il questionario sulle preoccupazioni sessuali femminili FSDS-R e infine il questionario di valutazione dei disturbi della sessualità femminile FSFI.

A distanza di un mese dall'ultima seduta, le pazienti sono sottoposte ad una visita ginecologica finale associata alla compilazione dei questionari citati in precedenza.

### 1.3 Risultati

Dalla visita V0 alla visita V5 i valori della scala VHIS, che valuta idratazione, lubrificazione, elasticità, pH vaginale ed epitelio, sono incrementati in maniera statisticamente significativa passando da una media di 9.47 ( $\sigma$  2.26) ad una di 17.00 ( $\sigma$

3.87); all'inizio della terapia il 100% delle pazienti aveva diagnosi di atrofia vulvovaginale, al suo termine nessuna paziente (0%) aveva ancora questa diagnosi. Anche i risultati della scala VAS per la dispareunia sono migliorati in maniera statisticamente significativa, passando da 8.93 ( $\sigma$  1.49) alla V0 a 4.07 ( $\sigma$  2.60) alla V5, con quindi una notevole riduzione dell'intensità del sintomo; discorso analogo vale per i valori della scala VAS per il bruciore, i quali sono migliorati passando da 4.93 ( $\sigma$  3.15) alla V0 a 2.00 ( $\sigma$  2.57) alla V5.

In base ai risultati ottenuti dal questionario SF 36 sulla qualità di vita, il parametro che ha dimostrato un maggior miglioramento è quello riferito alla limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi: si è passati da una media di 59.99 ( $\sigma$  45.78) alla V0 ad una di 75.56 ( $\sigma$  62.22) alla V5; meno significativi invece i dati sull'energia/stanchezza e sulla salute in generale. Il questionario FSFI sulla funzione sessuale femminile ha confermato l'incremento della lubrificazione, i cui valori sono passati da 0.84 ( $\sigma$  1.13) alla V0 a 2.24 ( $\sigma$  2.17) alla V5; miglioramenti riguardano anche gli altri parametri valutati ovvero desiderio, eccitazione, orgasmo, soddisfazione e dolore. Il questionario FSDS-R ha dimostrato una riduzione delle preoccupazioni sessuali femminili, con punteggi che vanno da 32.67 ( $\sigma$  15.26) alla V0 a 25.40 ( $\sigma$  16.27) alla V5. Analogamente ai precedenti, anche i risultati del questionario UDI rispecchiano una riduzione dei sintomi urogenitali, passando da 18.9 ( $\sigma$  17.02) alla V0 a 6.4 ( $\sigma$  6.3) alla V5.

Infine, i dati del follow up dimostrano una stabilizzazione dei risultati ottenuti alla V5 per quanto riguarda la scala VHIS (17.33 con  $\sigma$  2.60 al follow up, 17.00 con  $\sigma$  3.87 alla V5) e il questionario FSDS-R; si è visto invece un lieve peggioramento della scala VAS per la dispareunia (5.22 con  $\sigma$  2.33 al follow up, 4.07 con  $\sigma$  2.60 alla V5), della scala VAS per il bruciore (2.40 con  $\sigma$  2.27 al follow up, 2.00 con  $\sigma$  2.57 alla V5) e del questionario UDI.

#### **1.4 Conclusioni**

I risultati ottenuti dimostrano un netto miglioramento dei vari aspetti valutati, in particolare per quanto riguarda l'incremento della lubrificazione e la maggior sensazione di benessere vaginale, i quali si riflettono positivamente sulla vita sessuale con una riduzione del dolore causato dalla penetrazione durante i rapporti.

La stabilizzazione di alcuni parametri e il lieve peggioramento di altri parametri al follow up lasciano presagire che in futuro potranno essere stilati dei protocolli terapeutici più strettamente basati sulle esigenze delle pazienti.

## 2. TUMORE DELLA MAMMELLA

### 2.1 Generalità

Il carcinoma mammario è una neoplasia che deriva dalla proliferazione maligna delle cellule epiteliali dei dotti o dei lobuli della mammella [1]. Quasi tutti i tumori della mammella sono adenocarcinomi e vengono classificati in tre gruppi biologici in base all'espressione del recettore degli estrogeni (ER) e di HER2 [2].

### 2.2 Dati epidemiologici

Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequente nelle donne se non si considerano i carcinomi cutanei; nel sesso femminile, un tumore maligno su tre (30%) è un tumore mammario. L'incidenza è diversa a seconda della fascia d'età: nella fascia 0-49 aa l'incidenza è del 41%, nella fascia 50-69 aa è del 35% e nella fascia +70 aa è del 22%. L'andamento della curva d'incidenza vede una crescita esponenziale fino agli anni della menopausa, un plateau poco dopo la menopausa e una progressiva risalita dopo i 60 aa. Il trend d'incidenza in Italia è in leggero aumento, circa +0,3% per anno [3].

Nel mondo, nel 2018, le nuove diagnosi di carcinoma mammario nelle donne sono state 2.1 milioni e sono circa 630.000 le donne decedute per questo motivo [4].

Il carcinoma mammario rappresenta in Italia la prima causa di morte per tumore nelle donne, con una stima di circa 12.300 decessi nel 2020. Al contrario dell'incidenza, il trend della mortalità appare in diminuzione, -6% dal 2015 al 2020; questo deve essere attribuito alla crescente diffusione di programmi di diagnosi precoce e ai progressi terapeutici. La sopravvivenza a 5 aa in Italia è pari all'87% [3].

### 2.3 Fattori di rischio

Nel complesso, i fattori di rischio del carcinoma della mammella sono più frequenti nei paesi sviluppati rispetto a quelli in via di sviluppo e sottosviluppati, motivo per cui questo tipo di tumore ha maggiore incidenza nelle culture industrializzate [5].

I vari fattori di rischio identificati sono i seguenti:

- Sesso femminile: è il principale fattore di rischio; nei maschi, seppur raro, può essere presente (1% della totalità dei tumori alla mammella) [4];

- Et : dopo il sesso femminile, l'et    uno dei pi  importanti fattori di rischio del carcinoma mammario, perci    necessario sviluppare un programma di screening [6].

Il rischio di sviluppare un carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'et : la probabilit    del 2,3% fino ai 49 aa, del 5,4% dai 50 ai 69 aa e del 4,5% dai 70 agli 84 aa. Questa correlazione potrebbe essere legata sia allo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso del tempo, sia al danneggiamento del DNA dovuto al progressivo accumularsi di alterazioni epigenetiche che portano all'alterazione dell'equilibrio fra geni soppressori ed oncogeni [3];

- Fattori ormonali: gli estrogeni, sia endogeni che esogeni, rappresentano un fattore di rischio [6] e, di conseguenza, sono considerati tali sia l'assunzione della terapia endocrina sostitutiva nel periodo della menopausa (soprattutto se la suddetta terapia   a base di estroprogestinici sintetici ad attivit  androgenica), sia l'assunzione di terapia contraccettiva orale [3].

L'aumentato rischio correlato all'uso della terapia sostitutiva   in relazione alla durata della somministrazione della terapia ed   reversibile alla sospensione [3];

- Fattori riproduttivi: una lunga durata del periodo fertile con menarca precoce e menopausa tardiva (vi   quindi una pi  lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi estrogenici); la nulliparit ; la prima gravidanza a termine tardiva (dopo i 30 anni); il mancato allattamento al seno [3].

Per quanto riguarda la gravidanza, essa si associa nel complesso ad un ridotto rischio di carcinoma mammario nel corso della vita: infatti, se   vero che la gravidanza genera elevati livelli di estradiolo circolanti, cui consegue un aumento transitorio del rischio a breve termine,   altrettanto vero che induce una differenziazione terminale dell'epitelio mammario e fornisce sollievo del tessuto dagli effetti del ciclo ovarico [5].

Ogni anno di ritardo nella menopausa incrementa il rischio di carcinoma mammario del 3%; ogni anno di ritardo nel menarca o ogni gravidanza diminuisce il rischio del 5 e del 10% rispettivamente [6].

L'allattamento al seno riduce il rischio di carcinoma mammario per una serie di motivi: le cellule mammarie vengono modificate per far s  che possano produrre il latte dopo la gravidanza, riducendo la suscettibilit  del tessuto nei confronti degli estrogeni; l'allattamento inibisce l'ovulazione e quindi riduce l'esposizione agli

estrogeni; l'escrezione di agenti cancerogeni attraverso il latte umano e l'esfoliazione del tessuto mammario (con eliminazione delle cellule con DNA danneggiato) riducono la suscettibilità alle mutazioni; l'allattamento è correlato ad una riduzione della concentrazione sierica d'insulina (che è a sua volta un fattore di rischio) [7];

- Fattori dietetici e metabolici: l'alimentazione di tipo occidentale (Western pattern diet) [4]; l'elevato consumo di grassi animali (diete ipercaloriche ricche di grassi saturi) e di alcool (il consumo di alcool può aumentare il livello sierico degli ormoni estrogeno-correlati e può attivare la via di segnalazione del recettore dell'estrogeno [6]); il basso consumo di fibre vegetali; la sedentarietà. Due fattori di rischio per il carcinoma mammario che stanno assumendo un'importanza sempre maggiore sono l'obesità e la sindrome metabolica. L'obesità rappresenta un fattore di rischio legato all'abbondanza di tessuto adiposo: quest'ultimo, nel periodo postmenopausale, rappresenta la fonte principale di estrogeni con conseguente stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria [3]. La sindrome metabolica è definita come presenza di almeno tre dei seguenti fattori: obesità addominale (circonferenza vita negli uomini >102 cm, nelle donne >88 cm), ipertensione arteriosa (>130 mmHg di sistolica e >85 mmHg di diastolica), iperglicemia (a digiuno >110 mg/dl) o terapia farmacologica specifica o precedente diagnosi di diabete mellito di tipo 2, elevati livelli di trigliceridi (>150 mg/dl) o trattamento farmacologico in atto per ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL (negli uomini <40 mg/dl, nelle donne <50 mg/dl) o terapia farmacologica specifica per ipercolesterolemia [8]. La sindrome metabolica aumenta non solo il rischio di malattie cardiovascolari ma anche quello di carcinoma mammario, questo perché nei soggetti affetti da questa sindrome è presente una resistenza insulinica a cui l'organismo risponde stimolando la secrezione d'insulina, la quale agisce sul recettore IGF-1R (recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1) attivando le vie di segnalazione cellulari alla base della crescita neoplastica [3].

Controverso è il ruolo del fumo di sigaretta; a favore di una sua classificazione come fattore di rischio ci sono alcune dimostrazioni: agenti mutageni del fumo di sigaretta sono stati riscontrati nel liquido mammario di donne che non allattano e, inoltre, il rischio di carcinoma mammario è elevato nelle donne che fumano e bevono alcool. Di conseguenza, in base alle prove accumulate fino ad oggi,

l'abitudine al fumo (soprattutto se in tenera età) sembra aumentare il rischio d'insorgenza di carcinoma mammario [6].

I fattori dietetici, metabolici e lo stile di vita sono fattori modificabili: se si attua una regolare attività fisica quotidiana abbinata ad una dieta ricca in vegetali e in fibre (ad esempio, la dieta mediterranea), è possibile ridurre il rischio di sviluppare un carcinoma mammario poiché si migliora l'assetto metabolico ed ormonale [3];

- Esposizione a radiazioni: può essere dovuta a terapia antitumorale o a incidenti nucleari; il rischio aumenta in relazione alla giovane età (soprattutto se prima dei 30 anni) e all'aumento della dose di radiazioni [2];
- Familiarità ed ereditarietà: la stragrande maggioranza dei carcinomi mammari è rappresentata da forme sporadiche; tuttavia, il 5-7% è legato a fattori ereditari: ¼ del totale dei carcinomi mammari ereditari è dovuto alla mutazione dei geni BRCA-1 e BRCA-2; in particolare, le donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 hanno un rischio di ammalarsi di carcinoma mammario nel corso della loro vita pari al 65% e, per quanto riguarda le mutazioni del gene BRCA-2, questo rischio è del 40%. Gli altri fattori ereditari coinvolti sono: la mutazione del gene PALB2, quelle del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) o del gene CHEK2, quella di p53 (Sindrome di Li-Fraumeni), quella del gene PTEN (Sindrome di Cowden), la Sindrome di Peutz-Jeghers [3];
- Razza/etnia: la differente incidenza del tumore alla mammella nelle varie etnie è in parte dovuta alla variabilità nella frequenza degli alleli associati al tumore (ad esempio, le mutazioni di BRCA-1 e BRCA-2 sono particolarmente prevalenti negli ebrei askenaziti) [2];
- Tessuto mammario ad alta densità: donne con un'elevata densità mammografica del seno hanno un rischio da 4 a 6 volte maggiore di sviluppare un tumore alla mammella ER positivo o ER negativo rispetto alle donne con un minore grado di radiodensità [2];
- Malattia benigna della mammella: presenza di un'iperplasia atipica o di un'alterazione proliferativa in una precedente biopsia mammaria [2].

## 2.4 Anatomia patologica

### 2.4.1 Classificazione istologica

Più del 95% dei tumori maligni della mammella è rappresentato da adenocarcinomi che originano dal sistema dutto-lobulare sottoforma di carcinomi in situ; tuttavia, al momento della diagnosi, almeno il 70% di questi ha già invaso lo stroma superando la membrana basale. La differenza fra carcinoma in situ e carcinoma infiltrante risiede proprio in questo passaggio: il carcinoma in situ è una proliferazione neoplastica epiteliale che rimane confinata nei dotti-lobuli ad opera della membrana basale; invece, il carcinoma infiltrante supera questa membrana potendo raggiungere i vasi e da qui spingersi ai linfonodi e ad altre sedi più distanti [2].

La classificazione anatomico-patologica dei tumori della mammella prevede i tipi istologici riportati nella *Tabella 1 - Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2019* ed è stata stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2019 [3].

*Tabella 1 - Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2019*

TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA
Carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS*; carcinoma lobulare; carcinoma tubulare; carcinoma cribriforme; carcinoma mucinoso; cistoadenocarcinoma mucinoso; carcinoma infiltrante micropapillare; adenocarcinoma apocrino; carcinoma metaplastico.
<i>Tumori rari del tipo ghiandolare salivari:</i> carcinoma a cellule aciniche; carcinoma adenoideo cistico; carcinoma secretorio; carcinoma mucoepidermoide; adenocarcinoma polimorfo; carcinoma a cellule alte con polarità invertita.
<i>Neoplasie neuroendocrine:</i> tumore neuroendocrino; carcinoma neuroendocrino.
<b>Proliferazioni epiteliali benigne e precursori:</b> iperplasia duttale usuale; lesioni a cellule colonnari; iperplasia duttale atipica
<b>Adenosi e lesioni sclerosanti benigne:</b> adenosi sclerosante; adenoma apocrino; adenosi microghiandolare; cicatrice radiale/lesione sclerosante complessa.
<b>Adenomi:</b> adenoma tubulare NAS; adenoma lattazionale; adenoma duttale NAS.
<b>Tumori epiteliali-mioepiteliali:</b> adenoma pleomorfo; adenomioepithelioma NAS; adenomioepithelioma con carcinoma; carcinoma epiteliale-mioepiteliale.
<b>Neoplasie papillari:</b> papilloma intraduttale; carcinoma duttale in situ; carcinoma papillare incapsulato; carcinoma papillare incapsulato con invasione; carcinoma solido-papillare in situ; carcinoma solido-papillare con invasione; adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione.
<b>Neoplasia lobulare non invasiva:</b> iperplasia lobulare atipica; carcinoma lobulare in situ NAS; carcinoma lobulare in situ classico; carcinoma lobulare in situ florido; carcinoma lobulare in situ pleomorfo.
<b>Carcinoma duttale in situ (CDIS):</b> carcinoma intraduttale, non-infiltrante, NAS, CDIS di basso grado; CDIS di grado nucleare intermedio; CDIS di alto grado nucleare.

TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA Amartoma; fibroadenoma; tumore filloide.
TUMORI DEL CAPEZZOLO Adenoma del capezzolo; tumore siringomatoso; malattia di Paget del capezzolo.
TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA Tumori vascolari; tumori fibroblastici e miofibroblastici; tumori dei nervi periferici; tumori del muscolo liscio; tumori del tessuto adiposo; altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali.
TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA Linfomi.
TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE Carcinoma invasivo; carcinoma in situ.
TUMORI METASTATICI
SINDROMI GENETICHE TUMORALI

\*Carcinoma oncocitico; carcinoma ricco in lipidi; carcinoma ricco in glicogeno; carcinoma sebaceo. Per alcune di queste forme possono esistere varianti istologiche o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione secondo Elston ed Ellis che deve essere effettuato per tutti gli istotipi invasivi.

Come si evince dalla *Tabella 1 - Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2019*, ad oggi sono ancora in uso i termini “duttale” e “lobulare” sia in riferimento ai carcinomi in situ che a quelli infiltranti; tuttavia, la maggior parte delle osservazioni suggerisce che tutti i carcinomi abbiano origine dall'unità dutto-lobulare terminale [2].

Il carcinoma infiltrante NST (no special type) comprende il gruppo più ampio in assoluto dei carcinomi della mammella (70-80%): è una definizione di default che identifica un gruppo eterogeneo di carcinomi che non presentano sufficienti caratteristiche per essere classificati come tipi istologici speciali (ad esempio il carcinoma lobulare, tubulare ecc.) [3].

#### 2.4.2 Classificazione molecolare [3]

Tramite analisi di espressione genica condotte mediante metodica di “microarray” è possibile individuare quattro sottotipi di carcinomi invasivi:

- “Luminali A”: neoplasie con marcata espressione dei recettori ormonali. Hanno prognosi favorevole, migliore rispetto a quella dei “luminali B”;
- “Luminali B”: neoplasie che, pur esprimendo i recettori ormonali, hanno un rischio elevato di recidiva a causa dell’elevato indice proliferativo correlato all’alta espressione dei geni di proliferazione;
- “HER2”: neoplasie che esprimono HER2. Hanno la prognosi peggiore insieme ai “basal like”;
- “Basal like”: neoplasie caratterizzate dall’assenza dei recettori ormonali e di HER2 ma con un’aumentata espressione delle citocheratine basali come CK5/6 e CK14. Hanno la prognosi peggiore insieme agli “HER2”.

Nella pratica clinica, la valutazione immunohistochimica dello stato dei recettori ormonali, del Ki67 (proteina cellulare strettamente associata alla proliferazione cellulare) e di HER2 permette l’identificazione di quattro sottogruppi fenotipici che presentano una relativa corrispondenza ai quattro derivati dai profili di espressione genica. I gruppi immunofenotipici di rilevanza clinica e con importanti implicazioni terapeutiche sono:

- Luminali A: recettori ormonali positivi, HER2 negativo, bassa attività proliferativa (di cui fanno parte spesso alcuni istotipi speciali, ad esempio il carcinoma tubulare, il lobulare classico ecc.). In particolare [9] hanno recettori estrogenici positivi, recettori progestinici positivi con valore di positività >20%, HER2 negativo e basso Ki67 (cut off 20%, in precedenza si utilizzava invece 14%);
- Luminali B/HER2 negativi: recettori ormonali positivi, HER2 negativo, alta attività proliferativa;
- Luminali B/HER2 positivi: recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (score 3+ nelle reazioni immunohistochimiche) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;
- HER2 positivi (non luminali): entrambi i recettori ormonali negativi, HER2 sovraespresso (score 3+) o amplificato (FISH o altre metodiche);
- Triplo-negativi: entrambi i recettori ormonali negativi e HER2 negativo. Questo sottogruppo comprende alcuni istotipi speciali (ad esempio il midollare tipico, l’adenoido-cistico) a basso rischio di ripresa; nell’80% dei casi corrisponde al sottogruppo genico “basal-like”.

I quattro sottotipi immunofenotipici elencati si associano a grandi differenze in termini di sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e anche sopravvivenza globale.

## 2.5 Diagnosi

Per la diagnosi ci si affida all'esame clinico, all'imaging e alla conferma anatomopatologica.

### 2.5.1 Anamnesi ed esame clinico [4]

È fondamentale raccogliere la storia medica personale completa e la storia familiare relativa a tumori mammari, ovarici e/o altri tumori, lo stato di menopausa (se ci sono dei dubbi si procede alla misurazione sierica di estradiolo e di FSH) e un esame fisico completo. L'esame obiettivo consiste nella palpazione bimanuale del seno e dei linfonodi regionali; si possono poi ricercare segni di metastasi a distanza: ossa, fegato, polmoni, sistema nervoso (l'esame neurologico viene eseguito solo quando sono presenti sintomi).

### 2.5.2 Imaging

Le tecniche d'imaging sono potenti strumenti per la diagnosi e il monitoraggio della risposta alla terapia del tumore della mammella.

- Mammografia [10]: è l'esame "gold standard" per l'individuazione del tumore. Ha molti vantaggi: alta sensibilità, alta specificità, economica, ben tollerata dalla paziente; l'uso della mammografia ha dimostrato una riduzione della mortalità per tumore al seno del 19%. Ha però alcuni svantaggi: dolorosa, fonte di ansia, possibili falsi allarmi, esposizione a radiazioni;
- Ecografia [10]: è la tecnica d'imaging più comune nel tumore della mammella insieme alla mammografia; a differenza di quest'ultima, l'ecografia non espone la paziente a radiazioni, motivo per cui viene preferita nelle giovani donne e nelle donne in gravidanza e in allattamento;
- Risonanza magnetica (RM): questa tecnica può essere usata per vari scopi, fra cui il monitoraggio della risposta alla terapia, il monitoraggio delle pazienti ad alto rischio, la valutazione delle metastasi e delle eventuali recidive [10].

Non è raccomandata di routine, dovrebbe essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni [4]:

- carcinoma mammario familiare associato a mutazioni BRCA (I, A);
- tumori lobulari (I, A);

- densità mammaria elevata (II, B);
- sospetto di multifocalità/multicentricità, in particolare nel tumore lobulare (I, A);
- ampie discrepanze fra i risultati dell'imaging convenzionale (mammografia, ecografia) e l'esame clinico (III, B);
- eseguita prima e dopo la terapia neoadiuvante per valutare la risposta ad essa (II, A);
- in caso di risultati inconcludenti all'imaging convenzionale (ad esempio una positività dei linfonodi ascellari con tumore mammario primitivo occulto) (III, A);
- presa in considerazione in caso di protesi mammarie.

Utilizzando le tecniche d'imaging riportate è possibile stilare la classificazione radiologica BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) che ha l'obiettivo di inquadrare le lesioni mammarie in diverse categorie di rischio oncologico, da cui dipenderà il management della paziente [11]:

- Categoria 0 (incompleta): il rischio oncologico non è determinabile, richiede ulteriori esami d'imaging per fare una valutazione finale;
- Categoria 1 (negativa): il referto mammografico non descrive nessun reperto benigno specifico; il rischio oncologico è nullo, l'indicazione è continuare con il normale programma di screening;
- Categoria 2 (reperto benigno): il referto mammografico descrive un reperto benigno; il rischio oncologico è nullo, l'indicazione è continuare con il normale programma di screening;
- Categoria 3 (reperto probabilmente benigno): la lesione ha una probabilità di malignità inferiore al 2%; il rischio oncologico è basso ma non nullo, perciò l'indicazione è un follow-up con tempistiche più ristrette;
- Categoria 4 (anomalia sospetta): vi è un'ulteriore classificazione in base al sospetto di malignità pari al 2-10% (4°), al 10-50% (4B) e al 50-95% (4C); il rischio oncologico è elevato perciò vi è necessità di uno studio anatomopatologico (aspirazione o biopsia);
- Categoria 5 (reperto altamente suggestivo di malignità): la probabilità di malignità è >95%; per poter assegnare questa categoria è necessario rilevare numerose caratteristiche all'imaging, infatti da una sola caratteristica non può derivare un

così alto rischio. Come per la categoria 4, anche in questo caso è necessario uno studio anatomopatologico;

- Categoria 6 (malignità provata alla biopsia): il reperto è stato confermato come maligno dopo lo studio bioptico e l'imaging è stato eseguito prima dell'intervento chirurgico d'escissione.

## 2.6 Stadiazione clinica (TNM) [3]

Il sistema di stadiazione clinica più adottato è il TNM; quello attualmente in uso è stato rivisto dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC - ottava edizione) nel 2018.

*Tabella 2 - classificazione clinica AJCC 2017*

<p>“T” - TUMORE PRIMITIVO</p> <p>Tx: tumore primitivo non definibile;            T0: non evidenza del tumore primitivo;            Tis: carcinoma in situ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis (DCIS): carcinoma duttale in situ</li> <li>• Tis (Paget): Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante</li> </ul> <p>T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1mi: microinvasione <math>\leq 1</math> mm</li> <li>• T1a: tumore dalla dimensione compresa fra 1 mm e 5 mm</li> <li>• T1b: tumore dalla dimensione <math>&gt;5</math> mm e <math>\leq 10</math> mm</li> <li>• T1c: tumore dalla dimensione <math>&gt;10</math> mm e <math>\leq 20</math> mm</li> </ul> <p>T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima;            T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima;            T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)</li> <li>• T4b: ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (compresa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio</li> <li>• T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b</li> <li>• T4d: carcinoma infiammatorio</li> </ul>
<p>“N” - LINFONODI REGIONALI</p> <p>Nx: linfonodi regionali non valutabili;            N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico);            N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0,2 mm ma nessuno maggiore di 2,0 mm)</li> </ul>

<p>N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture</li> <li>• N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)</li> </ul> <p>N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali</li> <li>• N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari</li> <li>• N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari</li> </ul>
<p>“M” - METASTASI A DISTANZA</p> <p>Mx: metastasi a distanza non accertabili;</p> <p>M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cm0 (i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi</li> </ul> <p>M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm.</p>

In base alla classificazione TNM è possibile stadiare la neoplasia allo scopo di avere determinate categorie con stesse caratteristiche prognostiche e terapeutiche.

*Tabella 3 - classificazione in stadi del carcinoma mammario - AJCC 2017*

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1 - T1mi	N0	M0
Stadio I B	T0	N1 mi	M0
	T1 - T1mi	N1 mi	M0
Stadio II A	T0	N1	M0
	T1 - T1mi	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0

	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadio III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadio III C	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

## 2.7 Screening

### 2.7.1 Screening nella popolazione generale [3]

In Italia, la mammografia è ritenuto il test più efficace di screening ed è da preferire la tecnica digitale (DM, *digital mammography*) a quella analogica. Nel 2019 sono state pubblicate le nuove linee guida europee per lo screening mammografico redatte dall'European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC), secondo cui le donne a rischio nella media (e quindi senza aumento del rischio a causa di predisposizione genetica ecc.) dovrebbero sottoporsi ai seguenti programmi di screening in base alla loro età:

- età di 40-45 anni: nessuno screening;
- età di 45-49 anni: screening con mammografia ogni 2-3 anni;
- età di 50-69 anni: screening con mammografia ogni 2 anni;
- età di 70-74 anni: screening con mammografia ogni 3 anni.

In alcune regioni italiane il programma di screening è stato esteso anche alle donne fra i 45 e i 49 anni con mammografia annuale.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è dibattuto: secondo l'ECIBC, gli studi condotti fino ad ora sembrano spostare l'equilibrio fra benefici e danni della tomosintesi a favore dei benefici, anche se la certezza delle prove è bassa. Per quanto riguarda invece la tomosintesi come tecnica d'approfondimento nei casi clinicamente sospetti, il discorso cambia: le linee guida ECIBC la raccomandano.

### 2.7.2 Screening nelle donne ad alto rischio [3]

Nelle donne ad alto rischio i controlli strumentali vengono iniziati all'età di 25 anni oppure 10 anni prima dell'età d'insorgenza del tumore nel familiare più giovane. In particolare, la Risonanza Magnetica Mammaria (RM) con mezzo di contrasto a cadenza annuale è effettuata nelle donne ad alto rischio definite come:

- aventi mutazione BRCA-1 o BRCA-2;
- aventi lifetime risk del 20-25% secondo i comuni modelli di predizione del rischio;
- affette da sindrome di Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba;
- sottoposte a pregressa radioterapia toracica fra i 10 e i 30 anni.

Le donne sottoposte a RM non devono eseguire né l'ecografia né la mammografia perché il contributo dato da queste tecniche d'imaging è limitato.

### 2.7.3 Chemioprevenzione [3]

In Italia è possibile effettuare chemioprevenzione nelle donne ad alto rischio, includendo in questa definizione quelle donne con rischio di sviluppare un tumore della mammella  $\geq 1,66\%$  nei 5 anni futuri,  $>8\%$  a 10 anni nella decade 40-50 o  $>30\%$  lifetime. In particolare, AIFA ha inserito sia il tamoxifene che il raloxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento preventivo del carcinoma mammario nelle donne ad alto rischio (per il raloxifene un altro criterio è essere in postmenopausa); ad oggi, gli inibitori delle aromatasi a scopo chemiopreventivo sono off-label in tutti i Paesi.

## 2.8 Fattori prognostici e predittivi [3]

I fattori prognostici, ovvero i fattori correlati alla sopravvivenza della paziente, si sono dimostrati utili nella scelta del tipo di trattamento e sono i seguenti:

- Dimensioni del tumore: non esiste un valore soglia al di sopra o al di sotto del quale il tumore può essere considerato rispettivamente a cattiva o a buona prognosi, eccezion fatta per i tumori molto piccoli;
- Stato dei linfonodi ascellari: vengono valutati insieme agli altri fattori prognostici. Né la presenza di cellule tumorali isolate (ITC) né la presenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella sembrano ricoprire un ruolo prognostico rilevante;

- Grado istologico: un grado istologico G3 (elevato) è un fattore prognostico sfavorevole, invece un grado intermedio (G2) è di difficile valutazione;
- Attività proliferativa: viene misurata tramite l'espressione del Ki67 e ad oggi non è ancora possibile definire un valore soglia al di sopra o al di sotto del quale il tumore possa essere definito rispettivamente ad elevata o bassa attività proliferativa e quindi per predire l'efficacia dei trattamenti (chemioterapia ed ormonoterapia);
- Tipo istologico: gli istotipi correlati ad una prognosi favorevole sono il tubulare, il cribriforme, l'adenoideo-cistico e il carcinoma NST con pattern "midollare"; in realtà, riferendosi a quest'ultimo, è stato recentemente dimostrato che l'espressione di alti livelli di geni correlati alla componente infiammatoria è un fattore indipendente di prognosi, perciò la sua buona prognosi è correlata alla componente infiammatoria. Per quanto riguarda il carcinoma lobulare, i dati sono controversi;
- Invasione vascolare: sembra essere predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da riprese di malattia e peggiore sopravvivenza globale nelle pazienti N- e con altri fattori di rischio, tuttavia non è ancora universalmente accettata come fattore prognostico;
- Stato di HER2: l'amplificazione genica di HER2 e la sovraespressione di HER2 all'immunoistochimica rappresentano un noto fattore prognostico e predittivo di risposta ai farmaci anti-HER2. Il tumore viene definito HER2 positivo se all'immunoistochimica si riscontra una positività con score 3+ oppure se, tramite FISH, si rileva un'amplificazione genica;
- Stato dei recettori ormonali (ER e PgR): esiste una relazione fra la positività dei recettori ed i benefici apportati dai trattamenti ormonali; i tumori con elevati livelli di recettori hanno una più alta probabilità di trarre beneficio dalla terapia endocrina;
- Multifocalità: questo termine corrisponde alla presenza di più focolai di tumore separati da parenchima sano. Il suo ruolo è controverso: da un lato è stato dimostrato un suo impatto sulle metastasi linfonodali, sull'aumento delle recidive locali e sull'aumento del rischio di morte correlato al cancro; dall'altro lato, secondo una review dell'MD Anderson Cancer Center, multifocalità e multicentricità non sono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza;

- Linfociti intratumorali: se l'infiltrato linfocitario stromale è spiccato, il tumore ha una prognosi migliore rispetto a quella di un tumore con deplezione linfocitaria.

I fattori predittivi sono correlati all'efficacia di un trattamento antitumorale e, per quanto riguarda il carcinoma della mammella, sono i seguenti:

- Stato di HER2 e dei recettori ormonali;
- PD-L1: è considerato un fattore predittivo se le cellule immunitarie infiltranti il tumore positive per PD-L1 rappresentano  $\geq 1\%$  dell'area tumorale;
- PIK3CA: mutazione su tessuto tumorale;
- Mutazione germinale dei geni BRCA 1 e/o 2.

## 2.9 Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo

### 2.9.1 Carcinoma duttale in situ (DCIS) [3]

La terapia locale prevede chirurgia e radioterapia.

- Chirurgia: in passato la terapia standard era la mastectomia semplice, oggi invece l'intervento più comune è l'escissione ampia con margini indenni associata a radioterapia. Il ruolo della mastectomia rimane fondamentale in alcune situazioni: se la malattia è troppo estesa per essere resecata conservativamente con un buon risultato estetico, se è impossibile raggiungere margini di resezione negativi e in caso di controindicazioni alla radioterapia; inoltre, bisogna considerarla in caso di DCIS micropapillare, DCIS con sanguinamento sospetto dal capezzolo e in base al desiderio della paziente.

Per quanto riguarda i margini di resezione, un margine  $\geq 2$  mm a seguito di intervento chirurgico conservativo seguito da radioterapia post-operatoria è associato ad un rischio di recidiva ipsilaterale ridotto rispetto a margini negativi  $< 2$  mm e sovrapponibile a margini più ampi (forza della raccomandazione: positiva forte);

- Radioterapia: il suo ruolo dopo chirurgia conservativa è assodato in caso di DCIS di intermedio/alto grado (riduce la recidiva mammaria omolaterale, sia in situ che infiltrante). In caso di DCIS di basso grado, il rischio assoluto di ricaduta intramammaria dopo la sola chirurgia conservativa è molto variabile; per tentare di classificare le pazienti identificando i casi in cui può essere proposto il trattamento radiante e i casi in cui può essere omesso è stato proposto lo score

Van Nuys Prognostic Index che si basa sull'età, sul diametro del tumore, sul grado e sull'ampiezza dei margini: alle donne con un punteggio basso (4-6) può essere proposta la possibilità di evitare la radioterapia anche se, ad oggi, questa esperienza non è validata da studi prospettici. Complessivamente, le evidenze disponibili propendono per una probabile omissione della radioterapia nelle pazienti con DCIS di basso grado (forza della raccomandazione: positiva debole).

La terapia sistemica con Tamoxifene (modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, SERM) nelle pazienti con DCIS e recettori estrogenici positivi può essere presa in considerazione; la decisione se proporre o meno questa terapia si basa sul rapporto rischio/beneficio soggettivo della paziente (forza della raccomandazione: positiva debole). Gli inibitori delle aromatasi (AI) non sono utilizzabili in Italia con tale indicazione poiché non esiste alcuna evidenza a loro sostegno.

Non esiste alcuna evidenza a sostegno della chemioterapia.

### 2.9.2 Carcinoma lobulare in situ/neoplasia lobulare in situ [3]

La terapia del carcinoma lobulare in situ (LCIS) prevede le seguenti opzioni:

- Sorveglianza: a causa del rischio aumentato di sviluppare una neoplasia maligna è necessario attuare una strategia preventiva globale che si basa sull'esame clinico ogni 6-12 mesi e sulla mammografia annuale;
- Chemioprevenzione;
- Mastectomia profilattica bilaterale: di norma l'LCIS non richiede questo tipo di chirurgia e neanche la monolaterale; tuttavia, la bilaterale va presa in considerazione nelle seguenti situazioni: donne che lo desiderano, donne con forte cancerofobia, donne ad alto rischio di carcinoma invasivo. La tecnica di scelta è la mastectomia nipple-sparing con ricostruzione immediata.

Nel caso in cui si tratti della variante pleomorfa di neoplasia lobulare in situ, ovvero una variante istologica rara con comportamento biologico più aggressivo, si procede ad escissione chirurgica senza radioterapia post-chirurgica.

### 2.9.3 Carcinoma microinvasivo (T1mic) [3]

Considerando che l'incidenza è bassa e che vi sono poche evidenze, i cardini del trattamento sono la chirurgia, il trattamento sistemico adiuvante e la radioterapia.

- Chirurgia: a livello mammario è identica a quella del carcinoma duttale in situ; la scelta fra mastectomia e chirurgia conservativa con radioterapia complementare dipende dalle condizioni cliniche generali della paziente, dal suo desiderio e dall'estensione della malattia. A livello dei linfonodi ascellari è raccomandata la ricerca del linfonodo sentinella e le indicazioni chirurgiche ascellari sono le stesse della forma infiltrante;
- Trattamento sistemico adiuvante: nel caso in cui la neoplasia esprima i recettori ormonali è possibile procedere a trattamento endocrino; in tutti gli altri casi, una volta assodata l'assenza di coinvolgimento dei linfonodi ascellari, il trattamento adiuvante non è indicato;
- Radioterapia: è sempre necessaria dopo chirurgia conservativa (sia secondo modalità convenzionale, sia mediante ipofrazionamento) mentre non è indicata a seguito di mastectomia.

## **2.10 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: trattamenti locoregionali**

I trattamenti loco-regionali prevedono la chirurgia mammaria, la chirurgia ascellare omolaterale e la radioterapia.

### 2.10.1 Chirurgia mammaria [3]

Preferibilmente viene eseguita in Centri di Senologia multidisciplinari certificati di alto volume (>150 casi). La scelta fra chirurgia radicale e conservativa dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalla preferenza della paziente, dalla presenza/assenza di controindicazioni alla radioterapia e dalle caratteristiche mammografiche. La chirurgia conservativa associata alla radioterapia della mammella è il trattamento di prima scelta nei pazienti con carcinoma invasivo allo stadio I-II; la mastectomia viene invece eseguita se l'approccio conservativo non è indicato/non è possibile oppure per desiderio della paziente.

Le controindicazioni generali all'approccio conservativo sono: impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici; compromissione delle condizioni fisiche/psichiche della paziente; presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne; tumori multicentrici (anche se quest'ultimo punto non è una controindicazione assoluta nel caso in cui la resezione sia completa e con margini negativi). Le controindicazioni specifiche alla radioterapia sono invece suddivise in assolute

(gravidanza; impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata ad una corretta irradiazione) e relative (precedente radioterapia locale; volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione; malattie del collagene in fase non attiva).

Nel caso in cui si ricorra alla mastectomia, è auspicabile che la ricostruzione mammaria sia immediata in quanto migliora la qualità di vita delle donne, non si associa a rischio aumentato di recidive loco regionali e non interferisce con l'eventuale diagnosi di queste ultime; può impiegare tessuti autologhi o impianti protesici e, nel primo caso, può essere effettuata in due tempi (espansore-protesi) oppure in un solo tempo (direct-to implant, DTI). Bisogna precisare inoltre che l'eventuale necessità di una radioterapia su parete toracica post-mastectomia (PMRT) non preclude l'esecuzione di una ricostruzione mammaria immediata.

In caso di carcinoma occulto, ovvero il carcinoma che si presenta con metastasi linfonodali ascellari senza però evidenza clinica/strumentale/istologica di localizzazione primitiva mammaria, il trattamento è controverso; una strada terapeutica percorribile è la dissezione ascellare seguita da irradiazione della mammella in toto.

#### 2.10.2 Chirurgia ascellare omolaterale [3]

La dissezione ascellare con asportazione di almeno 10 linfonodi è indicata nei seguenti casi: presenza di linfonodi ascellari clinicamente patologici e confermati a livello citomicroistologico pre-operatorio; presenza di linfonodo sentinella positivo con macrometastasi all'esame istologico oppure mancato reperimento dello stesso; tumore T4; carcinoma infiammatorio.

La biopsia del linfonodo sentinella è lo standard terapeutico per la stadiazione del cavo ascellare in caso di carcinoma mammario di stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi oppure clinicamente sospetti ma con agoaspirato negativo; viene applicata anche in caso di tumori multicentrici e di pregressa chirurgia mammaria/ascellare.

Se il tumore in questione è classificato come Ct1-T2, Cn0 con macrometastasi in 1-2 linfonodi sentinella e la paziente è stata sottoposta a chirurgia conservativa, radioterapia mammaria e terapia sistemica post-operatoria, è possibile considerare l'omissione della dissezione ascellare (forza della raccomandazione: positiva debole). Se invece il tumore è classificato come Ct1-T2, Cn0 con micrometastasi nel linfonodo sentinella, allora l'omissione della dissezione ascellare dovrebbe essere considerata indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria (forza della raccomandazione: positiva forte).

### 2.10.3 Radioterapia [3]

Dopo chirurgia conservativa, nella maggior parte dei casi, viene preso in considerazione il trattamento radiante sull'intero corpo mammario residuo, infatti questo riduce il rischio di recidiva locale e di mortalità (sia mortalità per tutte le cause che mortalità cancro-specifica); per decidere, ci si basa sulla compliance della paziente, sulla sua valutazione del rischio iniziale, sugli effetti avversi a lungo termine e sui risultati attesi cosmetici e funzionali. Il frazionamento convenzionale prevede l'erogazione di 50/50.4 Gy in 25-28 frazioni, con 5 sedute a settimana per una durata di 5 settimane. Un'altra opzione radioterapeutica che può essere proposta dopo chirurgia conservativa alle pazienti a basso rischio è l'irradiazione parziale della mammella (PBI), che consiste nell'irradiazione del solo letto tumorale e del tessuto mammario strettamente limitrofo tramite radioterapia a fasci esterni (EBRT), brachiterapia (BT) oppure radioterapia intraoperatoria (IORT/IEORT); i vantaggi consistono in un tempo di trattamento minore (con riduzione delle liste di attesa) e in una riduzione della tossicità legata proprio alla ridotta irradiazione di organi e tessuti sani.

La radioterapia della parete toracica post-mastectomia (PMRT) viene applicata in caso di: tumori primitivi >5 cm (Pt3 o superiore), che infiltrano la parete toracica e/o il muscolo pettorale e/o la cute, interessamento metastatico ascellare di 4 o più linfonodi; recentemente è stata riscontrata una riduzione delle recidive e della mortalità anche in caso di Pt1-T2 con soli 1-3 linfonodi positivi, nonostante ciò bisogna tenere presente che in alcune pazienti il rischio di ripresa di malattia è abbastanza basso da omettere la PMRT. La radioterapia delle stazioni linfonodali può trovare impiego sia dopo mastectomia che dopo chirurgia conservativa; la regione ascellare (I° e parte del II° livello) non necessita di irradiazione elettiva dopo dissezione ascellare tranne che in casi selezionati, perciò quando si parla di irradiazione linfonodale ci si riferisce al III° livello ascellare e alla regione sopraclaveare (IV° livello); l'irradiazione di tutte le stazioni linfonodali ascellari rappresenta un'opzione solo se c'è positività del linfonodo sentinella associata all'omissione della dissezione ascellare.

- Dopo mastectomia e dissezione linfonodale: le pazienti affette da una neoplasia Pt3-T4 o da una neoplasia con qualsiasi T ma 4 o più linfonodi ascellari positivi vanno incontro a irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare con o senza catena mammaria interna); le pazienti con neoplasia Pt3 N0 possono andare incontro a irradiazione della sola parete toracica oppure omissione della stessa in base ai fattori di rischio presenti, fra cui età, stato menopausale, fenotipo

biologico, grading tumorale ed invasione vascolare; le pazienti con neoplasia Pt1-T2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi stanno man mano guadagnando l'indicazione al trattamento radiante linfonodale, soprattutto se presentano dei parametri biologici non favorevoli;

- Dopo chirurgia conservativa: le pazienti affette da neoplasia con 4 o più linfonodi ascellari positivi vanno sempre incontro a irradiazione dei linfonodi regionali (in aggiunta alla mammella); le pazienti affette da neoplasia con 1-3 linfonodi ascellari positivi possono o meno sottoporvisi in base ai fattori di rischio presenti.

In caso di neoplasie localmente avanzate, riferendosi alle neoplasie T3-T4 con o senza interessamento linfonodale e alle neoplasie N2-N3 (con qualsiasi T), la radioterapia può essere eseguita sia dopo la terapia primaria (in base al suo esito e al tipo di chirurgia svolta), sia nel caso di impossibilità di eseguire l'intervento chirurgico.

Il timing della radioterapia è il seguente:

- Pazienti non candidate a trattamento chemioterapico: iniziare la radioterapia il prima possibile (entro 8-20 settimane) a patto che la ferita chirurgica sia guarita;
- Pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante: iniziare la radioterapia entro un mese dal termine della chemioterapia, infatti l'utilizzo contemporaneo di chemioterapia (soprattutto se si tratta di antracicline) e radioterapia è sconsigliato per l'aumentata cardiotossicità. Se invece la chemioterapia consiste in CMF (ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile) oppure nel Trastuzumab, la radioterapia può essere somministrata in concomitanza.

### **2.11 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: trattamenti sistemici adiuvanti**

I trattamenti sistemici adiuvanti, riferendosi con questa definizione a polichemioterapia, terapia endocrina e terapia biologica (in particolare trastuzumab), si sono dimostrati efficaci nella riduzione del rischio di recidiva e di morte e perciò il loro ruolo è ormai consolidato. I fattori su cui ci si basa per scegliere il tipo di terapia sistemica sono i seguenti [3]:

- Fattori prognostici;

- Fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti: ad oggi, la scelta del trattamento si basa sugli unici due fattori predittivi universalmente accettati, ovvero lo stato dei recettori ormonali e di HER2;
- Benefici attesi dal trattamento, tenendo conto del beneficio assoluto e degli effetti collaterali attesi;
- Comorbidità della paziente;
- Preferenza della paziente;
- Classificazione immunofenotipica

In particolare, ogni categoria della classificazione immunofenotipica prevede differenti indicazioni terapeutiche sistemiche adiuvanti [3]:

- Luminali A: il cardine terapeutico consiste nella terapia endocrina adiuvante con l'aggiunta, in casi selezionati, della chemioterapia;
- Luminali B (HER2 negativi): il cardine terapeutico consiste nella somma di chemioterapia e terapia endocrina, valutando i fattori di rischio di ricaduta, l'età della paziente e le sue comorbidità;
- Luminali B (HER2 positivi): il cardine terapeutico consiste in chemioterapia più trastuzumab in aggiunta alla terapia ormonale adiuvante; questo schema è indicato nei tumori con T > 1 cm o con linfonodi ascellari positivi, invece nei tumori più piccoli e Pn0-N1mi non esistono dati relativi ai benefici apportati dall'aggiunta del trastuzumab;
- HER2 positivi non luminali: il cardine terapeutico consiste nella somma di chemioterapia più trastuzumab ed è indicato nei tumori con T > 1 cm o con linfonodi ascellari positivi, invece nei tumori più piccoli e Pn0-N1 non esistono dati relativi ai benefici apportati dall'aggiunta del trastuzumab;
- Triplo negativi: il cardine terapeutico consiste nella sola chemioterapia adiuvante in caso di tumori con T > 1 cm o N+ ma può essere presa in considerazione anche in caso di G3 o Ki-67 elevato nei tumori piccoli (in particolare Pt1a con Pn0-N1mi).

### 2.11.1 Ormonoterapia adiuvante [3]

Il ruolo dell'ormonoterapia adiuvante varia in base allo stato dei recettori ormonali: è assodato nei tumori ormonoresponsivi, ovvero nei tumori con ER-positivo ( $\geq 1\%$ ) o con

PgR-positivo ( $\geq 1\%$ ); non vi sono indicazioni nei tumori con negatività dei recettori ormonali (sia ER che PgR  $\leq 1\%$ ); è probabilmente poco efficace nei tumori con positività ER fra l'1% e il 10%. Se il tumore è microinvasivo, la decisione sull'ormonoterapia è presa basandosi sulla positività dei recettori della componente invasiva.

Per scegliere il tipo e la durata della terapia endocrina si devono valutare il rischio di recidiva della paziente e lo stato menopausale; con il termine menopausa si intende la cessazione permanente dei cicli mestruali e, riferendosi in particolare alle donne con carcinoma mammario, una permanente e importante diminuzione della sintesi degli estrogeni ovarici. La menopausa viene determinata dalla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- Pregressa annessiectomia bilaterale;
- Età  $\geq 60$  anni;
- Età  $< 60$  anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene, e valori di FSH ed estradiolo nei range di postmenopausa;
- In caso di assunzione di tamoxifene o toremifene ed età  $< 60$  anni, amenorrea da almeno 12 mesi e valori di FSH ed estradiolo nei range di menopausa.

Non è possibile stabilire lo stato menopausale delle pazienti se queste sono in trattamento con LHRH-agonisti.

Nelle donne in premenopausa all'inizio della chemioterapia adiuvante, lo stato menopausale non può essere valutato basandosi sull'amenorrea, infatti la funzione ovarica potrebbe essere conservata e quindi riprendere al termine della chemioterapia; in queste pazienti si ricorre alla determinazione seriale di FSH/estradiolo oppure si considera l'ovariectomia bilaterale (se viene considerato l'uso di antiaromatasi).

Nelle donne in premenopausa, l'ormonoterapia prevede le seguenti opzioni:

- Tamoxifene: il suo ruolo è assodato nelle pazienti in pre/perimenopausa con carcinoma mammario infiltrante ER e/o PgR positivo, indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia; lo schema terapeutico consiste in 20 mg/os/die per 5 anni. Con questa posologia, il tamoxifene ha dimostrato ridurre notevolmente il rischio annuale di recidive e di morte, rispettivamente del 39% e del 30%, indipendentemente dalla chemioterapia, dall'età, dallo stato menopausale, dallo stato linfonodale e infine dallo stato del recettore per il progesterone;

- Tamoxifene + soppressione ovarica: l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene deve essere valutata in base al rischio di ripresa della malattia. Non viene considerata (forza della raccomandazione: negativa debole) nelle donne in pre/perimenopausa con tumore HER2 negativo e recettori positivi a basso rischio di ripresa; viene invece considerata (forza della raccomandazione: positiva forte) nelle stesse donne in pre/perimenopausa con tumore HER2 negativo e recettori positivi ma ad alto rischio di ripresa. Il rischio di ripresa viene valutato basandosi sull'età del paziente e sulle caratteristiche del tumore (Pt, Pn, grado istologico, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki-67).

La soppressione ovarica può essere ottenuta o mediante l'utilizzo di farmaci LH-Rha (LH-RH analoghi) oppure mediante chirurgia/radioterapia;

- Inibitori dell'aromatasi (AI) + soppressione ovarica: si può considerare la sostituzione del tamoxifene con un inibitore dell'aromatasi in caso di paziente in pre/perimenopausa con tumore HER2 negativo, recettori ormonali positivi e ad alto rischio di ripresa, a patto che siano candidate a soppressione ovarica; infatti, la somministrazione di AI non è in grado di sopprimere in maniera adeguata la sintesi ovarica di estrogeni e può quindi associarsi a sviluppo di patologia ovarica benigna;
- Terapia extended con tamoxifene per 10 anni: si può considerare la prosecuzione del tamoxifene per altri 5 anni (totale: 10 anni) in caso di carcinoma mammario infiltrante operato con ER e/o PgR positivi in pre/perimenopausa, soppesando il rapporto benefici/danni e il rischio di ripresa di malattia;
- Terapia extended con inibitori dell'aromatasi per 5 anni dopo i primi 5 anni di tamoxifene: sempre basandosi sul rapporto beneficio/danno e sul rischio di ripresa della singola paziente, l'utilizzo di letrozolo (AI) dopo 5 anni di tamoxifene viene valutato nelle donne che, durante il trattamento adiuvante con chemioterapia o con tamoxifene, sono andate in menopausa;
- Terapia extended dopo soppressione ovarica in aggiunta a tamoxifene o inibitori dell'aromatasi: non esistono dati a supporto.

Nelle donne in postmenopausa, le opzioni sono invece:

- Inibitori dell'aromatasi: vengono presi in considerazione (forza della raccomandazione: positiva forte) in caso di carcinoma mammario infiltrante operato ER e/o PgR positivo. Infatti, nelle donne in postmenopausa, gli

antiaromatasi hanno dei vantaggi rispetto al tamoxifene: riduzione del rischio di eventi di DFS (disease free survival), della mortalità cancro-specifica e dell'incidenza di neoplasie uterine; tuttavia, aumenta il rischio di fratture ossee;

- Tamoxifene per 5 anni o tamoxifene per 2-3 anni + antiaromatasi per 3-2 anni: queste due opzioni terapeutiche vengono prese in considerazione nelle donne in cui vi è controindicazione agli antiaromatasi o che sviluppano gravi tossicità (per esempio tossicità muscolo-scheletrica). Per quanto riguarda gli inibitori dell'aromatasi, sia quelli non steroidei (anastrozolo, letrozolo) che quelli steroidei (exemestane) hanno efficacia sovrapponibile;
- Terapia extended con inibitori dell'aromatasi per 5 anni dopo i primi 5 anni con tamoxifene: è un'opzione che può essere considerata, basandosi sul rapporto rischio/beneficio;
- Terapia extended con inibitori dell'aromatasi oltre il quinto anno: può essere presa in considerazione nelle pazienti con linfonodi positivi alla diagnosi, basandosi sempre sul rapporto rischio/beneficio.

### 2.11.2 Chemioterapia adiuvante [3]

I due aspetti da considerare quando si opta per una chemioterapia adiuvante sono l'intervallo ottimale fra l'intervento chirurgico e l'avvio della chemioterapia e la durata ottimale della chemioterapia stessa. Per quanto riguarda il primo aspetto, non vi sono attualmente certezze ma resta valida la raccomandazione ad avviare la chemioterapia adiuvante appena completato il decorso operatorio, in linea di massima entro le 4-8 settimane e comunque non oltre i 90 giorni. Per quanto riguarda invece la durata della chemioterapia, la tempistica ottimale va da 4 a 8 cicli.

I dati ad oggi disponibili dimostrano come la polichemioterapia sia superiore alla monochemioterapia in termini sia di DFS (disease free survival) sia di OS (overall survival); gli schemi polichemioterapici disponibili sono i seguenti:

- Schemi CMF Like (classico o endovena): sono i regimi di prima generazione e prevedono l'utilizzo di ciclofosfamide, metotrexato e 5-fluorouracile. Ad oggi risultano essere poco utilizzati, infatti vengono preferiti gli schemi di seconda e di terza generazione; mantengono l'indicazione nelle pazienti con controindicazioni all'utilizzo di antracicline oppure in quelle che rifiutano l'alopecia completa. Sono schemi scarsamente tollerati nelle pazienti anziane;

- Schemi con antracicline e senza taxani: comunemente definiti regimi di seconda generazione, nel loro complesso sono mediamente più efficaci di quelli di prima generazione ma vengono suddivisi in regimi a bassa efficacia (efficacia equivalente al CMF ma con diversa tossicità, in particolare minore per quanto riguarda la tossicità gonadica e maggiore per l'alopecia e la cardiotoxicità) e ad alta efficacia (efficacia maggiore del CMF ma anche maggiore tossicità acuta e tardiva);
- Schemi con taxani con o senza antracicline: i regimi di terza generazione sono quelli comprendenti sia antracicline che taxani e sono mediamente superiori a quelli di seconda generazione, infatti producono un'ulteriore riduzione del rischio di recidiva e sono i più utilizzati nelle donne a rischio di ricaduta moderato-alto. Possono essere somministrati in sequenza (prima antracicline e poi taxani) oppure in combinazione; i regimi in sequenza hanno un profilo di tossicità migliore e permettono di ridurre la dose totale di antracicline.  
Gli schemi con taxani ma senza antracicline sono stati sviluppati con lo scopo di ridurre al minimo il rischio di cardiotoxicità; vengono presi in considerazione nelle pazienti che hanno controindicazioni sia alle antracicline che agli schemi CMF.

### 2.11.3 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2 [3]

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con positività del recettore HER2 viene utilizzato il trastuzumab, anticorpo monoclonale diretto contro il dominio extracellulare del recettore HER2. La durata del trattamento con trastuzumab è di 1 anno e il momento di somministrazione varia in base allo schema chemioterapico e alla radioterapia cui sono sottoposte le pazienti:

- Regimi con antraciclina seguito da un taxano (schema sequenziale): il trastuzumab viene somministrato in contemporanea con il taxano e viene poi mantenuto in monoterapia fino al completamento di un anno di terapia;
- Regimi con antraciclina o con antraciclina e taxani non sequenziali: il trastuzumab viene somministrato dopo il completamento della chemioterapia;
- Regimi non contenenti antracicline: lo schema consigliato consiste in docetaxel + carboplatino (ogni 21 giorni) con trastuzumab concomitante e che viene mantenuto in monoterapia fino al completamento di un anno di terapia;

- Pazienti sottoposte a radioterapia: il trastuzumab viene somministrato contemporaneamente alla radioterapia adiuvante.

L'utilizzo di trastuzumab è correlato ad un aumentato rischio di cardiotossicità e, per questo, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, soprattutto nelle pazienti a minor rischio di ricaduta e/o a maggior rischio di cardiotossicità.

## **2.12 Terapia sistemica neoadiuvante**

Consiste nel trattamento sistemico del carcinoma mammario che viene somministrato prima della terapia chirurgica potenzialmente radicale; questo trattamento si avvale tipicamente di farmaci chemioterapici (eventualmente associati a farmaci biologici) ma sta crescendo l'interesse verso l'utilizzo della terapia endocrina [3].

### 2.12.1 Terapia neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile [3]

In questo caso, il trattamento neoadiuvante si associa a tassi di sopravvivenza globali equivalenti a quelli dati dal trattamento adiuvante; tuttavia, il neoadiuvante presenta i seguenti vantaggi: possibilità di determinare un downstaging della neoplasia primitiva consentendo la chirurgia conservativa nelle pazienti altrimenti candidate a trattamento demolitivo; possibilità di avere una valutazione prognostica in base alla risposta del tumore al trattamento neoadiuvante; possibilità di calibrare il trattamento post-operatorio in base alla malattia residua dopo terapia neoadiuvante (ad esempio, nel carcinoma mammario HER2 positivo si può proporre il farmaco TDM1 - trastuzumab emtansine -, nel carcinoma triplo negativo un'opzione è la monochemioterapia con capecitabina mentre nel carcinoma HR-positivo/HER2 negativo è possibile procedere a trattamento endocrino adiuvante).

### 2.12.2 Terapia neoadiuvante nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile [3]

Gli obiettivi della terapia neoadiuvante sono l'ottenimento di una citoreduzione sufficiente a rendere possibile la chirurgia e la calibrazione del trattamento post-neoadiuvante sulla base della risposta patologica. La risposta patologica completa viene definita con la sigla pcr e consiste nell'assenza di malattia invasiva residua a livello mammario e linfonodale (ypT0ypN0) dopo terapia neoadiuvante.

La valutazione pre-trattamento prevede la valutazione del tumore (anche tramite immagini), dei linfonodi e la stadiazione della malattia.

Le strategie di trattamento sistemico neoadiuvante si basano sul sottotipo di carcinoma mammario: in caso di carcinoma HR+/HER2 negativo si utilizzano o la chemioterapia o l'ormonoterapia (casi selezionati); in caso di carcinoma HER2 positivo si usa l'associazione di chemioterapia ed agenti anti-HER2; in caso di carcinoma triplo negativo si usa la chemioterapia.

- Chemioterapia: i regimi chemioterapici utilizzati come terapia adiuvante sono efficaci anche quando utilizzati in contesto neoadiuvante. In caso di carcinoma HER2 negativo si utilizzano antracicline e ciclofosfamide seguiti o preceduti da un taxano; se le antracicline sono controindicate si opta invece per altri regimi che ne sono privi, ad esempio l'associazione di docetaxel e ciclofosfamide;
- Terapia biologica con agenti anti-HER2: in caso di carcinoma HER2 positivo, il trattamento neoadiuvante di prima scelta è l'associazione fra trastuzumab e chemioterapia;
- Terapia endocrina: se il carcinoma è HR positivo, la terapia endocrina neoadiuvante sembra far ottenere gli stessi effetti (clinici, radiologici, patologici e chirurgici) della chemioterapia neoadiuvante ma con evidenti vantaggi a livello di tollerabilità. La durata ideale di trattamento è 3-4 mesi, durante i quali si monitora la risposta clinica e si considera l'approccio chirurgico se intervengono segni di progressione.

La valutazione post-terapia neoadiuvante ha lo scopo di capire qual è il passo successivo da compiere in base ai risultati ottenuti: una volta completato il trattamento neoadiuvante, è pratica clinica eseguire gli esami strumentali che erano stati effettuati in precedenza e, in base a questi, procedere alla chirurgia mammaria (in genere entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica). Per quanto riguarda la chirurgia ascellare, le pazienti senza evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento linfonodale prima o durante la terapia neoadiuvante e che non abbiano già subito la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) possono esservi sottoposte al termine della terapia neoadiuvante stessa per orientare l'approccio chirurgico; le pazienti che invece avevano evidenza di coinvolgimento ascellare pre-terapia neoadiuvante devono essere indirizzate alla chirurgia ascellare omolaterale a meno che non diventino Cn0 in corso di terapia neoadiuvante, infatti in tal caso può essere considerata la SLNB e, se negativa, si discuterà nella singola paziente se

omettere o meno la dissezione ascellare. Infine, la terapia post-chirurgica non è di norma necessaria ma può essere considerata nel caso sia ancora presente malattia residua: nelle donne con carcinoma HER2 positivo si può proporre, ad uso compassionevole, il TDM1; in caso di carcinoma triplo negativo l'opzione di scelta è la monochemioterapia con capecitabina; in caso di carcinoma HR positivo/HER2 negativo, si opta per il trattamento endocrino.

### **2.13 Trattamento della malattia metastatica (stadio IV) [3]**

Nella maggior parte dei casi si fa diagnosi di malattia metastatica durante il follow-up della malattia localizzata, infatti si presenta de novo solo nel 5% dei tumori della mammella. Solitamente l'obiettivo del trattamento delle forme metastatiche è il controllo della malattia, anche se in una ridotta percentuale di pazienti (2-3%) è possibile ottenere lunghe sopravvivenze e guarigione. La strategia terapeutica varia in base al sottogruppo recettoriale: la terapia di scelta nei tumori con recettori ormonali positivi HER2 negativi è quella endocrina associata ad un inibitore del CDK4/6; quella nei tumori HER2 positivi è la somma di chemioterapia e agenti anti-HER2; quella nei tumori tripli-negativi è la chemioterapia eventualmente associata ad agenti biologici.

### **2.14 Gestione del follow-up [3]**

L'esame obiettivo è raccomandato (forza della raccomandazione: positiva debole) ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni, ogni 6-12 mesi durante i 2 anni consecutivi e quindi annualmente. La mammografia è raccomandata (forza della raccomandazione: positiva forte) per la ghiandola residua e/o controlaterale a cadenza annuale. Il follow up "intensivo", intendendo per questo l'utilizzo di radiografia del torace, ecografia addominale, TC encefalo-torace-addome, TC-PET con FdG, scintigrafia ossea, determinazione dei marcatori tumorali, non dovrebbe essere raccomandato in assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati (forza della raccomandazione: negativa debole).

### 3. TERAPIA ENDOCRINA

Secondo le linee guida AIOM [3], i farmaci principalmente utilizzati nella terapia endocrina sono i modulatori selettivi dei recettori estrogenici (ad esempio tamoxifene, raloxifene), gli inibitori delle aromatasi (ad esempio exemestane, letrozolo, anastrozolo) e i farmaci per la soppressione ovarica ovvero i LH-RH analoghi (ad esempio leuprorelina e triptorelina); le indicazioni e la posologia sono state affrontate nel capitolo sul tumore della mammella, in particolare nell'ambito della terapia sistemica adiuvante e neoadiuvante.

Questo capitolo verte sui singoli farmaci citati e, nello specifico, sul loro meccanismo di funzionamento e sui loro effetti collaterali, nei quali è inclusa l'atrofia vulvovaginale.

#### 3.1 Tamoxifene

È un farmaco antitumorale utilizzato nella prevenzione e nel trattamento del tumore della mammella con recettori ormonali positivi sia nella donna che nell'uomo e fa parte dei modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM); in quanto tale, non deve essere considerato né un agonista puro né un antagonista puro: infatti, la sua attività è differente a seconda del tessuto in cui agisce, in alcuni casi funzionerà da agonista e in altri casi da antagonista (discorso analogo vale anche per gli altri SERM) [12].

##### 3.1.1 Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione del tamoxifene è complesso e tutt'oggi non ancora del tutto definito. Il suo principale bersaglio è il recettore degli estrogeni, presente nel nostro organismo a livello intranucleare nelle due isoforme  $Er\alpha$  ed  $Er\beta$ , aventi dimensione e struttura simili; entrambe queste isoforme contengono due regioni, una con il compito di legare il DNA (regione DBD) e una a cui si associano i ligandi (regione LBD). Quando viene somministrato il tamoxifene, questo va a competere con gli estrogeni per il legame con il recettore estrogenico, impedendo così agli estrogeni stessi di alimentare la cancerogenesi dei tumori della mammella con recettori ormonali positivi (estrogeno-dipendenti) [12].

Più nel dettaglio, l'estrogeno è un ormone steroideo lipofilo che diffonde liberamente attraverso la membrana cellulare nella cellula, fino a raggiungere il recettore; il complesso estrogeno-recettore agisce come potente fattore di trascrizione per numerosi geni, compresi quelli che codificano per il recettore del progesterone e per le proteine regolatrici

della crescita. Il tamoxifene, competendo con l'estrogeno per il legame al recettore, va ad inibire la trascrizione dei geni citati con l'effetto di rallentare la crescita del tumore arrestando le cellule tumorali nella fase G0/G1 del ciclo cellulare. In base al rapporto di recettori  $Er\alpha/Er\beta$  presenti nel tessuto, l'azione del tamoxifene può essere sia pro-estrogenica sia anti-estrogenica; tuttavia, anche nello stesso tessuto, gli effetti possono essere opposti, basti pensare alla mammella: a questo livello, il tamoxifene induce i recettori del progesterone (con effetto agonista) ma allo stesso tempo inibisce la crescita delle cellule tumorali (con effetto antagonista), motivo per cui è indicato nel trattamento nel tumore della mammella [13].

Un altro meccanismo che potrebbe essere alla base della sua attività antiproliferativa è l'induzione della sintesi del fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ) a livello delle cellule tumorali: infatti il tamoxifene, una volta legato al recettore degli estrogeni, sembra portare a produzione di TGF- $\beta$  ovvero una citochina che induce la morte delle cellule tumorali tramite azione regolatrice negativa autocrina. In realtà, studi successivi hanno dimostrato che la sintesi del TGF- $\beta$  sembra essere indipendente dal legame del tamoxifene con il recettore estrogenico, aggiungendo quindi un'azione paracrina a quella autocrina e spiegando perché il tamoxifene sembra avere un certo livello di efficacia anche nel trattamento delle pazienti affette da tumore mammario con recettori ormonali negativi [14].

### 3.1.2 Farmacocinetica

Il tamoxifene viene somministrato per via orale in quanto è assorbito rapidamente a livello gastrointestinale, la biodisponibilità è infatti prossima al 100% e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 3-4 ore; la sua affinità per le proteine plasmatiche è elevata. Viene metabolizzato a livello epatico dai citocromi P450 (in particolare dalle isoforme CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6) e da esso deriva una serie di metaboliti attivi che contribuiscono all'effetto terapeutico e a prolungarlo nel tempo, infatti l'emivita del tamoxifene è pari a 5-7 giorni mentre quella del suo metabolita N-demethyltamoxifene è di 14 giorni. L'eliminazione avviene per gran parte tramite la bile e quindi per via fecale, una minima parte viene invece eliminata per via renale [15].

### 3.1.3 Ambiti d'utilizzo

Oltre che per il trattamento del carcinoma mammario con recettori ormonali positivi e per la prevenzione dello stesso nelle donne ad alto rischio di svilupparlo, di cui si è già discusso in precedenza, il tamoxifene ha anche altri ambiti d'utilizzo:

- Infertilità femminile: il tamoxifene e gli altri SERM, fra cui il clomifene, possono essere utilizzati per l'induzione dell'ovulazione. In particolare, il meccanismo di funzionamento del tamoxifene in questo ambito vede la sua azione agonista sui recettori estrogenici situati a livello dell'endometrio e della mucosa vaginale (l'azione sul muco cervicale è contraddittoria) [16];
- Infertilità maschile: il tamoxifene può essere utilizzato off-label per il trattamento dell'oligozoospermia idiopatica normogonadotropa, infatti il farmaco va ad occupare i recettori estrogenici situati a livello ipotalamico inibendo il feedback negativo (azione anti-estrogenica) e portando quindi ad un aumento della secrezione di GnRH, cui consegue l'aumentata secrezione di gonadotropine (LH e FSH) con stimolazione delle gonadi a produrre testosterone. Il testosterone, a sua volta, agisce sul liquido spermatico e sugli spermatozoi: dopo trattamento con tamoxifene si verifica un aumento della densità del liquido spermatico (che è statisticamente significativo solo negli uomini con oligozoospermia e oligospermia, non lo è in quelli con normozoospermia) ed un aumento della vitalità degli spermatozoi, invece la motilità e la morfologia degli stessi non manifestano miglioramenti statisticamente significativi [17];
- Ginecomastia primaria: il tamoxifene è usato con buoni risultati e scarsi effetti collaterali nel trattamento della ginecomastia primaria, soprattutto quando viene somministrato precocemente e in situazioni in cui l'accrescimento atipico del tessuto mammario maschile iperattivo agli estrogeni è di piccolo volume [18];
- Distrofia muscolare di Duchenne: l'EMA (European Medicines Agency) ha approvato l'uso del tamoxifene citrato come farmaco orfano nella distrofia muscolare di Duchenne. Con la sua azione estrogeno-agonista sembrerebbe aumentare la forza muscolare [19];
- Fibrosi cistica: con un discorso analogo a quello fatto per la distrofia muscolare di Duchenne, l'EMA ha approvato l'uso del tamoxifene citrato come farmaco orfano anche per la fibrosi cistica, infatti questo sembra aumentare l'attività del canale cloruro calcio-dipendente (CaCC) coinvolto nella produzione di muco e succhi digestivi; l'obiettivo del tamoxifene citrato sarebbe quello di diminuire e

rendere più fluide le secrezioni nei pazienti affetti da fibrosi cistica andando così a migliorare soprattutto la funzione polmonare [20].

#### 3.1.4 Effetti collaterali

Poiché l'attività degli estrogeni si esplica in multipli sistemi, il tamoxifene può portare allo sviluppo di effetti collaterali a diversi livelli dell'organismo, in particolare nell'ambito ginecologico, in quello cardiovascolare, a livello osseo e anche a livello dell'apparato visivo e delle funzioni encefaliche. Spesso gli effetti collaterali variano in base al tessuto coinvolto e alla concentrazione in circolo di estrogeni, portando quindi a diversi effetti in base allo stato di premenopausa o di postmenopausa della singola paziente.

A livello cardiovascolare, considerando le donne in postmenopausa, il tamoxifene si associa complessivamente ad un miglioramento del profilo lipidico, in particolare diminuisce il colesterolo totale e quello LDL grazie all'attività di agonista parziale sui recettori estrogenici; al contrario, i trigliceridi tendono ad aumentare potendo arrivare fino a situazioni di ipertrigliceridemia. Nonostante il miglioramento dal punto di vista della colesterolemia, il tamoxifene non possiede un effetto cardioprotettivo e, al contrario, numerosi studi sembrano associarlo all'aumento dell'incidenza degli eventi cardiovascolari (infarto, embolia polmonare) e anche del tromboembolismo venoso [21].

Nell'osso, gli effetti del tamoxifene sono strettamente legati ai livelli di estrogeni endogeni circolanti nell'organismo e, di conseguenza, il farmaco porta a esiti diversi nelle donne in premenopausa e in quelle in postmenopausa. Nelle donne in postmenopausa i livelli di estrogeni sono più bassi e infatti il tamoxifene funziona da agonista estrogenico portando ad una riduzione della perdita della densità ossea (perdita che è tipica proprio della fase postmenopausale); nel dettaglio, questa attività è data dall'aumentata espressione del ligando del recettore Fas (FasL) a livello degli osteoblasti con conseguente apoptosi dei pro-osteoclasti e riduzione della demineralizzazione ossea. Al contrario, nelle donne in premenopausa il tamoxifene agisce come estrogeno-antagonista in seguito alla presenza di livelli più alti di estrogeni e questo porta ad una riduzione della densità ossea [22].

Per quanto riguarda le funzioni encefaliche, uno studio [23] ha effettuato indagini PET, RM e test cognitivi su un gruppo di donne in postmenopausa affette da tumore mammario che assumevano tamoxifene, comparandole ad un altro gruppo di donne sottoposte a estrogeni esogeni e ad un terzo gruppo di donne prive sia di tamoxifene che di estrogeni esogeni (gruppo di controllo): nel gruppo di donne sottoposte a terapia con tamoxifene sono state dimostrate alla PET aree diffuse di ipometabolismo (ovvero una minor capacità

di utilizzare glucosio) a livello dei lobi laterali frontali e dorsali dell'encefalo, cui si sono associate una riduzione del volume dell'ippocampo destro alla RM e una riduzione della memoria semantica ai test cognitivi.

A livello oculare, il tamoxifene si associa ad un particolare tipo di retinopatia caratterizzata da depositi cristallini e cavitazioni foveali pseudocistiche, la cui prevalenza sembra aggirarsi fra l'1,5% e l'11,8% ma probabilmente è sottostimata [24]; inoltre, questa retinopatia si sviluppa più frequentemente nelle donne trattate con alte dosi di tamoxifene rispetto a quelle trattate con dosi standard. Anche l'incidenza di cataratta è lievemente aumentata [25].

Gli effetti del tamoxifene a livello ginecologico sono probabilmente quelli da tener maggiormente in considerazione e possono coinvolgere le varie strutture dell'apparato riproduttivo femminile quali endometrio, ovaie ed epitelio vaginale.

- Endometrio: le donne in terapia con tamoxifene, sia in postmenopausa che in premenopausa, dimostrano un aumentato rischio di sviluppare polipi endometriali secondari alla terapia stessa e, per quanto riguarda la fase premenopausale nel dettaglio, le donne più esposte allo sviluppo di cancro dell'endometrio sono quelle che presentano i seguenti fattori di rischio: sanguinamento uterino anomalo, trattamento chemioterapico, aumento dello spessore endometriale all'ecografia [26]. Secondo altre fonti [13], l'effetto del tamoxifene sull'endometrio varia in base alla fase pre o postmenopausale, essendo correlato alla concentrazione di estrogeni in circolo: nella fase postmenopausale, il tamoxifene agisce da agonista estrogenico portando a stimolazione della crescita epiteliale e ad aumento dell'espressione dei recettori progestinici con maggior rischio di sviluppare un carcinoma endometriale (soprattutto all'aumentare della durata e del dosaggio del tamoxifene); nella fase premenopausale, il tamoxifene agisce invece da antagonista estrogenico facilitando quindi la comparsa di irregolarità del ciclo mestruale quali oligomenorrea o amenorrea.

Concentrandosi sulle donne in postmenopausa, l'azione estrogeno-agonista del tamoxifene porta quindi a diverse conseguenze a livello endometriale: polipi endometriali, che sono la più frequente patologia dell'endometrio conseguente a tamoxifene; iperplasia endometriale, che può presentarsi sia con atipie citologiche sia senza; carcinoma endometriale, nella maggior parte dei casi di basso grado e stadio e senza differenze in grado, stadio o tipo istologico rispetto a quello che si sviluppa nelle donne non trattate con tamoxifene; atrofia cistica

endometriale/adenomiosi, che può sembrare paradossale ma che è invece possibile nel contesto dei complessi meccanismi d'azione estrogeno-agonisti/antagonisti del tamoxifene [27];

- **Miometrio:** i recettori estrogenici non si trovano solo a livello endometriale ma anche nello stroma uterino, infatti diversi studi hanno dimostrato la crescita di fibromi uterini nelle pazienti trattate con tamoxifene, istologicamente differenti rispetto ai fibromi che si sviluppano nelle donne non trattate [27]. Nelle donne in postmenopausa, il tamoxifene può indurre non solo un aumento volumetrico del miometrio e lo sviluppo di fibromi ma probabilmente anche di sarcomi (con frequenza molto bassa), anche se la relazione fra farmaco e sarcoma deve ancora essere stabilita con precisione [13];
- **Cervice uterina:** le donne trattate con tamoxifene hanno una maggior incidenza di atipie reattive benigne o di cellule squamose atipiche di significato indeterminato allo striscio cervicale, senza però un aumento delle displasie o dei carcinomi della cervice [28];
- **Ovaie:** il motivo per cui il tamoxifene può essere utilizzato in premenopausa per l'infertilità femminile è la sua capacità di indurre l'ovulazione, capacità che consiste nello stimolare la produzione ovarica di estrogeni lasciando invariati i livelli circolanti di FSH e LH (infatti questo farmaco sembra agire direttamente a livello ovarico o comunque senza coinvolgere l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio). Nelle pazienti affette da tumore mammario e in terapia con tamoxifene esiste un rischio di sviluppare cisti ovariche [13];
- **Epitelio vaginale:** anche a questo livello ci sono differenze nell'ambito premenopausale e in quello postmenopausale. Nelle donne in postmenopausa in trattamento con tamoxifene si riscontra un aumentato rischio di candidiasi vulvovaginali rispetto alle donne in postmenopausa non trattate: questo è dovuto al fatto che l'infezione da candida richiede un tessuto ricco di glicogeno che, normalmente, in postmenopausa viene a mancare; il tamoxifene invece, grazie alla sua azione estrogeno-agonista, stimola la produzione di glicogeno con conseguente terreno fertile alla proliferazione dei suddetti funghi. Per quanto riguarda invece le donne in premenopausa, il tamoxifene ha effetto estrogeno-antagonista e infatti si ha lo sviluppo di secchezza vaginale che può terminare in atrofia vulvovaginale con conseguenti problemi nella sfera sessuale [13]. Nonostante ciò, nella pratica clinica sia la secchezza vaginale che la dispareunia

sono state riscontrare sia nelle donne in terapia con tamoxifene in fase premenopausale che in quelle in fase postmenopausale [27]. Il discorso inerente alla secchezza vaginale e all'atrofia vulvovaginale sarà affrontato dettagliatamente nel capitolo dedicato.

Un aspetto da non sottovalutare è l'effetto che il tamoxifene ha sulla sfera sessuale, infatti nelle donne che ne fanno uso provoca una riduzione della libido a causa della sua attività estrogeno-antagonista e, in particolare, derivante dalla somma dei seguenti sintomi: insorgenza di vampate di calore (causate dall'esacerbazione dell'instabilità vasomotoria), dolori articolari, emicranie, secchezza vaginale con conseguente dispareunia. Questi effetti sono stati riscontrati soprattutto nelle donne in premenopausa in cui il tamoxifene induce una prematura menopausa [13].

### **3.2 Raloxifene**

Il raloxifene fa parte dei farmaci modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM) come il tamoxifene e, infatti, come quest'ultimo può avere sia attività estrogeno-agonista che estrogeno-antagonista.

Viene utilizzato nella prevenzione delle fratture osteoporotiche, infatti è stato dimostrato che il trattamento con raloxifene riduce il riassorbimento osseo associandosi ad una riduzione del 30-40% del rischio di fratture della colonna vertebrale utilizzando la dose di 60 mg [29]. Il raloxifene è approvato per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e, visto che l'efficacia sulla riduzione del rischio di fratture è limitata per quanto riguarda i distretti non vertebrali, lo si prende in considerazione per le donne che necessitano di una specifica efficacia a livello vertebrale [30]. Per quanto riguarda il suo utilizzo nell'ambito della prevenzione del carcinoma mammario estrogeno positivo, il raloxifene ha dimostrato una riduzione dell'incidenza del cancro al seno, tuttavia non è ancora chiaro se sia in grado di ridurre anche la mortalità; a tal proposito, studi recenti forniscono prove indirette che il raloxifene riesca a ridurre anche la mortalità cancro-specifica [31]. Rispetto al tamoxifene, anch'esso indicato nella chemioprevenzione del carcinoma mammario estrogeno positivo, il raloxifene risulta essere meno efficace ma allo stesso tempo non aumenta il rischio di tumore uterino e aiuta a prevenire l'osteoporosi [32].

L'FDA (Food and Drug Administration) ha stabilito una black box per il raloxifene a causa del rischio tromboembolico e di stroke fatale [30]. Come l'FDA, anche l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) cita fra gli effetti collaterali del raloxifene un aumentato

rischio di episodi tromboembolici venosi (simile al rischio associato alla terapia ormonale sostitutiva), un'aumentata mortalità per ictus cerebrale e un aumentato rischio di ipertrigliceridemia (similmente al tamoxifene). A livello ginecologico non è stata dimostrata una proliferazione endometriale associata a raloxifene, tuttavia possono verificarsi episodi di sanguinamenti uterini che nella maggior parte dei casi sono dovuti ad atrofia endometriale o a polipi endometriali benigni, infatti l'incidenza di questi ultimi nelle donne in postmenopausa trattate con raloxifene è maggiore di quella nelle donne non trattate [33].

### **3.3 Inibitori dell'aromatasi (AI)**

Gli estrogeni, oltre ad essere fondamentali per la fisiologica crescita cellulare e l'omeostasi nei tessuti mammari, delle ovaie e dell'utero, sono implicati nello sviluppo e nella progressione del tumore mammario con recettori ormonali positivi; questo concetto ha portato allo sviluppo di terapie antiestrogeniche per la prevenzione e il trattamento delle forme tumorali estrogeno-dipendenti, fra cui la classe degli inibitori dell'aromatasi [34].

#### **3.3.1 Meccanismo d'azione**

Assodato che lo scopo è quello di abbassare i livelli di estrogeni circolanti per impedire la crescita tumorale, gli inibitori dell'aromatasi interferiscono con l'aromatizzazione del ciclo A degli steroidi impedendo così la conversione degli androgeni in estrogeni; questo porta ad una riduzione della produzione di estrogeni extra-ovarici [35]. L'attività aromatasica è massima nel tessuto mammario con carcinoma mammario sensibile agli ormoni ma si trova anche nel tessuto adiposo, nei muscoli, nelle ossa, nel cervello e nella pelle [36].

Nelle donne in premenopausa, questi farmaci riducono il feedback che gli estrogeni extra-ovarici esercitano sull'ipotalamo, di conseguenza aumenta la secrezione ipofisaria di gonadotropine le quali causano stimolazione ovarica; per questo, gli inibitori dell'aromatasi devono essere combinati con LH-RH analoghi per ottenere il blocco completo della sintesi di estrogeni, sia ovarici che periferici, abbassando la concentrazione plasmatica di estrogeni fino a livelli simili alla fase postmenopausale. La soppressione degli estrogeni nelle pazienti in premenopausa affette da tumore mammario estrogeno-sensibile è più intensa se queste vengono trattate con gli inibitori dell'aromatasi più LH-RH analoghi rispetto al trattamento con tamoxifene più LH-RH analoghi [35] [3].

Nelle donne in postmenopausa cessa la produzione di estrogeni a livello ovarico, di conseguenza i livelli di estrogeni circolanti diminuiscono (in particolare, la concentrazione

sierica di estradiolo è spesso inferiore a 20 pg/ml) e l'estrogeno predominante diventa l'estrone che deriva per la maggior parte dalla conversione extragonadica del testosterone; perciò, in caso di tumore mammario estrogeno-sensibile, sarà sufficiente la somministrazione di inibitori dell'aromatasi senza ricorrere all'aggiunta della soppressione ovarica tramite LH-RH analoghi [37] [3].

### 3.3.2 Diverse tipologie a confronto

Sono state sviluppate tre generazioni di inibitori dell'aromatasi [36]:

- Prima generazione: fa parte di questa categoria l'aminoglutetimide. Gli AI di prima generazione sono meno selettivi rispetto a quelli di terza generazione, infatti inibiscono non solo l'aromatasi ma anche la produzione di aldosterone e di cortisolo. Sono scarsamente tollerati e hanno un'efficacia clinica limitata;
- Seconda generazione: ad esempio fadrozolo e vorozolo; vale lo stesso discorso fatto per gli AI di prima generazione;
- Terza generazione: rientrano in questo terzo gruppo l'anastrozolo, il letrozolo e l'exemestane. Mentre l'exemestane è di natura steroidea e lega in maniera irreversibile l'enzima aromatasi, l'anastrozolo e il letrozolo sono inibitori non steroidei che lo legano in maniera reversibile. Questi farmaci sono in grado di ridurre i livelli sistemici di estrogeni fino al 98%.

### 3.3.3 Ambiti d'utilizzo

Concentrandosi sugli AI di maggior utilizzo, ovvero quelli di terza generazione, se ne analizzano i campi d'applicazione.

L'exemestane è utilizzato nelle donne in postmenopausa sia per il trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo con recettori ormonali positivi che per quello in stadio avanzato che è progredito dopo terapia antiestrogenica [38]; secondo le linee guida AIOM [3], nelle pazienti in postmenopausa l'exemestane deve essere preferito al tamoxifene e può essere utilizzato o da solo o successivamente al tamoxifene; questa preferenza è in linea con i diversi studi di confronto fra i due farmaci effettuati negli anni, i quali hanno dimostrato che il trattamento sequenziale tamoxifene-exemestane si associa ad un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia rispetto al proseguimento della terapia con tamoxifene [39].

Discorso analogo vale anche per l'anastrozolo, indicato nel trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata e con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa [40], e per il letrozolo, indicato sia nelle forme di carcinoma in fase precoce che in quelle avanzate e sempre nelle donne in postmenopausa [41].

Per quanto riguarda invece le donne in premenopausa, diversi studi effettuati negli ultimi anni hanno indicato che gli AI combinati con LH-RH analoghi sono sicuri ed efficaci, infatti rientrano nelle linee guida AIOM [3]; tuttavia, l'uso di tali agenti dovrebbe essere personalizzato in base ai seguenti fattori: caratteristiche biologiche e stadio della malattia, comorbidità della paziente e sua preferenza personale; queste variabili influenzano non solo il tipo di terapia ormonale ma anche la sua durata e quindi l'approccio multidisciplinare è fondamentale per ottimizzare la cura del tumore mammario e per ridurre al minimo gli eventi avversi [35].

Il fatto che exemestane, anastrozolo e letrozolo abbiano indicazioni analoghe non significa che siano intercambiabili a livello clinico: nonostante condividano alcune caratteristiche, questi tre farmaci hanno specifiche differenze a livello di meccanismo d'azione, farmacocinetica, efficacia e profili di tossicità [42].

#### 3.3.4 Effetti collaterali

A livello cardiovascolare, l'impatto degli AI è complesso: in base a diversi studi, gli AI sembrano associarsi ad un aumento del rischio cardiovascolare, probabilmente dipendente dall'effetto negativo esercitato sul profilo lipidico anche se i risultati sono contrastanti (a differenza del tamoxifene che invece diminuisce sia il colesterolo totale che il colesterolo LDL) [36]. In un recente studio basato sulla popolazione, gli AI erano associati ad un aumentato rischio d'insufficienza cardiaca e mortalità cardiovascolare rispetto al tamoxifene, inoltre c'era una tendenza all'aumento del rischio d'infarto miocardico e dell'ictus ischemico; tutto ciò deve comunque essere bilanciato con i benefici clinici favorevoli apportati dagli AI rispetto a quelli apportati dal tamoxifene [43].

Per quanto riguarda il rischio tromboembolico, tutti e tre gli AI di terza generazione si associano a tassi minori di eventi tromboembolici rispetto al tamoxifene [36], dato suffragato anche da un recente studio [44] che ha valutato il rischio di questi eventi in un gruppo di pazienti trattate con AI rispetto ad un altro gruppo trattato con tamoxifene, giungendo alla conclusione che le pazienti sotto terapia con AI avevano un rischio di mortalità per tutte le cause più basso del 20% rispetto a quello delle pazienti sotto terapia con tamoxifene.

A livello osseo, le pazienti in trattamento con AI vanno incontro ad un aumentato rischio di fratture rispetto alle donne non trattate, infatti tutti gli AI di terza generazione influenzano negativamente la salute ossea; questo rischio deriva sia dalla menopausa precoce indotta dagli AI, sia dagli effetti tossici diretti sull'osso delle terapie antitumorali [36]. In particolare, lo stato ipoestrogenico causato dall'attività antiaromatizzante provoca un'alterazione dell'equilibrio dinamico fra le funzioni degli osteoblasti e degli osteoclasti con perdita ossea accelerata nell'osso trabecolare: le cellule T vengono stimulate a secernere il fattore di necrosi tumorale (TNF $\alpha$ ) e l'attivatore del recettore del ligando del fattore nucleare-Kb (RANKL), principale mediatore responsabile dell'attivazione degli osteoclasti [45].

Sebbene i dati sui tipi di frattura siano ancora limitati, sembrerebbe che i tassi più elevati riguardino la colonna vertebrale [36]. Gli approcci terapeutici per prevenire la perdita ossea indotta dagli AI consistono nell'utilizzo dei bifosfonati oppure del denosumab, anticorpo monoclonale diretto contro il ligando di RANK (RANKL); le diverse linee guida variano in base alla soglia di trattamento, alla durata e al dosaggio [46].

In seguito all'utilizzo degli AI sono state segnalate anche artralgie, per la prima volta nel 2001 e per tutti gli AI di terza generazione. Questo sintomo può presentarsi in qualsiasi momento ma, più comunemente, si verifica entro i primi 6 mesi di terapia; il coinvolgimento articolare è simmetrico e solitamente colpisce le ginocchia, le mani, i polsi e le spalle con dolore e rigidità mattutina che possono anche associarsi a gonfiore dei tessuti molli adiacenti all'articolazione; nonostante spesso migliori nel tempo, l'artralgia può essere talmente grave da richiedere l'interruzione della terapia [36]. Sulla fisiopatologia non vi sono ancora certezze e sono stati proposti diversi meccanismi, fra cui un possibile ruolo protettivo degli estrogeni nei confronti dei tessuti articolari: un recente studio eseguito sui ratti ha dimostrato che la carenza estrogenica era correlata al danno della cartilagine articolare e alle perdite dell'osso subcondrale, i quali si sono ridotti a seguito della somministrazione di estrogeni [47].

A livello cognitivo, tenendo presente che i recettori estrogenici sono stati identificati in molte aree encefaliche (ipotalamo, ipofisi, ippocampo, corteccia cerebrale, mesencefalo, tronco cerebrale), è possibile che gli AI portino a cambiamenti della funzione neurocognitiva, anche se non ci sono evidenze a riguardo [36]; per questo motivo è necessario porre l'attenzione proprio sui limiti delle attuali evidenze quando si espone la possibilità di effetti collaterali cognitivi alle pazienti in terapia con AI, informandole anche

che questo rischio non sembra essere peggiore rispetto a quello dato dal farmaco alternativo (tamoxifene) [48].

A livello ginecologico, è utile considerare gli effetti degli AI prendendo in considerazione le singole strutture:

- Endometrio: rispetto al tamoxifene, gli inibitori dell'aromatasi si associano a tassi ridotti di carcinoma endometriale, perdite vaginali e sanguinamento [36]. Gli AI possono mitigare l'incidenza del cancro dell'endometrio associato al tamoxifene e, nonostante sembrino esserci meno tumori dell'endometrio nelle pazienti in terapia con AI rispetto alle pazienti prive di terapia endocrina, sono necessari ulteriori studi per la valutazione definitiva della potenziale associazione fra AI e carcinoma endometriale [49];
- Ovaie: gli AI (in particolare il letrozolo) sono in grado d'indurre l'ovulazione; infatti, il letrozolo sembra avere efficacia simile al clomifene citrato (appartenente ai SERM) per il trattamento della subfertilità nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) anovulatoria. In particolare sembra migliorare i tassi di nati vivi e di gravidanza e lasciare invariati i tassi di aborto spontaneo e di gravidanza multipla rispetto al clomifene citrato [50];
- Epitelio vaginale: la potente riduzione dei livelli degli estrogeni sistemici provocata dagli AI porta ad un forte incremento di sintomi ginecologici quali la secchezza vaginale, il prurito, la diminuzione della libido, la dispareunia e la ridotta funzionalità sessuale [36]. È stato dimostrato che l'atrofia vulvovaginale e la dispareunia ad essa correlata sono più pronunciate nelle donne affette da tumore mammario in trattamento con AI rispetto alle donne sane in postmenopausa, inoltre l'applicazione vaginale di estradiolo o estriolo ha effetti positivi sui sintomi dell'atrofia nelle donne sane in postmenopausa ma è un trattamento che non viene raccomandato nelle donne che assumono AI. Nonostante la secchezza vaginale sia principalmente attribuibile alla soppressione estrogenica attuata dagli AI, ad oggi non si può escludere che un ruolo lo abbia anche un'inibizione locale delle aromatasi [51]. Questo discorso sarà affrontato dettagliatamente nel capitolo sull'atrofia vulvovaginale.

### 3.4 LH-RH analoghi

I farmaci LH-RH analoghi sono agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH); di questa categoria fanno parte la triptorelina (Decapeptyl<sup>®</sup>) e la leuprorelina (Enantone<sup>®</sup>).

Il meccanismo d'azione di questi farmaci prevede l'agonismo dei recettori del GnRH: inizialmente, questo stimolo porta alla secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e del follicolo-stimolante (FSH) dall'ipofisi anteriore, con conseguente aumento di estradiolo e testosterone; in un secondo momento, i recettori perdono sensibilità allo stimolo e così l'attività recettoriale viene inibita con riduzione della secrezione di LH e FSH, portando ad ipogonadismo e quindi ad una drastica riduzione di estradiolo e testosterone circolanti [52].

Le indicazioni terapeutiche sono le seguenti:

- Trattamento dei tumori ormono-sensibili come il carcinoma prostatico e il carcinoma mammario [53];
- Trattamento delle condizioni estrogeno-dipendenti come l'endometriosi (a localizzazione genitale ed extragenitale, stadi I-IV) e i fibromi uterini [53];
- Trattamento dell'infertilità della donna in associazione alle gonadotropine nei protocolli d'induzione dell'ovulazione, nell'ambito della fecondazione in vitro seguita da trasferimento dell'embrione (F.I.V.E.T.) e nelle altre tecniche per la procreazione assistita [54]; in particolare, previene l'ovulazione precoce nei cicli di stimolazione ovarica controllata per la fecondazione in vitro;
- Ridurre il rischio d'insufficienza ovarica precoce nelle donne che ricevono ciclofosfamide nell'ambito della chemioterapia; infatti, i LH-RH analoghi sembrano migliorare la funzione ovarica e la capacità di ottenere una gravidanza dopo la chemioterapia [55].

Poiché questi farmaci hanno effetto antiestrogenico, come già visto per il tamoxifene (nelle donne in premenopausa) e per gli inibitori dell'aromatasi, gli effetti collaterali sono analoghi: si andrà incontro ad una menopausa iatrogena con conseguenti effetti su diversi apparati, in particolare a livello vaginale con atrofia vulvovaginale.

## 4. ATROFIA VULVOVAGINALE

### 4.1 Definizione ed epidemiologia

L'atrofia vulvovaginale (VVA), nota anche come vaginite atrofica, atrofia urogenitale e facente parte della sindrome genito-urinaria della menopausa (GSM), è una condizione derivante dalla diminuzione degli estrogeni nei tessuti urogenitali.

Può verificarsi in qualsiasi momento della vita della donna, tuttavia è decisamente più comune nelle donne in postmenopausa: ben il 50% di questa popolazione sembra esserne affetta [56]. Ci sono stati diversi grandi studi sulla prevalenza e sugli atteggiamenti delle donne nei confronti dei cambiamenti urogenitali dopo la menopausa: uno di questi, condotto su 3000 donne europee fra i 55 e i 75 anni d'età con lo scopo di analizzare i diversi aspetti dell'invecchiamento urogenitale, ha dimostrato che il 30% delle donne prese in esame soffriva di sintomi d'atrofia urogenitale e il 60% di esse aveva intrapreso un percorso terapeutico per alleviare il disturbo, nella maggior parte dei casi utilizzando terapia ormonale sostitutiva. Il vissuto delle pazienti nei confronti di questa condizione è pessimo: spesso cessano di avere rapporti sessuali e questo ha delle grosse ricadute sulla qualità di vita; per questi motivi, è necessario che i clinici pongano maggior attenzione sull'impatto che la sindrome genito-urinaria ha sulle donne che ne soffrono [57].

Secondo una consensus conference svoltasi nel 2013, il termine più adatto per descrivere questa condizione è "sindrome genito-urinaria della menopausa (GSM)", infatti gli altri termini citati risultano essere troppo restrittivi rispetto all'ampio spettro di sintomi che può presentare [58].

### 4.2 Eziologia

La diminuzione prolungata dei livelli di estrogeni, che è la causa primaria dell'atrofia vulvovaginale, si può verificare in una varietà di circostanze sia fisiologiche che patologiche [56] [59]:

- Menopausa fisiologica: la menopausa è la condizione che più frequentemente causa atrofia vulvovaginale;
- Menopausa iatrogena: a sua volta può essere causata da vari fattori:
  - Trattamenti chirurgici: ovariectomia bilaterale;
  - Radioterapia pelvica;

- Chemioterapia e terapia endocrina per il trattamento di vari tipi di tumore, fra cui quello mammario; fra i farmaci principalmente utilizzati a questo scopo sono da citare il tamoxifene, gli inibitori dell'aromatasi e i LH-RH analoghi (quest'ultimi utilizzati anche per il trattamento dell'endometriosi e dei fibromi uterini);
- Allattamento;
- Amenorrea ipotalamica causata dall'esercizio eccessivo e da un'alimentazione disordinata;
- Iperprolattinemia;
- Patologie immunologiche: lupus eritematoso sistemico.

Ci sono anche altri fattori che, associati ai bassi livelli di estrogeni, sono in grado di intensificare i sintomi di atrofia vulvovaginale: il fumo di sigaretta, la cessazione dell'attività coitale, la nulliparità e la chirurgia vaginale [56].

### 4.3 Fisiopatologia

Il sistema genitourinario si sviluppa da un tessuto embriologico comune; gli estrogeni hanno l'obiettivo di mantenere la funzionalità e il trofismo dell'epitelio vaginale, vulvare, dell'uretra e del trigono vescicale, i quali sono dotati di recettori estrogenici [60].

Per quanto riguarda la vagina, essa è composta da quattro strati: l'epitelio, la lamina propria, lo strato muscolare e l'avventizia; poiché tutti questi livelli presentano recettori estrogenici, in caso di variazioni ormonali andranno tutti incontro a modificazioni che provocano notevoli cambiamenti sia fisiologici che funzionali [61]. Nel periodo premenopausale [62], la vagina è esposta agli estrogeni e appare istologicamente dotata di un epitelio squamoso stratificato e ricco di glicogeno, con sottostanti strati fibromuscolari di supporto:

- L'epitelio è composto da strati cellulari superficiali, intermedi e parabasali: in presenza di estrogeni predominano gli strati cellulari superficiali e intermedi, invece le cellule parabasali sono scarse;
- Il glicogeno agisce come substrato per i lattobacilli producendo acidi organici (in primo luogo il lattato), i quali aiutano a mantenere un pH acido (compreso fra 2.8 e 4.0); il pH basso collabora nella protezione nei confronti dei cambiamenti patologici del microbioma;

- Gli estrogeni mantengono il contenuto di collagene, di mucopolisaccaridi acidi e dell'acido ialuronico a livello epiteliale, ottimizzando anche il flusso sanguigno vaginale: tutto ciò si traduce in spessore, elasticità ed umidità epiteliale, oltre ad aumentate secrezioni vaginali e lubrificazione.

Nel periodo postmenopausale la carenza di estrogeni provoca cambiamenti avversi anatomici, fisiologici e clinici sul tessuto vaginale [56] [62]:

- A livello istologico si passa da una predominanza di cellule superficiali e intermedie ad una predominanza di cellule parabasali; le ghiandole eccrine e apocrine diminuiscono. Da questi cambiamenti deriva una diminuzione delle secrezioni vaginali, una riduzione o un ritardo della lubrificazione alla stimolazione sessuale, friabilità della volta vaginale e secchezza vaginale;
- Diminuzione del contenuto di glicogeno con conseguente diminuzione della produzione di acido lattico e aumento del pH vaginale (>5); questo aumento del pH ostacola la colonizzazione di Lactobacilli, favorisce la presenza di gram - anaerobi e cocchi gram + con ulteriore diminuzione del metabolismo del glicogeno e ulteriore aumento del pH. La vagina sarà così più suscettibile ai batteri patologici, compresi quelli che si trovano nell'intestino e nella pelle, e alle infezioni sessualmente trasmissibili;
- Perdita di collagene, elastina, tessuto adiposo e diminuzione del flusso vascolare con conseguente diminuzione dell'elasticità e assottigliamento della mucosa vaginale.

Tutti questi cambiamenti esitano in un epitelio vaginale che diventa pallido, sottile (tale da far intravedere i vasi sanguigni sottostanti), meno elastico e progressivamente più liscio (le pliche della mucosa diminuiscono), predisposto alla formazione di petecchie, ulcerazioni e lacerazioni; i peli pubici diminuiscono; il canale vaginale si accorcia e si restringe fino ad arrivare ad una vera e propria stenosi [56].

L'epitelio vaginale non è però l'unico tessuto coinvolto: anche epitelio, tessuto connettivo e muscolatura liscia della vulva, dell'uretra e del trigono vaginale sono interessati [56] [62]:

- Le piccole labbra si assottigliano, il clitoride appare più sporgente;
- L'epitelio urinario (epitelio di transizione) si assottiglia e l'indebolimento dei tessuti ad esso circostanti può favorire una riduzione della pressione di chiusura

uretrale, una ridotta soglia sensoriale a livello vescicale e infezioni urinarie ricorrenti;

- Il meato uretrale diventa più prominente e più vulnerabile ad irritazioni fisiche, infezioni e traumi.

#### 4.4 Sintomi e segni

La definizione di sindrome è utilizzata per descrivere un insieme di segni e sintomi clinici (in questo caso genito-urinari) correlati fra loro e che non necessariamente devono essere tutti presenti nella singola paziente; segni e sintomi devono comunque verificarsi in una circostanza particolare e, nel caso della sindrome genito-urinaria in oggetto, questa circostanza è la carenza di estrogeni. Perciò, una definizione che ben descrive questa sindrome è la seguente: insieme di sintomi e segni associati ad una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comportano cambiamenti alle grandi e piccole labbra, al clitoride, all'introito vaginale, alla vagina, all'uretra e alla vescica [63].

I sintomi che possono essere presenti sono i seguenti [63]:

- Secchezza vaginale e scarsa lubrificazione: il sintomo iniziale è spesso la mancanza di lubrificazione durante il rapporto sessuale; quando poi lo stato ipoestrogenico cronicizza, le pazienti lamentano secchezza anche nell'arco della normale vita quotidiana. Sebbene le normali secrezioni vaginali siano diminuite, è possibile notare secrezioni anomale giallo/acquose (leucorrea) [56];
- Dispareunia: il dolore durante i rapporti sessuali può essere tale da far ridurre o interrompere l'attività sessuale [56];
- Irritazione, bruciore, prurito vaginale e vulvare. Dal prurito possono scaturire lesioni da grattamento fino ad arrivare al lichen simplex cronico con aspetto coriaceo della vulva; il lichen simplex cronico, il lichen sclerosus e il lichen planus sono fra i più comuni disturbi epiteliali non neoplastici della vulva che possono presentarsi nelle donne in postmenopausa (e, in generale, negli stati ipoestrogenici) [57];
- Disturbi urinari di natura irritativa: disuria, urgenza minzionale, aumentata frequenza minzionale, nicturia. Sono frequenti le infezioni delle vie urinarie [56];
- Sanguinamento con l'attività sessuale.

I segni oggettivi che possono essere rilevati alla visita sono i seguenti [56] [63]:

- Riduzione dell'elasticità;
- Restringimento del canale vaginale;
- Appiattimento delle pliche mucose vaginali;
- Riduzione delle secrezioni vaginali;
- Riduzione dei peli pubici;
- Assottigliamento epiteliale;
- Alterazione del colore dell'epitelio: pallore;
- Presenza di petecchie;
- Assottigliamento delle grandi e piccole labbra;
- Il clitoride appare più sporgente;
- Aumento del pH vaginale (>5).

Questi segni e sintomi tendono ad essere più gravi nelle donne che sono andate incontro a menopausa iatrogena, in particolare dovuta alle terapie per il tumore mammario, rispetto alle donne che sono andate incontro a menopausa fisiologica; la maggior gravità sintomatologica si accompagna inoltre al numero limitato di opzioni terapeutiche nelle donne con storia di tumore alla mammella, rendendo quindi l'atrofia vulvovaginale (e, più in generale, la sindrome urogenitale) un problema complesso e di difficile gestione [64].

#### **4.5 Diagnosi**

La diagnosi di atrofia vulvovaginale è clinica, infatti si basa sui sintomi riportati dalle pazienti e sui segni rilevati alla visita; è anche possibile effettuare test di laboratorio [56].

- Segni e sintomi: sono quelli riportati nel paragrafo dedicato (“4.4 Sintomi e segni”); poiché la diagnosi è clinica, è fondamentale fare un'attenta anamnesi e un'accurata visita;
- Test di laboratorio [56]: sono utili per confermare la diagnosi o per escluderne altre. Si effettua la misurazione del pH che, in carenza d'estrogeni, risulterà >5. A livello microscopico, utilizzando la soluzione salina, si nota che le cellule superficiali sono sostituite dalle cellule parabasali o intermedie, che sono più piccole, più rotonde e con nucleo relativamente più grande; questo cambiamento è confermato anche dall'indice di maturazione vaginale (VMI, vaginal maturation index), in grado di misurare la proporzione fra cellule superficiali, intermedie e

parabasali dell'epitelio vaginale: lo stato ipoestrogenico è indicato come VMI da 0 a 49 (predominanza di cellule parabasali), lo stato iperestrogenico è indicato come VMI da 65 a 100 [65]. I livelli sierici di estrogeni non aiutano nella diagnosi: se l'estradiolo è <20 pg/ml supporta uno stato ipoestrogenico, tuttavia questo valore dipende fortemente dal laboratorio in cui è dosato e spesso i test per questo dosaggio non sono sufficientemente sensibili né affidabili.

Uno score utile per la diagnosi di atrofia vulvovaginale è il Vaginal Health Index Score [66] che si basa sulla valutazione dei seguenti parametri: elasticità, secrezioni, pH, epitelio e idratazione. A ciascuno di questi fattori il medico attribuisce un punteggio da 1 a 5 e tanto più basso è il punteggio, tanto peggiore è il benessere vaginale: per quanto riguarda l'atrofia vulvovaginale, essa viene definita da un punteggio totale uguale o inferiore a 15.

#### 4.6 Trattamento

L'atrofia vulvovaginale può avere eziologie differenti e per questo richiede differenti approcci terapeutici basati sulla specifica fisiopatologia: giovani donne che assumono pillole contraccettive, donne in menopausa fisiologica, donne che allattano, donne che usano farmaci antiestrogenici (ad esempio per il trattamento del tumore mammario) e così via [61].

I principali approcci al trattamento dell'atrofia vulvovaginale sono due: trattamento non ormonale e trattamento ormonale (*Tabella 4 - Approcci al trattamento dell'atrofia vulvovaginale*) [61].

*Tabella 4 - Approcci al trattamento dell'atrofia vulvovaginale*

<b>Trattamenti non ormonali</b>	<b>Trattamenti ormonali</b>
Idratanti/lubrificanti	Ad azione locale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrogeni: E2, E3</li> <li>• DHEA: prasterone</li> <li>• Testosterone</li> </ul>
Acido ialuronico	
Fito-estrogeni	
Di natura meccanica (attività sessuale, dilatatori vaginali)	
Vitamina D e vitamina E topiche vaginali	Ad azione sistemica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrogeni: E2, E3, E4</li> <li>• SERM: ospemifene</li> </ul>
Probiotici per os	
Laser	

La terapia con estrogeni è in assoluto il trattamento più efficace ma ha dei lati negativi: aumenta il rischio di tromboembolia/ictus e, soprattutto, l'assorbimento sistemico di estrogeni può stimolare la crescita di cellule tumorali e provocare recidive nelle pazienti sopravvissute a tumori sensibili agli estrogeni (ad esempio tumori mammari). Per questi motivi, la ricerca si sta impegnando a cercare trattamenti non ormonali che siano efficaci sui sintomi dell'atrofia vulvovaginale nelle pazienti che non possono fare uso di estrogeni sistemici o topici [61].

#### 4.6.1 Terapie ormonali

I trattamenti ormonali sono i più efficaci sui sintomi dell'atrofia vulvovaginale; la somministrazione può essere locale (a livello vaginale) oppure sistemica.

I trattamenti ormonali locali, essendo privi di metabolismo epatico, sono solitamente più efficaci nell'alleviare i sintomi rispetto alle preparazioni orali; il tipo, la dose e la durata del trattamento devono essere individualizzati in base alla gravità dei sintomi e dei risultati ottenuti [61].

- Estrogeni (estradiolo E2, estriolo E3): la terapia estrogenica vaginale aiuta a ripristinare gli estrogeni nei tessuti e da ciò deriva una riduzione dei cambiamenti atrofici, un aumento delle pliche vaginali, un aumento dei lattobacilli e un miglioramento dell'epitelio sia vaginale che uretrale, tutto ciò riducendo al minimo l'esposizione ormonale sistemica; l'assorbimento sistemico è sufficientemente basso da non riuscire ad alleviare né i sintomi vasomotori né il rischio di osteoporosi [67].

Gli estrogeni vaginali sono disponibili in varie forme: creme, anelli vaginali, compresse vaginali, gel. Una revisione Cochrane non ha mostrato alcuna differenza nel migliorare i sintomi dell'atrofia vulvovaginale fra i seguenti trattamenti: anello estrogenico + crema estrogenica, anello estrogenico + compresse estrogeniche, compresse estrogeniche + crema estrogenica, crema estrogenica + gel di isoflavoni (fitoestrogeni); di conseguenza, non c'è evidenza di differente efficacia fra le varie preparazioni estrogeniche intravaginali se confrontate fra loro [68]. La conclusione di questa revisione Cochrane è confermata anche dallo studio MsFLASH [69]: confrontando diverse formulazioni estrogeniche vaginali si è giunti alla conclusione che le donne in

postmenopausa con sintomi vulvovaginali dovrebbero scegliere il prodotto da banco meno costoso in quanto l'efficacia è del tutto paragonabile;

- Ospemifene: l'ospemifene è un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERM) che a livello vaginale agisce come agonista estrogenico pur non avendo alcun effetto proliferativo sull'endometrio o sul seno; ha una struttura chimica simile a quella del tamoxifene e del toremifene [61]. E' approvato dall'FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento della dispareunia moderata/grave e della secchezza vaginale come sintomi di atrofia vulvovaginale nelle donne in menopausa ed è approvato anche nell'Unione Europea nelle donne in postmenopausa non candidabili a terapia estrogenica vaginale [70]; infatti, questo farmaco può essere utilizzato anche nelle donne con una storia di tumore mammario e i dati disponibili indicano che le donne che utilizzano ospemifene hanno una maggior aderenza al trattamento, una maggior persistenza e un tasso d'interruzione inferiore rispetto ad altre terapie locali [71];
- Androgeni: fanno parte di questa categoria il testosterone e il DHEA (deidroepiandrosterone).

Il testosterone è emerso come potenziale trattamento per l'atrofia vulvovaginale grazie alla sua aromatizzazione locale in estrogeni; secondo una revisione sistematica [72], il testosterone applicato per via vaginale a dosi fra i 150 e i 300 mcg migliora la disfunzione sessuale nelle donne che assumono inibitori dell'aromatasi con minimi effetti collaterali e senza influenzare i livelli sierici di estradiolo; il testosterone sembra quindi essere promettente nel gestire gli effetti collaterali sessuali (fra cui l'atrofia vulvovaginale) nelle pazienti sopravvissute al tumore mammario e in cura con inibitori dell'aromatasi, tuttavia i dati disponibili sono limitati per trarre conclusioni definitive [61] [72].

Il meccanismo d'azione del DHEA (deidroepiandrosterone) consiste nell'aromatizzazione locale di androstenedione e testosterone in estrone (E1) ed E2. Uno studio prospettico effettuato su donne affette da atrofia vulvovaginale ha dimostrato che la somministrazione vaginale giornaliera di DHEA (prasterone) provoca miglioramenti statisticamente significativi dei quattro parametri considerati: percentuale di cellule parabasali, percentuale di cellule superficiali, pH vaginale e dispareunia; inoltre, l'azione strettamente locale del prasterone è in linea con l'assenza di eventi avversi significativi correlati al farmaco, mostrando un

elevato rapporto rischio/beneficio [73]. Rispetto agli estrogeni vaginali a basso dosaggio, il DHEA sembra causare un minor aumento dell'E2 nel siero [61].

Per quanto riguarda i trattamenti ormonali sistemici, una possibilità non ancora disponibile per l'utilizzo clinico è l'estetrolo (E4): oltre alla riduzione delle vampate di calore e alla sua capacità contraccettiva, l'estetrolo sembra essere in grado di ripristinare la funzionalità vaginale; sono in corso ulteriori studi a riguardo [61].

#### 4.6.2 Terapie non ormonali

Le terapie non ormonali rappresentano l'alternativa alle terapie ormonali per le pazienti che hanno controindicazioni all'assunzione di ormoni, ad esempio quelle con storia di tumore mammario ormono-sensibile.

Le **creme/gel idratanti e lubrificanti** sono efficaci nell'alleviare il dolore durante i rapporti sessuali nelle donne con atrofia vulvovaginale lieve/moderata ma, non avendo un'azione basata sull'eziopatogenesi dell'atrofia, non migliorano il trofismo vaginale; sono quindi particolarmente utili per le donne la cui secchezza vaginale rappresenta un problema solo o principalmente durante i rapporti sessuali e per le quali il trattamento con estrogeni topici è controindicato. Esistono diverse formulazioni in commercio e il loro scopo è reidratare la mucosa [61] [74].

L'**acido ialuronico** svolge un ruolo importante nel mantenimento della funzione vaginale: da un lato è un componente della matrice extracellulare dei cheratinociti basali, dall'altro ha la capacità di formare un biofilm d'acqua sull'epitelio vaginale, mantenendo così l'equilibrio idrico [61]. Nel tempo sono stati effettuati diversi studi sull'efficacia dell'acido ialuronico comparata a quella degli estrogeni topici: il gel vaginale all'acido ialuronico non sembra avere minor efficacia della crema vaginale all'estriolo nelle donne con secchezza vaginale dovuta a varie cause; tuttavia, se si somministra una crema con estriolo a più alto dosaggio, essa risulta significativamente più efficace dell'acido ialuronico [75] [76].

Per le pazienti con diagnosi di atrofia vulvovaginale correlata alla menopausa fisiologica esiste un trattamento basato sull'acido ialuronico e sull'ossigeno iperbarico topico: tramite un dispositivo vaginale di ossigenazione naturale si somministrano contemporaneamente una lavanda all'acido ialuronico e ossigeno iperbarico topico; il fine del trattamento è

migliorare i sintomi correlati all'atrofia vulvovaginale tramite l'aumento del trofismo, del turgore e della plasticità tissutale. I vantaggi di questo trattamento sono il provocare degli effetti terapeutici immediati e l'esser privo di effetti collaterali [77].

Terapie basate su **fitoestrogeni** derivati da piante (soia, agnocasto) vengono utilizzate per il controllo delle vampate di calore da quelle donne in postmenopausa che non vogliono assumere terapie ormonali; non sono raccomandate invece per il trattamento dell'atrofia vulvovaginale perché non sono state ancora adeguatamente testate per questa indicazione [61]. L'utilizzo vaginale d'isoflavoni derivati dalla soia (sostanze facenti parte della categoria dei fitoestrogeni) ha mostrato risultati incoraggianti in diversi studi ma sono indagini preliminari che dovranno essere verificate da studi prospettici più ampi [78].

Un'ipotesi terapeutica è rappresentata da **fattori di natura meccanica**, ovvero l'attività sessuale e l'utilizzo di dilatatori vaginali: è stato dimostrato che le donne sessualmente attive hanno meno atrofia vulvovaginale e livelli più elevati di androgeni e gonadotropine rispetto alle donne inattive; tuttavia ciò non basta a definire le terapie di natura meccanica come efficaci, infatti non si può sapere se l'atrofia vulvovaginale sia ridotta grazie ai rapporti sessuali oppure se i rapporti sessuali siano possibili grazie ad una ridotta atrofia vulvovaginale [61].

Per quanto riguarda le **vitamine**:

- **Vitamina D**: questa vitamina viene spesso utilizzata durante la menopausa a causa dei suoi effetti benefici sulla salute delle ossa, tuttavia sembra anche agire sull'epitelio vaginale; in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, l'uso della vitamina D ha migliorato il VMI (Vaginal Maturation Index) e ha ridotto pH vaginale e secchezza nelle donne affette da atrofia vulvovaginale [61]. Uno studio più recente eseguito somministrando vitamina D sotto forma di ergocalciferolo orale a 40.000 UI a settimana per 12 settimane non ha invece dimostrato una differenza significativa rispetto al placebo nel migliorare la salute vaginale (VCMI, pH, VAS dei sintomi di atrofia) delle pazienti in postmenopausa affette da atrofia vulvovaginale; tuttavia, gli integratori di vitamina D sembravano migliorare il VMI e il pH sia a 6 che a 12 settimane rispetto al basale [79];
- **Vitamina E**: la vitamina E sembra essere una valida alternativa all'utilizzo degli estrogeni vaginali per alleviare i sintomi d'atrofia vulvovaginale postmenopausale

ma sono necessari ulteriori dati per confermarlo [61]; un recente studio eseguito su donne affette da atrofia e in trattamento con tamoxifene per tumore mammario ha dimostrato che la vitamina E in forma di supposte vaginale è utile nel ridurre il pH vaginale, nel migliorare il VMI e nel migliorare i sintomi genitourinari [80].

L'assunzione di **probiotici** per via orale o per via vaginale può essere utile in quanto esiste una correlazione inversa fra l'assenza di lattobacilli/l'aumento della diversità batterica e la secchezza vaginale da moderata a grave [61].

A partire dal 2013 è stata introdotta la **laserterapia intravaginale**. Ci sono due tipologie di laser: il laser CO2 (MonaLisa Touch) e il laser a raggi gamma (E:rYAG). Il principio su cui si basa questo trattamento è la distruzione di parte della lamina propria praticando piccoli fori mediante l'energia del laser e lo scopo è migliorare l'apporto di sangue, la morfologia dell'epitelio vaginale e quindi alleviare i sintomi dell'atrofia vaginale grazie ai processi di riparazione che entreranno in atto a seguito del danno provocato dal laser sulla mucosa [61].

I dati a breve termine suggeriscono un miglioramento statisticamente significativo sia dei sintomi soggettivi (secchezza, bruciore, dispareunia) che dei segni clinici, sia nelle donne affette da atrofia correlata alla menopausa fisiologica sia in quelle affette da menopausa iatrogena (ad esempio correlata ai trattamenti per il tumore mammario) [61] [81]; i dati a lungo termine sono tutt'ora scarsi. Questo tipo di trattamento ha un lato negativo ovvero il dolore intenso che una parte delle donne lamenta di aver sofferto sia durante il trattamento che dopo, in particolare il dolore inizia 2 giorni dopo il trattamento e può perdurare per i 2 giorni seguenti [82].

Un'ulteriore possibilità ancora in fase di studio è rappresentata da un nuovo dispositivo a radiofrequenza quadripolare a bassa energia dinamica (DQRF), il cui fine è innescare il rimodellamento anatomico dei tessuti vulvari; i miglioramenti nei segni e sintomi dell'atrofia vulvovaginale mediante l'azione di questo dispositivo sulle grandi labbra confermano l'efficacia e la sicurezza della procedura che, inoltre, non sembra manifestare effetti collaterali quali ustioni o lesioni termiche [61] [83].

## **5. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Questo studio prospettico ha lo scopo di valutare gli effetti della concomitante somministrazione di ossigeno iperbarico topico e di acido ialuronico, effettuata attraverso un dispositivo medico di ossigenazione naturale vaginale, nel migliorare la sintomatologia di 15 pazienti affette da atrofia vulvovaginale indotta dalla menopausa iatrogena correlata al tumore della mammella.

## 6. MATERIALI E METODI

### 6.1 Pazienti

In questo studio prospettico, eseguito presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, sono state reclutate 15 pazienti sottoposte a terapia per tumore mammario nelle quali è stata posta diagnosi di atrofia vulvovaginale.

I criteri di reclutamento sono:

- Diagnosi di tumore alla mammella;
- Diagnosi di atrofia vulvovaginale data da carenza estrogenica, eseguita seguendo i criteri descritti nel sotto-capitolo “Metodi”;
- Pap test recente (effettuato nell'arco dell'anno trascorso prima dell'inizio della terapia) con esito negativo. Questo criterio deriva dalla necessità di assicurarsi che non siano presenti anomalie nelle cellule epiteliali del collo dell'utero che potrebbero avviare l'iter per la diagnosi di un tumore della cervice uterina; in tal caso, gli effetti dell'ossigeno e dell'acido ialuronico descritti nel sotto-capitolo “Metodi” potrebbero facilitarne la crescita.

Dopo aver fornito il proprio consenso informato al protocollo sperimentale, a ciascuna paziente è stato assegnato un codice composto da due lettere e tre numeri al fine di poter raccogliere e archiviare le informazioni personali in modo totalmente anonimizzato.

I parametri valutati nelle singole pazienti sono i seguenti:

- Età
- Peso
- Altezza
- Stato civile
- Età del partner
- Titolo di studio
- Religione
- Gravidanze
  - Episiotomia
- Interventi chirurgici ginecologici
- Patologie neurologiche

- Incontinenza urinaria
- Incontinenza fecale
- Endometriosi
- Elementi inerenti alla terapia per il tumore della mammella:
  - Chirurgia
  - Chemioterapia
  - Radioterapia
  - Terapia ormonale in corso
- Pap test

## 6.2 Metodi

Le pazienti arruolate nello studio sono state sottoposte alla concomitante somministrazione di ossigeno iperbarico topico e di acido ialuronico mediante l'utilizzo di un dispositivo medico di ossigenazione naturale vaginale (CaressFlow<sup>®</sup>, Bologna).

Il protocollo terapeutico prevede sei sedute a distanza di 14 giorni l'una dall'altra, numerate dalla V0 alla V5, ed una visita di follow up a distanza di 1 mese dall'ultima seduta (V5). Di seguito è riportato il riassunto del protocollo attuato, i cui vari aspetti saranno descritti nel dettaglio:

- V0 (prima seduta)
  - Compilazione della scheda triage COVID19;
  - Verificare la negatività del pap test eseguito recentemente;
  - Firma del consenso all'uso dei dati a scopo di ricerca;
  - Compilazione del modulo con i dati anagrafici della paziente;
  - Compilazione dei questionari SF-36, FSFI, FSDS-R, UDI;
  - Con il medico si effettua diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione della scala VHIS, compilazione della scala VAS per la dispareunia e per il bruciore;
  - Counseling sul trattamento;
  - Trattamento della durata di 15 minuti;
  - Consegna di HyaloGyn<sup>®</sup> gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento;
  - Appuntamento per la prossima seduta a distanza di 14 giorni.

- V1 (seconda seduta)
  - Compilazione della scheda triage COVID19;
  - Con il medico si effettua diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione della scala VHIS, compilazione della scala VAS per la dispareunia e per il bruciore;
  - Counseling sul trattamento;
  - Trattamento della durata di 15 minuti;
  - Consegna di HyaloGyn<sup>®</sup> gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento;
  - Appuntamento per la prossima seduta a distanza di 14 giorni.
- V2 (terza seduta)
  - Compilazione della scheda triage COVID19;
  - Compilazione dei questionari SF-36, FSFI, FSDS-R, UDI;
  - Con il medico si effettua diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione della scala VHIS, compilazione della scala VAS per la dispareunia e per il bruciore;
  - Counseling sul trattamento;
  - Trattamento della durata di 15 minuti;
  - Consegna di HyaloGyn<sup>®</sup> gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento;
  - Appuntamento per la prossima seduta a distanza di 14 giorni.
- V3 (quarta seduta)
  - Compilazione della scheda triage COVID19;
  - Con il medico si effettua diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione della scala VHIS, compilazione della scala VAS per la dispareunia e per il bruciore;
  - Counseling sul trattamento;
  - Trattamento della durata di 15 minuti;
  - Consegna di HyaloGyn<sup>®</sup> gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento;
  - Appuntamento per la prossima seduta a distanza di 14 giorni.
- V4 (quinta seduta)
  - Compilazione della scheda triage COVID19;

- Con il medico si effettua diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione della scala VHIS, compilazione della scala VAS per la dispareunia e per il bruciore;
- Counseling sul trattamento;
- Trattamento della durata di 15 minuti;
- Consegna di HyaloGyn<sup>®</sup> gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento;
- Appuntamento per la prossima seduta a distanza di 14 giorni.
- V5 (sesta seduta)
  - Compilazione della scheda triage COVID19;
  - Compilazione dei questionari SF-36, FSFI, FSDS-R, UDI;
  - Con il medico si effettua diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione della scala VHIS, compilazione della scala VAS per la dispareunia e per il bruciore;
  - Counseling sul trattamento;
  - Trattamento della durata di 15 minuti;
  - Consegna di HyaloGyn<sup>®</sup> gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento;
  - Appuntamento per il follow up a distanza di 1 mese.
- Follow up
  - Compilazione della scheda triage COVID19;
  - Compilazione dei questionari SF-36, FSFI, FSDS-R, UDI;
  - Con il medico si effettua diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione della scala VHIS, compilazione della scala VAS per la dispareunia e per il bruciore;
  - Chiusura dello studio e pianificazione successiva.

### 6.2.1 Compilazione dei questionari SF-36, FSFI, FSDS-R, UDI

La compilazione dei questionari citati ha lo scopo di indagare eventuali cambiamenti dei parametri considerati che possono essere attribuiti al trattamento, perciò vengono fatti compilare alle pazienti sia nel periodo d'esecuzione del trattamento stesso (in particolare durante le sedute V0, V2 e V5) sia ad un mese di distanza dall'ultima seduta V5 (follow up).

Il **questionario SF-36** [Figure 4-6] è uno strumento molto diffuso per valutare la qualità della vita correlata alla salute, in particolare cosa pensano le pazienti della propria salute riferendosi a come si sentono e a come riescono a svolgere le loro attività consuete; tramite una serie di domande misura le seguenti scale: il funzionamento fisico (10 items), la limitazione della funzionalità dovuta a problemi di salute fisica (4 items), la limitazione della funzionalità dovuta a problemi emotivi (4 items), l'energia/stanchezza (4 items), il benessere emotivo (5 items), il funzionamento sociale (2 items), il dolore (2 items), la salute generale (5 items) e il cambiamento della salute. I due distinti concetti che vengono misurati dall'SF-36 sono la componente fisica (Physical Component Summary, PCS) e la dimensione mentale (Mental Component Summary, MCS); tutte le scale precedentemente citate contribuiscono in differente proporzione al punteggio finale di queste due componenti, punteggio che viene calcolato attraverso speciali algoritmi strettamente controllati da una compagnia privata. Non viene calcolato un punteggio complessivo totale della qualità della vita correlata alla salute, infatti non esiste uno "score totale SF-36": la valutazione della componente fisica e quella della dimensione mentale rimangono separate fra loro [84].

Il **questionario FSFI** (Female Sexual Function Index) [Figure 7-10] è lo strumento di screening multidimensionale più utilizzato per l'autovalutazione della funzione sessuale femminile grazie alla sua formulazione semplice, le sue eccellenti proprietà psicometriche e la sua relativa brevità. Indaga e fornisce punteggi sui vari aspetti della funzione sessuale femminile [85]:

- desiderio (domande n. 1 e 2): riflette la motivazione della donna a impegnarsi nell'attività sessuale e gli elementi indagati sono la frequenza e il livello di desiderio/interesse sessuale;
- eccitazione (domande n. 3, 4, 5 e 6): questo dominio riflette l'eccitazione a livello cognitivo, ovvero la capacità della donna di essere "mentalmente eccitata";
- lubrificazione (domande n. 7, 8, 9 e 10): viene valutata la capacità della donna di raggiungere e mantenere la lubrificazione durante l'attività sessuale, tenendo comunque in considerazione che questo parametro è solo uno dei vari aspetti dell'eccitazione genitale;
- orgasmo (domande n. 11, 12, 13): vengono valutati la frequenza e la difficoltà di raggiungimento dell'orgasmo, oltre al livello di soddisfazione della donna sulla sua capacità di raggiungerlo;

- soddisfazione (domande n. 14, 15, 16): la soddisfazione della donna riguardo al rapporto sessuale viene valutata sia in relazione al partner, sia nel suo complesso;
- dolore (domande n. 17, 18, 19): il dolore preso in considerazione da questo dominio è quello correlato alla penetrazione vaginale, sia durante che dopo il rapporto sessuale.

Per ottenere lo score finale dei vari domini citati, questi devono essere pesati seguendo la *Tabella 5 - regole per calcolare i punteggi del questionario FSFI*[85].

*Tabella 5 - regole per calcolare i punteggi del questionario FSFI*

Dominio	Domande n.	Range di punteggio	Fattore	Punteggio minimo	Punteggio massimo	Punteggio finale pesato
Desiderio	1, 2	1 - 5	0.6	1.2	6	
Eccitazione	3, 4, 5, 6	0 - 5	0.3	0	6	
Lubrificazione	7, 8, 9, 10	0 - 5	0.3	0	6	
Orgasmo	11, 12, 13	0 - 5	0.4	0	6	
Soddisfazione	14, 15, 16	0 (o 1) - 5	0.4	0.8	6	
Dolore	17, 18, 19	0 - 5	0.4	0	6	
Punteggio totale:				2	36	

Il **questionario FSDS-R** (Female Sexual Distress Scale - Revised) è relativo alle preoccupazioni sessuali femminili [Figura 11]; in passato si utilizzava una versione a 12 items (FSDS) al posto di quella attuale da 13 items, tuttavia quella attuale ha dimostrato avere forti proprietà psicometriche, inclusa la capacità di valutare il disagio sessuale nelle donne con disturbo del desiderio sessuale ipoattivo e il poter essere usata come strumento di screening per identificare le donne con alta/bassa funzione sessuale [86]. Valuta il disagio provato dalla donna riguardo all'inadeguatezza/compromissione della funzione sessuale tramite 13 domande, cui deve rispondere riferendosi agli ultimi 7 giorni (compreso il giorno della compilazione del questionario). I punteggi attribuiti per ciascuna delle 13 domande vanno da 0 a 4 e il punteggio totale (minimo 0, massimo 52) è dato dalla somma di questi: più è alto il totale, più aumentano le sensazioni negative e i problemi che le donne hanno in relazione alla loro vita sessuale.

Infine, il **questionario UDI** (Urogenital Distress Inventory) [Figura 12] indaga la presenza e il livello di disagio correlato a sei sintomi di distress urogenitale per quanto riguarda la sfera irritativa (domande n. 1 e 2), lo stress (domande n. 3 e 4) e l'ostruzione/fastidio (domande n. 5 e 6) [87]. In particolare, si indagano:

- Domanda 1: frequenza minzionale
- Domanda 2: perdita di urina associate ad urgenza minzionale
- Domanda 3: perdite di urina in occasione di sforzi, tosse, starnuti
- Domanda 4: piccole perdite di urina
- Domanda 5: difficoltà a svuotare la vescica
- Domanda 6: dolore o fastidio sovrapubico

Ciascun parametro viene valutato dalla paziente attraverso una scala di quattro punti: 0 (= mai), 1 (= talora), 2 (= spesso), 3 (= sempre); la somma dei singoli punteggi viene divisa per 6 e il risultato viene moltiplicato per 25 (punteggio massimo 100); tanto più elevato è il punteggio ottenuto, tanto più elevato è il distress urogenitale.

#### 6.2.2 Diagnosi di atrofia vulvovaginale, misurazione del pH vaginale, compilazione delle scale VHIS e VAS

Sia le sei sedute di trattamento (da V0 a V5) che la seduta di follow-up prevedono queste valutazioni. Si inizia con il far accomodare la paziente sul lettino in posizione litotomica e il medico esegue la visita al fine di valutare l'atrofia vulvovaginale, la cui diagnosi sarà posta in copresenza dei seguenti parametri:

- Sintomo "secchezza vaginale" segnalato dalla donna;
- Almeno un segno fra quelli rilevati dal medico rilevatore: appiattimento delle pliche, secchezza della mucosa, pallore della mucosa, fragilità della mucosa, petecchie;
- pH vaginale >5 misurato con un indicatore a striscia applicato alla parete del terzo prossimale della volta vaginale per almeno un minuto.

Il modulo di diagnosi di atrofia vulvovaginale è quindi suddiviso in due sezioni, la prima con lo scopo di valutare la presenza e l'intensità dei sintomi di atrofia vulvovaginale negli ultimi 6-12 mesi e la seconda con lo scopo di valutare la presenza e l'intensità dei segni di atrofia vulvovaginale alla presente visita.

Nella prima sezione, la paziente è invitata ad attribuire un punteggio d'intensità pari a 0 (= assente), 1 (= lieve), 2 (= moderata), 3 (= severa) ai seguenti sintomi:

- Secchezza vaginale
- Dispareunia
- Prurito
- Bruciore
- Disuria
- Altri sintomi

Nella seconda sezione, il medico che effettua la visita attribuisce un punteggio d'intensità pari a 0 (= assente), 1 (= lieve), 2 (= moderata), 3 (= severa) ai seguenti segni:

- Appiattimento delle pliche vaginali
- Secchezza della mucosa vaginale
- Pallore della mucosa vaginale
- Fragilità della mucosa vaginale
- Presenza di petecchie a livello della mucosa vaginale
- Altri segni

Il pH vaginale viene segnalato come:

- >5
- <5
- pH non determinabile

La misurazione del pH vaginale avviene attraverso l'utilizzo di apposite strisce reattive: questo ha lo scopo di valutare gli effetti provocati dalla carenza estrogenica sulla flora vaginale, infatti nelle donne sane in premenopausa il pH ha valori tendenti all'acidità (3.8 - 4.4) che costituiscono una barriera difensiva naturale nei confronti della crescita di batteri patogeni, invece nelle donne in postmenopausa tende ad andare verso valori più alcalini con diminuzione dei lattobacilli vaginali, i quali sembrano essere in grado di interferire con l'aderenza, la crescita e la colonizzazione da parte di uropatogeni [88] [89].

Successivamente si procede alla valutazione della scala VHIS (Vaginal Health Index Score) che considera sia i sintomi che la paziente riferisce di avere a livello locale, sia i segni rilevati alla visita; un valore ridotto di questa scala indica una peggiore condizione vaginale

e un punteggio inferiore a 15 indica lo stato di atrofia vulvovaginale [90]. I parametri valutati sono illustrati nella *Tabella 6 - Indice della salute vaginale VHIS*.

*Tabella 6 - Indice della salute vaginale VHIS*

	1	2	3	4	5
Elasticità complessiva	Nessuna	Scarsa	Discreta	Buona	Eccellente
Secrezione	Nessuna	Scarsa	Superficiale	Moderata	Normale
pH	6.1	5.6 - 6.0	5.1 - 5.5	4.7 - 5.0	< 4.6
Mucosa epiteliale	Petecchie presenti prima del contatto	Sanguina al contatto lieve	Sanguina allo sfregamento	Non friabile, mucosa sottile	Non friabile, mucosa normale
Idratazione	Assente, mucosa infiammata	Assente, mucosa non infiammata	Minima	Moderata	Normale

L'ultima fase consiste nella valutazione del dolore attraverso la scala VAS (Visual Analogue Scale) attribuendo un valore da 1 a 10 (intensità crescente) ai seguenti parametri:

- Dispareunia
- Bruciore genitale

I dati categorici, espressi come numero assoluto e percentuale, sono stati comparati tramite chi-square. I dati continui, espressi come media  $\pm$  deviazione standard, sono stati comparati tramite ANOVA. Un p-value < 0.05 è stato considerato significativo.

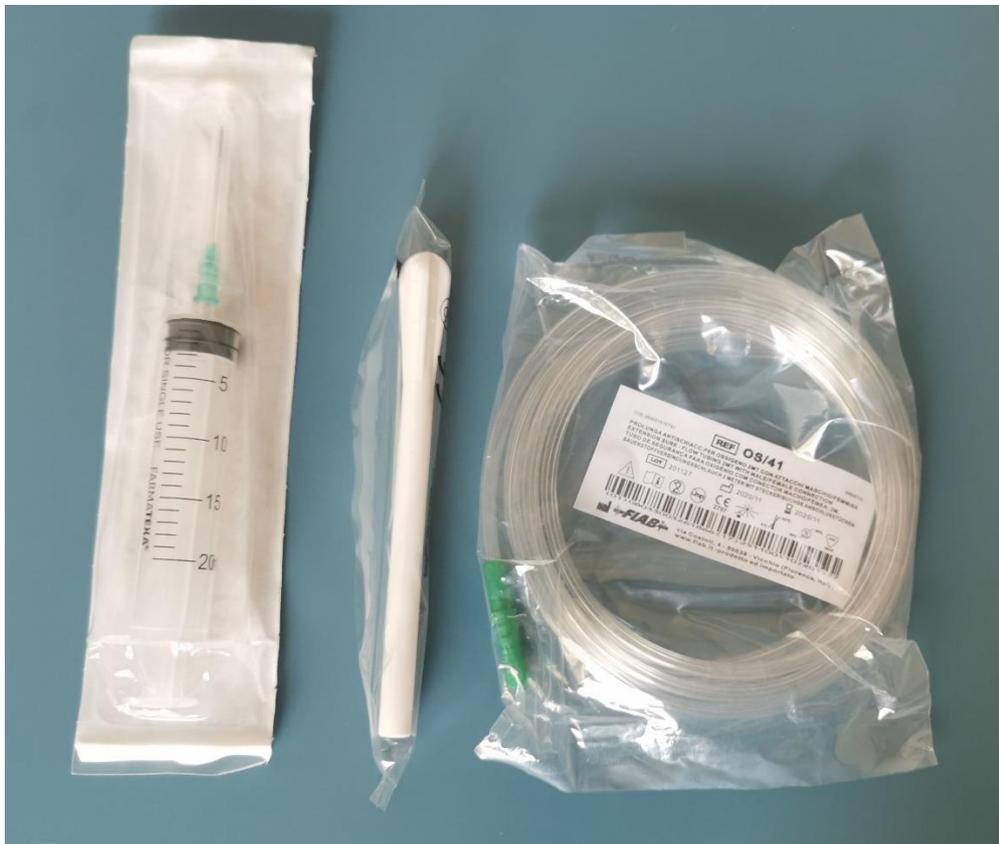
### 6.2.3 Trattamento

Il trattamento, eseguito in tutte le sedute terapeutiche (dalla V0 alla V5), prevede l'utilizzo di ossigeno ad alta concentrazione e una soluzione di acido ialuronico a basso peso molecolare. L'ossigeno è in grado di aumentare il rilascio di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) con conseguente stimolo angiogenico che induce un aumento del trofismo dei tessuti [91]; svolge inoltre un'azione antinfiammatoria, antibatterica e infine promuove la sintesi di collagene e l'idrossilazione [77]. L'acido ialuronico è un

polisaccaride capace di aumentare l'idratazione dei tessuti con conseguente aumento del turgore, della plasticità e della resistenza al danno meccanico [92].

Il materiale utilizzato per ciascuna seduta terapeutica è il seguente:

- Cannula monouso: è dotata di piccoli fori nell'estremità che viene inserita nella cavità vaginale, invece l'estremità opposta viene collegata al tubicino monouso;
- Tubicino monouso di connessione fra la cannula e il device di ossigenazione naturale;
- Siringa monouso da 20 ml dotata di ago;
- Lavanda vaginale Hyalo Gyn®;
- Device di ossigenazione naturale.

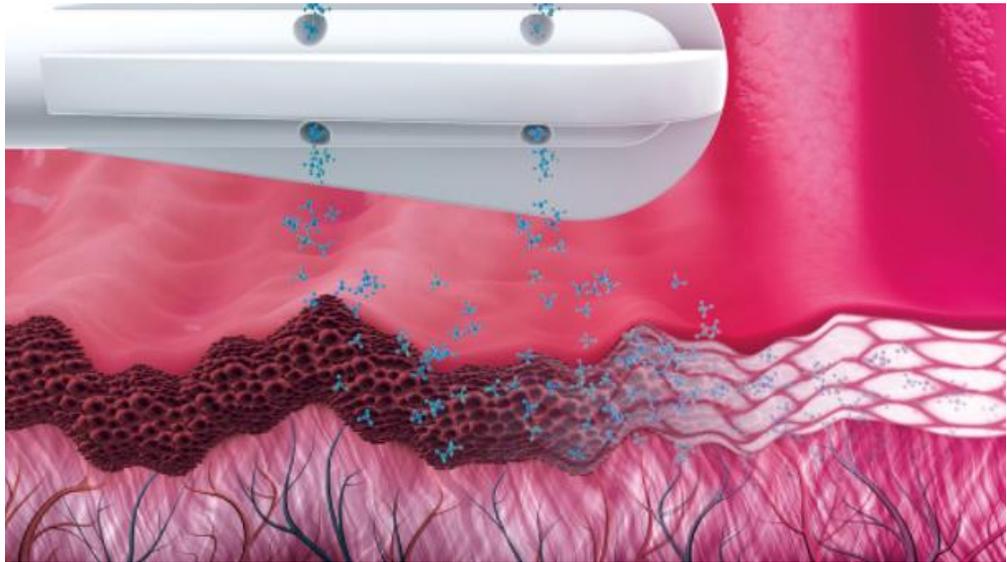


*Figura 1 - Da sinistra a destra: siringa monouso da 20 ml, cannula monouso, tubicino monouso.*

La durata totale del trattamento è di 15 minuti e viene suddiviso in due fasi:

- Prima fase (durata: 10 minuti): un'estremità della cannula monouso viene collegata tramite un tubicino in plastica al device di ossigenazione naturale, l'altra estremità

viene inserita all'interno della cavità vaginale; una volta in posizione, inizia l'erogazione dell'ossigeno che diffonderà attraverso la mucosa;



*Figura 2 - Cannula inserita nel canale vaginale; l'ossigeno fuoriesce dalla cannula e diffonde attraverso la mucosa [93].*

- Seconda fase (durata: 5 minuti): l'operatore si serve di una siringa per prelevare 15 ml di soluzione di acido ialuronico a basso peso molecolare e inserirla nella cannula mediante un apposito foro presente su di essa; in questo modo, l'acido ialuronico è in grado di penetrare la mucosa.



*Figura 3 - Inserimento nella cavità vaginale della lavanda all'acido ialuronico tramite la cannula [93].*

6.2.4 Consegna di HyaloGyn® gel da applicare per le 7 sere successive al giorno del trattamento

L'applicazione del gel idratante vaginale HyaloGyn® per le 7 sere successive al trattamento ha uno scopo adiuvante, infatti è una formulazione a base di acido ialuronico a lento rilascio del tutto analogo all'acido ialuronico che viene utilizzato durante la seconda fase della seduta terapeutica sottoforma di lavanda vaginale.

## 6.2.5 Sezione modulistica

Figura 4 - Questionario SF 36 parte 1

### SF-36

**ISTRUZIONI:** Questo questionario intende valutare cosa Lei pensa della Sua salute. Le informazioni raccolte permetteranno di essere sempre aggiornati su come si sente e su come riesce a svolgere le Sue attività consuete. Risponda a ciascuna domanda del questionario indicando la Sua risposta come mostrato di volta in volta. Se non si sente certo della risposta, effettui la scelta che comunque Le sembra migliore.

1. In generale, direbbe che la Sua salute è:

(Indichi un numero)

Eccellente.....1  
 Molto buona.....2  
 Buona .....3  
 Passabile .....4  
 Scadente .....5

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?

(Indichi un numero)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa .....1  
 Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa .....2  
 Più o meno uguale rispetto ad un anno fa .....3  
 Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa .....4  
 Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa .....5

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?

(Indichi per ogni domanda il numero 1, 2, o 3)

	SI, mi limita parecchio	SI, mi limita parzialmente	NO, non mi limita per nulla
a. Attività fisicamente impegnative, come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
b. Attività di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta	1	2	3
c. Sollevare o portare le borse della spesa	1	2	3
d. Salire qualche piano di scale	1	2	3
e. Salire un piano di scale	1	2	3
f. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	1	2	3
g. Camminare per un chilometro	1	2	3
h. Camminare per qualche centinaia di metri	1	2	3
i. Camminare per circa cento metri	1	2	3
l. Fare il bagno o vestirsi da soli	1	2	3

Figura 5 - Questionario SF 36 parte 2

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della Sua salute fisica?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
a. Ha ridotto <b>il tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
b. Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	1	2
c. Ha dovuto limitare alcuni <b>tipi</b> di lavoro o di altre attività	1	2
d. Ha avuto <b>difficoltà</b> nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica)	1	2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività, a causa del Suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
a. Ha ridotto <b>il tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
b. Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	1	2
c. Ha avuto un calo di <b>concentrazione</b> sul lavoro o in altre attività	1	2

6. Nelle ultime 4 settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?

(Indichi un numero)

Per nulla .....	1
Leggermente .....	2
Un po' .....	3
Molto .....	4
Moltissimo .....	5

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?

(Indichi un numero)

Nessuno .....	1
Molto lieve .....	2
Lieve .....	3
Moderato .....	4
Forte .....	5
Molto forte .....	6

8. Nelle ultime 4 settimane, in che misura il dolore L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)?

(Indichi un numero)

Per nulla .....	1
Molto poco .....	2
Un po' .....	3
Molto .....	4
Moltissimo .....	5

Figura 6 - Questionario SF 36 parte 3

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso.

Per quanto tempo nelle ultime 4 settimane si è sentito...

(Indichi un numero per ogni domanda)

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
a. vivace brillante?	1	2	3	4	5	6
b. molto agitato?	1	2	3	4	5	6
c. così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarLa su?	1	2	3	4	5	6
d. calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
e. pieno di energia?	1	2	3	4	5	6
f. scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
g. sfinito?	1	2	3	4	5	6
h. felice?	1	2	3	4	5	6
i. stanco?	1	2	3	4	5	6

10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?

(Indichi un numero)

Sempre .....	1
Quasi sempre .....	2
Una parte del tempo .....	3
Quasi mai .....	4
Mai .....	5

11. Scelga la risposta che meglio descrive quanto siano **VERE** o **FALSE** le seguenti affermazioni.

(Indichi un numero per ogni affermazione)

	Certamente vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Certamente falso
a. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5
b. La mia salute è come quella degli altri	1	2	3	4	5
c. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	1	2	3	4	5
d. Godo di ottima salute	1	2	3	4	5

Figura 7 - Questionario FSFI parte 1

FSFI  
(Female sexual function index)  
(Indice di Funzione Sessuale Femminile)

1. Nelle ultime 4 settimane, con quale frequenza hai provato desiderio/interesse sessuale?
  - 5 = quasi sempre o sempre
  - 4 = spesso (per più della metà delle volte)
  - 3 = a volte (circa la metà delle volte )
  - 2 = raramente (meno della metà delle volte)
  - 1 = quasi mai o mai
  
2. Nelle ultime 4 settimane, come valuteresti il tuo livello (grado) di desiderio/interesse sessuale?
  - 5 = molto alto
  - 4 = alto
  - 3 = medio
  - 2 = basso
  - 1 = molto basso o assente
  
3. Nelle ultime 4 settimane, con quale frequenza ti sei eccitata durante l'attività/rapporto sessuale?
  - 0 = attività sessuale assente
  - 5 = quasi sempre o sempre
  - 4 = spesso (per più della metà delle volte)
  - 3 = a volte (circa la metà delle volte)
  - 2 = raramente (meno della metà delle volte)
  - 1 = quasi mai o mai
  
4. Nelle ultime 4 settimane come valuteresti il tuo livello di eccitazione durante l'attività/rapporto sessuale?
  - 0 = attività sessuale assente
  - 5 = molto alto
  - 4 = alto
  - 3 = medio
  - 2 = basso
  - 1 = molto basso o assente
  
5. Nelle ultime 4 settimane in quale misura ti sei sentita sicura di eccitarti durante l'attività/rapporto sessuale?
  - 0 = attività sessuale assente
  - 5 = molto sicura

Figura 8 - Questionario FSFI parte 2

- 4 = sicura
- 3 = moderatamente sicura
- 2 = poco sicura
- 1 = molto poco o per nulla sicura

6. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza sei stata soddisfatta della tua eccitazione durante l'attività/rapporto sessuale?
- 0 = attività sessuale assente
  - 5 = quasi sempre o sempre
  - 4 = spesso (per più della metà delle volte)
  - 3 = a volte (circa la metà delle volte)
  - 2 = raramente (meno della metà delle volte)
  - 1 = quasi mai o mai
7. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza ti sei lubrificata (bagnata) durante l'attività/rapporto sessuale?
- 0 = attività sessuale assente
  - 5 = quasi sempre o sempre
  - 4 = spesso (per più della metà delle volte)
  - 3 = a volte (circa la metà delle volte)
  - 2 = raramente (meno della metà delle volte)
  - 1 = quasi mai o mai
8. Nelle ultime 4 settimane quanto è stato difficile lubrificarsi (bagnarsi) durante l'attività/rapporto sessuale?
- 0 = attività sessuale assente
  - 1 = estremamente difficile o impossibile
  - 2 = molto difficile
  - 3 = difficile
  - 4 = non particolarmente difficile
  - 5 = non difficile
9. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai mantenuto la lubrificazione (sei rimasta bagnata) fino alla fine dell'attività/rapporto sessuale?
- 0 = attività sessuale assente
  - 5 = quasi sempre o sempre
  - 4 = spesso (per più della metà delle volte)
  - 3 = a volte (circa la metà delle volte)
  - 2 = raramente (meno della metà delle volte)
  - 1 = quasi mai o mai
10. Nelle ultime 4 settimane quanto è stato difficile mantenere la lubrificazione (rimanere bagnata) fino alla fine dell'attività/rapporto sessuale?
- 0 = attività sessuale assente

Figura 9 - Questionario FSFI parte 3

- 1 = estremamente difficile o impossibile
- 2 = molto difficile
- 3 = difficile
- 4 = non particolarmente difficile
- 5 = non difficile

11. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai raggiunto l'orgasmo in occasione di stimoli/rapporti sessuali?

- 0 = attività sessuale assente
- 5 = quasi sempre o sempre
- 4 = spesso (per più della metà delle volte)
- 3 = a volte (circa la metà delle volte)
- 2 = raramente (meno della metà delle volte)
- 1 = quasi mai o mai

12. Nelle ultime 4 settimane quanto è stato difficile raggiungere l'orgasmo in occasione di stimoli/rapporti sessuali?

- 0 = attività sessuale assente
- 1 = estremamente difficile o impossibile
- 2 = molto difficile
- 3 = difficile
- 4 = non particolarmente difficile
- 5 = non difficile

13. Nelle ultime 4 settimane quanto ti sei ritenuta soddisfatta della tua capacità di raggiungere l'orgasmo durante l'attività/rapporto sessuale?

- 0 = attività sessuale assente
- 5 = molto soddisfatta
- 4 = mediamente soddisfatta
- 3 = né soddisfatta né insoddisfatta
- 2 = mediamente insoddisfatta
- 1 = molto insoddisfatta

14. Nelle ultime 4 settimane quanto ti ritieni soddisfatta dell'intimità emotiva con il tuo partner durante l'attività sessuale?

- 0 = attività sessuale assente
- 5 = molto soddisfatta
- 4 = mediamente soddisfatta
- 3 = né soddisfatta né insoddisfatta
- 2 = mediamente insoddisfatta
- 1 = molto insoddisfatta

Figura 10 - Questionario FSFI parte 4

15. Nelle ultime 4 settimane quanto ti ritieni soddisfatta del rapporto sessuale con il tuo partner?
- 5 = molto soddisfatta
  - 4 = mediamente soddisfatta
  - 3 = né soddisfatta né insoddisfatta
  - 2 = mediamente insoddisfatta
  - 1 = molto insoddisfatta
16. Nelle ultime 4 settimane quanto ti ritieni soddisfatta della tua vita sessuale nel suo complesso?
- 5 = molto soddisfatta
  - 4 = mediamente soddisfatta
  - 3 = né soddisfatta né insoddisfatta
  - 2 = mediamente insoddisfatta
  - 1 = molto insoddisfatta
17. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai provato disagio o dolore durante la penetrazione vaginale?
- 0 = nessun tentativo di rapporto
  - 1 = quasi sempre o sempre
  - 2 = spesso (per più della metà delle volte)
  - 3 = a volte (circa la metà delle volte)
  - 4 = raramente (meno della metà delle volte)
  - 5 = quasi mai o mai
18. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai provato disagio o dolore in seguito alla penetrazione vaginale?
- 0 = nessun tentativo di rapporto
  - 1 = quasi sempre o sempre
  - 2 = spesso (per più della metà delle volte)
  - 3 = a volte (circa la metà delle volte)
  - 4 = raramente (meno della metà delle volte)
  - 5 = quasi mai o mai
19. Nelle ultime 4 settimane come valuteresti il tuo livello (grado) di disagio o dolore durante o dopo la penetrazione vaginale?
- 0 = nessun tentativo di rapporto
  - 1 = molto alto
  - 2 = alto
  - 3 = medio
  - 4 = basso
  - 5 = molto basso o assente

Figura 11 - Questionario FSDS-R

Paziente: \_\_\_\_\_

### FSDS-R©

#### QUESTIONARIO SULLE PREOCCUPAZIONI SESSUALI FEMMINILI (Versione rivista-2005)

##### ISTRUZIONI

Di seguito è riportato un elenco di sensazioni e problemi che le donne a volte hanno in relazione alla loro vita sessuale. La preghiamo di leggere con attenzione ogni frase e di fare una crocetta sul numero che meglio descrive QUANTO SPESSO QUEL PROBLEMA LE HA DATO FASTIDIO O L'HA PREOCCUPATA NEGLI ULTIMI \_\_\_\_\_ 7 GIORNI \_\_\_\_\_ COMPRESO OGGI. Faccia una crocetta su un solo numero per ogni frase, facendo attenzione a non saltarne nessuna. Se dovesse cambiare idea, annulli la prima crocetta in modo chiaro. Se ha delle domande non esiti a farle.

##### QUANTO SPESSO SI È SENTITA:

1. Angosciata per la sua vita sessuale 0 1 2 3 4
2. Infelice a causa della relazione sessuale 0 1 2 3 4
3. In colpa a causa dei suoi problemi sessuali 0 1 2 3 4
4. Frustrata a causa dei suoi problemi sessuali 0 1 2 3 4
5. Stressata per via del sesso 0 1 2 3 4
6. Inferiore a causa dei suoi problemi sessuali 0 1 2 3 4
7. Preoccupata per il sesso 0 1 2 3 4
8. Sessualmente inadeguata 0 1 2 3 4
9. Dispiaciuta per la sua vita sessuale 0 1 2 3 4
10. In imbarazzo per i suoi problemi sessuali 0 1 2 3 4
11. Insoddisfatta della sua vita sessuale 0 1 2 3 4
12. Arrabbiata per la sua vita sessuale 0 1 2 3 4
13. Preoccupata per lo scarso desiderio sessuale 0 1 2 3 4

Figura 12 - Questionario UDI

Codice paziente: \_\_\_\_\_

**UDI**

*Urogenital Distress Inventory*

**Nell'ultimo mese se ti sono accadute queste cose, quanto ne hai sofferto?**

1. Frequenza minzionale esagerata ?

Mai	Talora	Spesso	Sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

2. Perdite di urina associate ad urgenza minzionale ?

Mai	Talora	Spesso	Sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

3. Avere delle perdite di urina in occasioni di sforzi, tosse o starnuti?

Mai	Talora	Spesso	Sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

4. Avere delle piccole perdite di urina ?

Mai	Talora	Spesso	Sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

5. Difficoltà a svuotare la vescica ?

Mai	Talora	Spesso	Sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

6. Dolore o fastidio sovrapubico oppure "li sotto", nell'area genitale??

Mai	Talora	Spesso	Sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

## 7. RISULTATI

### 7.1 Descrizione delle pazienti

Tabella 7 - risultati della scheda anagrafica delle pazienti.

<b>Età media (anni)</b>	41.8 (min 35 - max 58, $\sigma$ 6.68901)					
<b>Peso medio (in Kg)</b>	59.8 (min 46 - max 76, $\sigma$ 8.609933)					
<b>Altezza media (in cm)</b>	164.8 (min 150 - max 175, $\sigma$ 6.812454)					
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18.1 ( $\sigma$ 2.325023)					
<b>Stato civile (n. pazienti)</b>	<b>Vedova</b>	<b>Separata /divorziata</b>	<b>Single</b>	<b>Coppia non convivente</b>	<b>Convivente</b>	<b>Coniugata</b>
	0	2	4	0	1	8
<b>Età media partner (anni)</b>	45 (min 36 - max 63)					
<b>Educazione (n. pazienti)</b>	<b>Medie inferiori o meno</b>		<b>Diploma</b>	<b>Laurea o post-laurea</b>		
	0		7	8		
<b>Religione (n. pazienti)</b>	<b>Nessuna</b>			<b>Cattolica</b>		
	5			10		
<b>Gravidanze* (n. pazienti)</b>	<b>No</b>	<b>Sì, una sola</b>		<b>Sì, più di una</b>		
	9	3		3		
<b>Episiotomia</b>	<b>No</b>			<b>Sì</b>		
	6			0		
<b>Chirurgia ginecologica** (n. pazienti)</b>	<b>No</b>			<b>Sì</b>		
	2			13		
<b>Patologia neurologica (n. pazienti)</b>	<b>No</b>			<b>Sì</b>		
	15			0		

<b>Incontinenza urinaria (n. pazienti)</b>	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	12		3	
<b>Incontinenza fecale (n. pazienti)</b>	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	15		0	
<b>Endometriosi (n. pazienti)</b>	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	14		1	
<b>Chemioterapia (n. pazienti)</b>	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	4		11	
<b>Chirurgia (n. pazienti)</b>	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	0		15	
<b>Radioterapia (n. pazienti)</b>	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	8		7	
<b>Terapia ormonale (n. pazienti)***</b>	<b>Tamoxifene</b>		<b>Inibitori dell'aromatasi</b>	
	<b>Monoterapia</b>	<b>Associato a LH-RH analoghi****</b>	<b>Monoterapia (Exemestane)</b>	<b>Associati a LH-RH analoghi****</b>
	1	4	1	7
<b>Pap test (n. pazienti)</b>	<b>Esito negativo</b>		<b>Esito positivo</b>	
	15		0	

\* Sono inclusi i casi di gravidanze interrotte e gravidanze gemellari.

\*\* Gli interventi citati dalle pazienti sono: rimozione di cisti ovariche, di polipi uterini, di corpo luteo emorragico; crioconservazione degli ovociti; interruzione volontaria di gravidanza (IVG); isteroscopia con isteroannessiectomia; laparoscopia per gravidanza extrauterina.

\*\*\* Due pazienti fra quelle reclutate non hanno ancora iniziato la terapia ormonale, motivo per cui il totale delle pazienti sottoposte a questa terapia è 13 e non 15.

\*\*\*\* Il farmaco LH-RH analogo utilizzato più frequentemente è la triptorelina (Decapeptyl®), meno frequentemente la leuprorelina (Enantone®).

Come riportato in maniera riassuntiva nella *Tabella 7 - risultati della scheda anagrafica delle pazienti*, l'età media delle 15 pazienti coinvolte nello studio è 41.8 anni ( $\sigma$  6.7), il loro peso medio è 59.8 kg ( $\sigma$  8,6) e la loro altezza media è 164.8 cm ( $\sigma$  6.8). Dai dati sul peso e

sull'altezza si ricava il BMI (Body Mass Index) che risulta essere in media 18.1 kg/m<sup>2</sup>; tenendo in considerazione che il range di normalità va da 18.5 kg/m<sup>2</sup> a 24.9 kg/m<sup>2</sup>, si nota che il BMI medio delle pazienti prese in esame rientra nel range del sottopeso (<18.5 kg/m<sup>2</sup>) [94].

Per quanto riguarda la vita di coppia, 9 pazienti sono coinvolte in una relazione sentimentale (l'età media del partner è 45 anni con  $\sigma$  8.4) mentre le 6 restanti sono single o separate; è utile avere queste informazioni nel momento in cui si valutano i risultati dei questionari inerenti alla vita sessuale ovvero l'FSDS-R e soprattutto l'FSFI (in cui alcune domande sono dedicate proprio al rapporto con il partner).

Più della metà delle pazienti (9) non ha mai avuto gravidanze e, fra le restanti, 3 hanno avuto una singola gravidanza mentre 3 ne hanno avute numerose, con un totale di 10 gravidanze; di queste, 1 è stata interrotta volontariamente (IVG, interruzione volontaria di gravidanza), 1 si è conclusa con un aborto spontaneo, 5 hanno richiesto il taglio cesareo; nei parti espletati per via vaginale non è stata mai eseguita l'episiotomia.

Il dato riguardo alla pregressa chirurgia ginecologica dimostra che ben 13 pazienti su 15 (86.6%) sono state sottoposte ad almeno un intervento chirurgico ginecologico nella loro vita; i più frequenti interventi riferiti sono la rimozione di cisti ovariche, il parto cesareo e il prelievo ovocitario (pick-up). In particolare, 2 pazienti su 15 sono state sottoposte a prelievo ovocitario e ciò può correlarsi alla bassa età media del campione e all'importanza di garantire la preservazione della fertilità in tutte le pazienti oncologiche che lo desiderino; le linee guida AIOM predispongono per queste pazienti degli specifici protocolli di stimolazione ovarica, ad esempio quelli "di emergenza" con inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale e che, in caso di tumori ormonoresponsivi, si avvalgono di tamoxifene/letrozolo in modo da ridurre il rischio potenziale d'esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni [95].

Nessuna delle 15 pazienti reclutate soffre di patologie neurologiche, nessuna soffre di incontinenza fecale mentre invece 3 pazienti (20%) soffrono di incontinenza urinaria. È stata indagata anche la presenza di endometriosi, rilevata in una paziente (6.7%).

Riguardo alla terapia per il tumore della mammella:

- 11 pazienti (73.4%) sono state sottoposte a chemioterapia e, per la durata della chemioterapia, a iniezioni mensili di un LH-RH analogo (triptorelina o leuprorelina 3.75 mg/ml) per preservazione della funzione ovarica;
- 15 pazienti (100%) sono state sottoposte ad intervento chirurgico;
- 7 pazienti (46.7%) sono state sottoposte a radioterapia;

- 13 pazienti (86.7%) stanno eseguendo terapia ormonale e, fra queste, 7 pazienti (53.8%) assumono inibitori dell'aromatasi (exemestane) associato ad un LH-RH analogo (5 pazienti la triptorelina, 2 la leuprorelina), 1 paziente (7.7%) assume solo exemestane, 4 pazienti (30.8%) assumono tamoxifene associato ad un LH-RH analogo (3 pazienti la triptorelina, 1 la leuprorelina) e 1 paziente (7.7%) assume il tamoxifene da solo. Sul totale delle 15 pazienti, 2 (13.3%) non hanno ancora iniziato la terapia ormonale.

Il 100% delle pazienti ha effettuato un pap test recente che ha avuto esito negativo (criterio di reclutamento).

## 7.2 Stato delle pazienti alla V0

Avere un quadro dello stato di salute sia generale che vaginale delle pazienti all'inizio del trattamento è fondamentale per poter poi valutare eventuali miglioramenti nel corso e al termine del trattamento stesso; per far ciò, si analizzano i vari risultati ottenuti dalla visita e dai questionari eseguiti alla V0.

La **scala VHIS** è deputata alla valutazione del benessere a livello vaginale; i dati alla V0 sono riportati nella *Tabella 8 - Valori VHIS alla V0*.

*Tabella 8 - Valori VHIS alla V0*

	VHIS V0
Media	9.47
St.Dev.	2.26
Min	5
Max	13

I parametri valutati sono l'idratazione, le secrezioni, l'elasticità, il pH e l'epitelio, ciascuno con un punteggio da 1 a 5; la somma dei singoli punteggi dà il valore VHIS che, se inferiore a 15, pone diagnosi di atrofia vulvovaginale. Come sopra riportato, la media dei punteggi delle pazienti è 9.47 ( $\sigma$  2.26), perciò ben al di sotto dei 15 punti posti come cut-off per la diagnosi. Un dato rilevante è che il 100% delle pazienti ha diagnosi di atrofia vulvovaginale alla V0, infatti il valore massimo riscontrato è 13.

Per la valutazione della dispareunia e del bruciore durante i rapporti sessuali, la **scala VAS** prevede che ciascuna paziente dia un voto da 1 a 10 ai due sintomi, la cui intensità aumenta all'aumentare del voto. I risultati alla V0 sono i seguenti (*Tabella 9 - Valori VAS alla prima visita V0*):

*Tabella 9 - Valori VAS alla prima visita V0*

	VAS dispareunia alla V0	VAS bruciore alla V0
Media	8.93	4.93
St.Dev.	1.49	3.15
Min	5	0
Max	10	10

- VAS per la dispareunia: il voto medio assegnato dalle 15 pazienti a questo sintomo è 8.93 ( $\sigma$  1.49); il voto minimo è stato 5, il voto massimo 10. È interessante notare come ben 8 pazienti (53.4%) abbiano attribuito alla dispareunia il voto 10, corrispondente al massimo dolore, portandole a non poter avere rapporti sessuali;
- VAS per il bruciore: il voto medio assegnato è 4.93 ( $\sigma$  3.15); il voto minimo è stato 0, il voto massimo 10 (attribuito da 2 sole pazienti sulle 15 totali). Da questi dati si evince come il bruciore sia presente ma con intensità decisamente inferiore rispetto alla dispareunia.

Il **questionario SF 36**, a differenza di FSFI e FSDS-R, non si concentra sulla funzione sessuale nello specifico ma sulla qualità della vita. I risultati alla V0 sono riportati nella *Tabella 10 - Valori SF 36 alla V0*.

*Tabella 10 - Valori SF 36 alla V0*

	Funzionalità fisica	Limitaz. Della funz. Per problemi fisici	Limitaz. Della funz. Per problemi emotivi	Energia/ stanchezza	Benessere emotivo	Funzionalità sociale	Dolore	Salute generale	Cambiamento dello stato di salute
Media	79.67	60	59.99	49.67	65.60	65.00	72.17	53.33	78.33
St.Dev.	24.16	36.35	45.78	23.18	17.68	30.33	28.86	19.15	18.58

Min	25	0	0	0	32	12.5	22.5	20	50
Max	100	100	100	80	92	100	100	85	100

Il software utilizzato per il calcolo dei risultati trasforma i punteggi (somme ponderate delle domande inerenti a ciascun parametro) in modo tale da ottenere una scala che abbia un range di valori da 0 a 100; più è basso il punteggio, maggiore è la disabilità inerente al parametro considerato.

Considerando che tutti i singoli domini sono compromessi, quelli con valori medi più bassi sono l'energia/stanchezza (valore medio 49.67 con  $\sigma$  23.18) e la salute generale (valore medio 53.33 con  $\sigma$  19.15).

Il **questionario FSFI** indaga i vari aspetti della funzione sessuale femminile e a ciascuno di essi attribuisce un punteggio in base alle risposte fornite dalle pazienti, il quale verrà pesato per fattori fissi (come spiegato nel capitolo "Materiali e Metodi") e infine sommato per dare un unico valore totale (oltre ai valori per i singoli domini). Alla V0, i risultati sono riportati nella *Tabella 11 - Valori FSFI alla V0*:

*Tabella 11 - Valori FSFI alla V0*

	Desiderio	Eccitazione	Lubrificazione	Orgasmo	Soddisfazione	Dolore	Totale pesato
Media	2.24	1.28	0.84	1.55	1.44	0.49	7.84
St.Dev.	1.12	1.74	1.13	1.96	0.98	0.61	6.24
Min	1.20	0.00	0.00	0.00	0.80	0.00	2.00
Max	4.80	5.70	3.30	5.20	4.40	1.60	23.40

I punteggi minimi ottenibili per i singoli parametri variano in base al dominio considerato: 0 per l'eccitazione, la lubrificazione, l'orgasmo e il dolore, 1.2 per il desiderio e 0.8 per la soddisfazione. Considerando questi punteggi minimi, i valori medi delle pazienti sono bassi per tutti i parametri e questo indica una forte compromissione della funzione sessuale femminile. In particolare, i due parametri peggiori sono la lubrificazione e il dolore: ben 8 pazienti (53.4%) hanno ottenuto il punteggio minimo (0) per la lubrificazione, 8 (53.4%) per il dolore (quest'ultimo è considerato tanto più invalidante quanto più basso è il punteggio ottenuto).

Questa compromissione viene confermata anche dal punteggio medio totale del questionario, ovvero 7.84 in una scala che va da 2 (funzione sessuale molto compromessa) a 36 (funzione sessuale nel range di normalità).

Il **questionario FSDS-R** fa riferimento alle preoccupazioni sessuali femminili, le quali sono tanto più accentuate quanto più il punteggio è alto (minimo 0, massimo 52).

*Tabella 12 - Valori FSDS-R alla prima visita V0*

	Punteggio FSDS-R alla V0
Media	32.67
St.Dev.	15.26
Min	4
Max	52

Alla V0 (*Tabella 12 - Valori FSDS-R alla prima visita V0*), la media del punteggio delle pazienti è 32.67 ( $\sigma$  15.26) con punteggio minimo pari 4 e punteggio massimo pari a 52 (attribuito da 1 sola paziente). L'elevato punteggio medio sottolinea l'importante disagio vissuto dalle pazienti per quanto riguarda la loro vita sessuale, inteso ad esempio come insoddisfazione, preoccupazione, frustrazione, inadeguatezza.

Infine, per quanto riguarda il **questionario UDI** sul distress urogenitale, i risultati alla V0 sono riportati nella *Tabella 13 - Valori UDI alla V0*:

*Tabella 13 - Valori UDI alla V0*

	Punteggio UDI alla V0
Media	18.9
St.Dev.	17
Min	0
Max	50

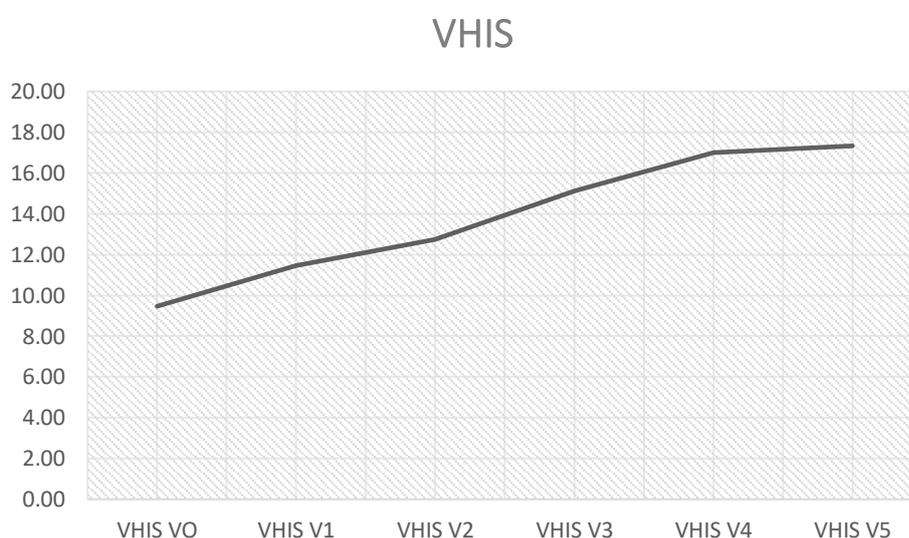
Il punteggio medio è 18.9 ( $\sigma$  17). Considerando che il range della scala UDI va da 0 a 100 e che, man mano che aumenta, aumenta l'entità del distress urogenitale, la media delle pazienti non è particolarmente elevata: solo 2 pazienti (13.4%) hanno ottenuto una media >40.

### 7.3 Cambiamenti riscontrati nel corso del trattamento

I valori della **scala VHIS** nel corso del trattamento sono incrementati in maniera statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) e sono riportati nella *Tabella 14 - Valori VHIS V0 - F.U.* e rappresentati nella *Figura 13- VHIS V0 - V5* ( $p < 0.001$  one way Anova).

*Tabella 14 - Valori VHIS V0 - F.U.*

	V0	V1	V2	V3	V4	V5	F.U.
Media	9.47	11.47	12.73	13.40	15.13	17.00	17.33
St.Dev.	2.26	2.23	2.46	2.38	3.23	3.87	2.60
Min	5.00	6.00	7.00	9.00	8.00	9.00	15.00
Max	13.00	14.00	17.00	19.00	21.00	22.00	23.00



*Figura 13- VHIS V0 - V5* ( $p < 0.001$  one way Anova)

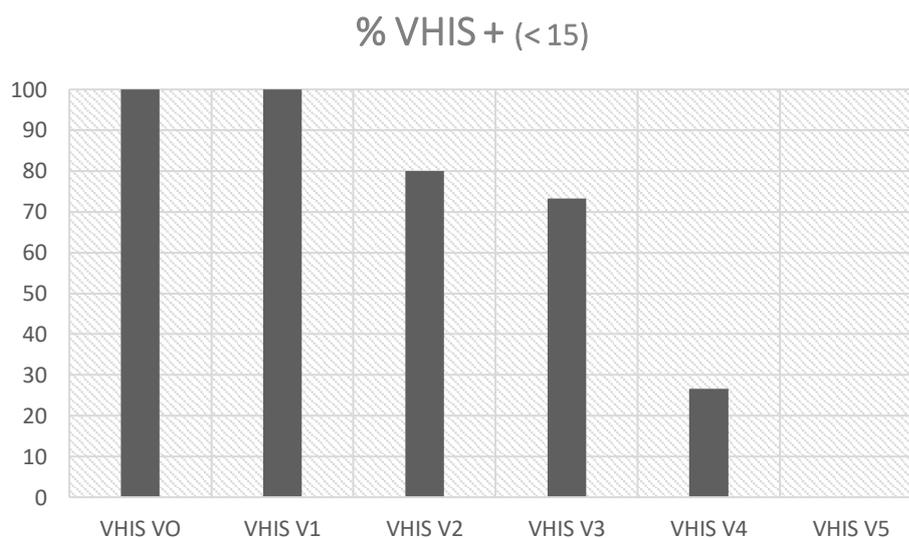
La media VHIS delle pazienti è partita da 9.47 ( $\sigma$  2.26) alla V0, è aumentata progressivamente durante le varie sedute di trattamento ed è arrivata a 17.00 ( $\sigma$  3.87) all'ultima visita e a 17.33 ( $\sigma$  2.60) al follow up. Questo incremento dimostra un netto miglioramento dei parametri valutati dalla VHIS (idratazione, lubrificazione, elasticità, pH ed epitelio): in particolare, i fattori che sono andati incontro al maggior cambiamento in positivo sono l'idratazione (da una media di 1,40 con  $\sigma$  0,51 alla V0 si è arrivati a 4.47 con  $\sigma$  0.52 alla V5) e le secrezioni (da una media di 2.13 con  $\sigma$  1.41 alla V0 si è arrivati a 3.87 con 1.51 alla V5); il parametro che è cambiato meno è invece il pH.

Un dato di cui tener conto, anch'esso statisticamente significativo, è il cambiamento della percentuale di donne con diagnosi di atrofia vulvovaginale (VHIS  $< 15$ ) dalla V0 al follow up, riportato nella *Tabella 15 - Diagnosi di atrofia vulvovaginale secondo la scala VHIS ( $< 15$ ) V0*

- F.U. e rappresentato nella *Figura 14 - % di pazienti con VHIS <15 da V0 a V5 [p<0.001 chi2]*: alla V0, la percentuale di pazienti con diagnosi di atrofia vulvovaginale era 100%; questa è progressivamente diminuita nel corso dei trattamenti fino ad arrivare al 26.7% alla V5 e infine allo 0% al follow up (nota bene: il punteggio VHIS ottenuto al follow up rispecchia il trattamento eseguito alla V5).

*Tabella 15 - Diagnosi di atrofia vulvovaginale secondo la scala VHIS (<15) V0 - F.U.*

	V0	V1	V2	V3	V4	V5	F.U.
Numero pazienti VHIS <15	15	15	12	11	7	4	0
%	100	100	80	73.3	46.7	26.7	0



*Figura 14 - % di pazienti con VHIS <15 da V0 a V5 [p<0.001 chi2]*

Per quanto riguarda la **scala VAS per la dispareunia**, dalla V0 alla V5 i valori medi si sono ridotti drasticamente e in maniera statisticamente significativa ( $p<0.001$ ). I risultati sono riportati nella *Tabella 16 - Valori VAS per la dispareunia V0 - F.U.* e rappresentati nel grafico della *Figura 15 - VAS per la dispareunia V0 - F.U. [p<0.001]*.

Tabella 16 - Valori VAS per la dispareunia V0 - F.U.

Dispareunia	VAS V0	VAS V1	VAS V2	VAS V3	VAS V4	VAS V5	VAS F.U.
Media	8.93	8.07	7.33	6.20	5.13	4.07	5.22
St.Dev.	1.49	1.83	1.99	2.34	2.36	2.60	2.33
Min	5	5	3	2	1	1	2
Max	10	10	10	10	8	8	9

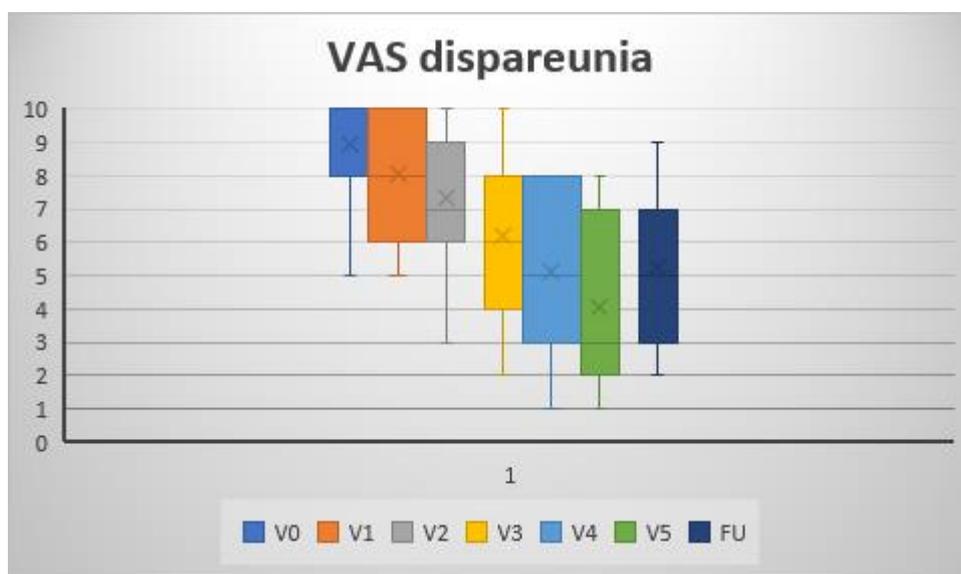


Figura 15 - VAS per la dispareunia V0 - F.U. [ $p < 0.001$ ]

Come si nota sia dalla tabella che dal grafico, la riduzione dei valori medi della scala VAS per la dispareunia è stata progressiva e statisticamente significativa procedendo dalla V0 alla V5 per poi stabilizzarsi al follow up. In particolare, si è passati da una media di 8.93 ( $\sigma$  1.49) alla V0 ad una media di 4.07 ( $\sigma$  2.60) alla V5, che è poi diventata 5.22 ( $\sigma$  2.33) al follow up.

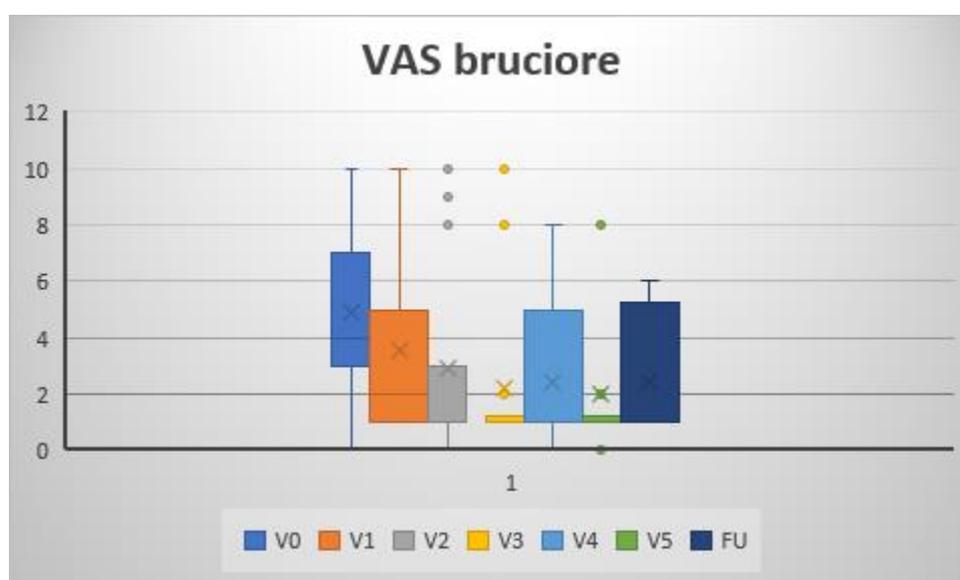
Il dolore durante i rapporti sessuali è andato incontro ad un miglioramento notevole senza tuttavia azzerarsi, infatti solo 2 pazienti (13.4%) alla V5 hanno attribuito alla dispareunia l'intensità minima, pari a 1.

Al follow up, la media è tornata a lievemente a risalire (5.22 con  $\sigma$  2.33) rispetto alla visita V5 ma i risultati ottenuti durante il trattamento non sono scomparsi: nel complesso, si sono mantenuti costanti.

Per quanto riguarda la **scala VAS per il bruciore**, i risultati sono riportati nella *Tabella 17 - Valori VAS per il bruciore V0 - F.U.* e graficati nella *Figura 16 - VAS per il bruciore V0 - F.U.*

*Tabella 17 - Valori VAS per il bruciore V0 - F.U.*

Bruciore	VAS V0	VAS V1	VAS V2	VAS V3	VAS V4	VAS V5	VAS F.U.
Media	4.93	3.53	2.93	2.21	2.40	2.00	2.40
St.Dev.	3.15	3.52	3.26	2.91	2.50	2.57	2.27
Min	0	1	0	1	0	0	1
Max	10	10	10	10	8	8	6



*Figura 16 - VAS per il bruciore V0 - F.U.*

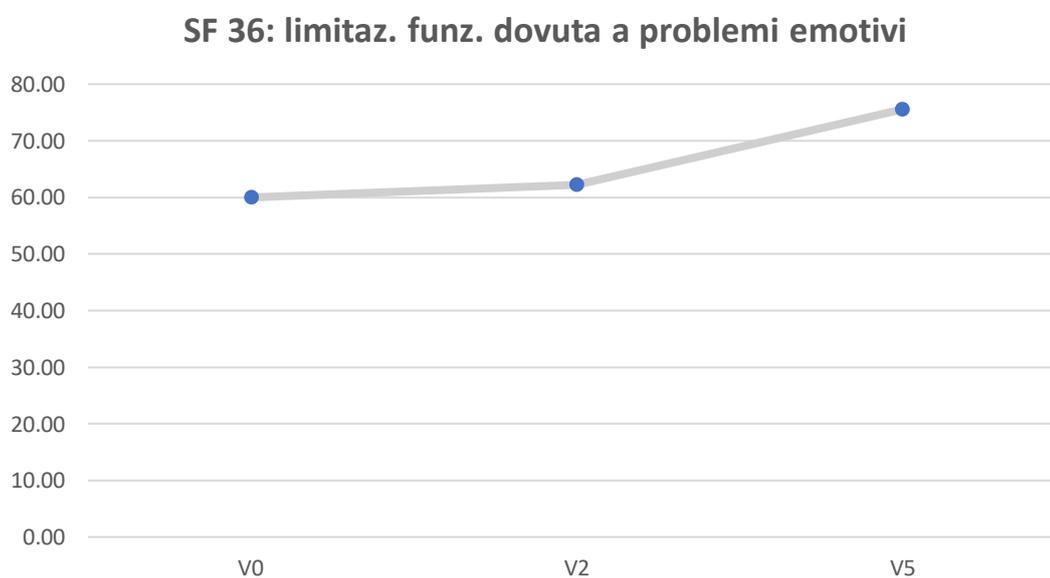
Anche la media punteggi della scala VAS per il bruciore è diminuita, passando da 4.93 ( $\sigma$  3.15) alla V0 a 2.00 ( $\sigma$  2.57) alla V5 e 2.40 ( $\sigma$  2.27) al follow up. A differenza della VAS per la dispareunia, questa riduzione non è statisticamente significativa: nonostante ben 10 pazienti (66.7%) abbiano conferito al bruciore alla V5 il punteggio minimo (1), bisogna considerare che si partiva da livelli d'intensità minori rispetto a quelli della dispareunia, infatti la diminuzione è stata meno marcata.

Anche in questo caso, al follow up il valore è rimasto in linea con i risultati a fine trattamento e questo indica una stabilizzazione del sintomo.

Il **questionario SF 36** non ha dato risultati statisticamente significativi, tuttavia alcuni fra i parametri da esso considerati sono meritevoli di osservazioni e sono quindi riportati nella *Tabella 18 - Valori SF 36 per la limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi, energia/ stanchezza e salute generale dalla V0 alla V5.*

*Tabella 18 - Valori SF 36 per la limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi, energia/ stanchezza e salute generale dalla V0 alla V5*

	Limiaz. Funz. Dovuta a problemi emotivi V0	Limiaz. Funz. Dovuta a problemi emotivi V2	Limiaz. Funz. Dovuta a problemi emotivi V5	Energia/ stanchezza V0	Energia/ stanchezza V2	Energia/ stanchezza V5	Salute generale V0	Salute generale V2	Salute generale V5
Media	59.99	62.22	75.56	49.67	51.67	53.00	53.33	52.33	54.67
St.Dev.	45.78	45.20	36.66	23.18	22.96	21.28	19.15	22.03	21.75
Min	0	0	0	0	10	10	20	15	5
Max	100	100	100	80	80	85	85	85	90



*Figura 17 - SF 36 Limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi da V0 a V5*

I dati che hanno dimostrato un maggior miglioramento sono quelli sulla limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi, rappresentati nella *Figura 17 - SF 36 Limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi da V0 a V5*: si è passati infatti da una media di 59.99 ( $\sigma$

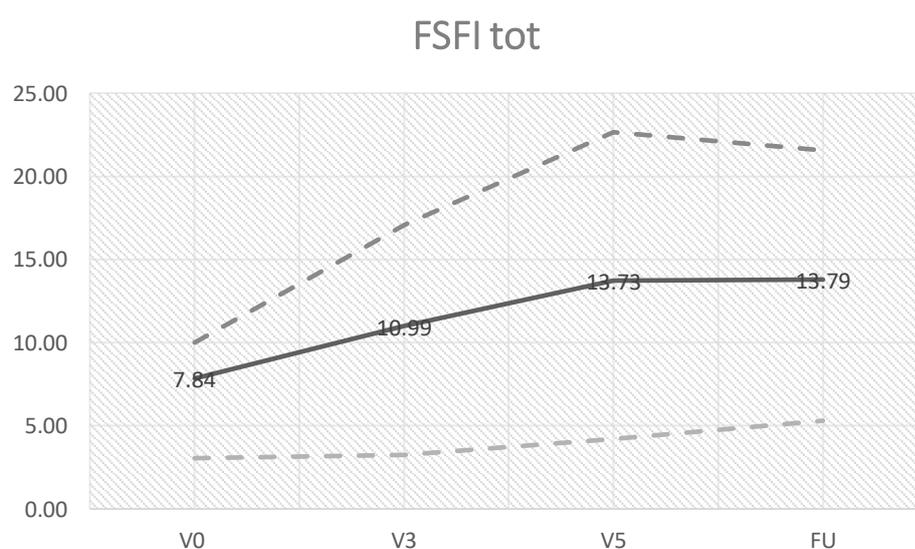
45.78) alla V0 ad una di 75.56 ( $\sigma$  62.22) alla V5. Nonostante questo miglioramento non sia statisticamente significativo, il fatto che l'incremento riguardi proprio un parametro inerente al disagio emotivo può essere correlato al miglioramento della sfera sessuale che incide sulla funzionalità in generale.

Nella *Tabella 18 - Valori SF 36 per la limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi, energia/stanchezza e salute generale dalla V0 alla V5* vengono riportati anche i dati riguardo all'energia/stanchezza e alla salute in generale, ovvero i parametri che alla V0 risultavano i peggiori in assoluto: le variazioni delle medie delle pazienti sono oscillazioni casuali, perciò sia l'energia/stanchezza che la salute in generale si sono mantenuti come all'inizio del trattamento.

Anche i risultati del **questionario FSFI** sono degni di nota, pur non essendo statisticamente significativi; i punteggi totali sono riportati nella *Tabella 19 - Valori FSFI totali V0 - F.U.* e rappresentati nella *Figura 18 - Valori FSFI totali V0 - F.U.*

*Tabella 19 - Valori FSFI totali V0 - F.U.*

	V0	V2	V5	F.U.
Media	7.84	10.99	13.73	13.79
St.Dev.	6.24	8.30	10.03	9.77
Min	2.00	2.00	2.00	2.00
Max	23.40	28.70	28.80	27.70



*Figura 18 - Valori FSFI totali V0 - F.U.*

Da una media totale di 7.84 ( $\sigma$  6.24) alla V0 si è passati ad una di 13.79 ( $\sigma$  9.77) al follow up, valore molto simile a quello riscontrato alla V5 (13.73 con  $\sigma$  10.03) e indice di stabilizzazione del miglioramento.

Poiché però il punteggio valutato è la media dei vari parametri considerati dall'FSFI (desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore), per avere un quadro più completo è utile analizzare i cambiamenti dei singoli parametri citati e riportati nella *Tabella 20 - Valori di desiderio, eccitazione e lubrificazione della FSFI da V0 al F.U.*, nella *Tabella 21 - Valori orgasmo, soddisfazione e dolore della FSFI da V0 al F.U.* e nella *Figura 19 - Valori di tutte le sottoscale della FSFI da V0 al F.U.*.

*Tabella 20 - Valori di desiderio, eccitazione e lubrificazione della FSFI da V0 al F.U.*

	Desiderio				Eccitazione				Lubrificazione			
	V0	V2	V5	FU	V0	V2	V5	FU	V0	V2	V5	FU
Media	2.24	2.28	2.52	2.24	1.28	1.80	2.28	2.24	0.84	1.66	2.24	2.15
St.Dev.	1.12	1.29	1.18	1.17	1.74	1.75	2.11	2.21	1.13	1.73	2.17	2.02
Min	1.20	1.20	1.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max	4.80	5.40	4.80	4.80	5.70	5.10	5.70	5.70	3.30	4.80	5.40	5.10

*Tabella 21 - Valori orgasmo, soddisfazione e dolore della FSFI da V0 al F.U.*

	Orgasmo				Soddisfazione				Dolore			
	V0	V2	V5	FU	V0	V2	V5	FU	V0	V2	V5	FU
Media	1.55	2.05	2.29	3.02	1.44	2.05	2.83	2.69	0.49	1.15	1.57	1.45
St.Dev.	1.96	1.97	2.22	2.31	0.98	1.56	1.69	1.81	0.61	1.18	1.65	1.49
Min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.80	0.80	0.80	0.80	0.00	0.00	0.00	0.00
Max	5.20	5.20	5.60	5.60	4.40	5.60	5.20	4.80	1.60	3.20	4.40	4.00

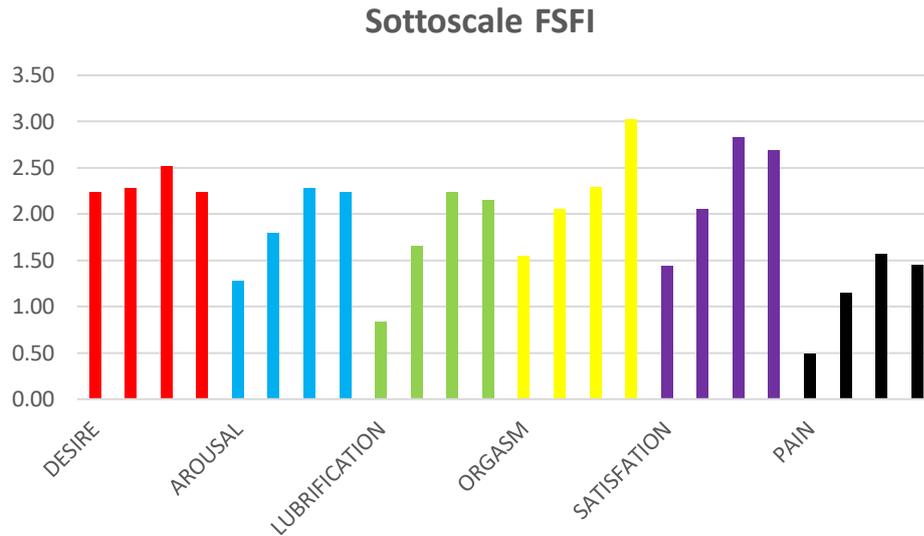


Figura 19 - Valori di tutte le sottoscale della FSFI da V0 al F.U.

Il miglioramento maggiore si è riscontrato sulla lubrificazione, che è passata da 0.84 ( $\sigma$  1.13) alla V0 a 2.15 ( $\sigma$  2.02) al follow up: il valore di partenza era molto basso e il suo incremento è in linea con i risultati delle altre scale e questionari che la valutano.

Anche eccitazione, orgasmo e soddisfazione sono migliorati e con loro il dolore, il quale ha raggiunto al follow up una media abbastanza bassa (1.45 con  $\sigma$  1.49) ma che dipende anche dal pessimo livello di partenza (0.49 con  $\sigma$  0.61).

Il desiderio è il parametro che fra tutti è variato meno, restando sostanzialmente stabile dalla V0 al follow up.

Il **questionario FSDS-R**, atto ad indagare le preoccupazioni sessuali femminili, ha dato risultati statisticamente non significativi ma anch'essi in linea con i miglioramenti dei precedenti questionari analizzati; i risultati sono riportati nella *Tabella 22 - Valori FSDS-R V0 - F.U.*

Tabella 22 - Valori FSDS-R V0 - F.U.

	V0	V2	V5	F.U.
Media	32.67	28.47	25.40	24.00
St.Dev.	15.26	16.44	16.27	13.26
Min	4	1	0	4
Max	52	52	48	47



Figura 20 - Valori FSDS-R V0 - V5

Considerando che le preoccupazioni femminili sono tanto più marcate quanto più è elevato il punteggio, il fatto che esso diminuisca progressivamente dalla V0 (32.67 con  $\sigma$  15.26) al follow up (24.00 con  $\sigma$  13.26) è un fattore positivo.

Infine, discorso analogo a quello fatto per gli altri questionari riguarda anche il **questionario UDI** inerente al distress urogenitale: i risultati sono riportati nella *Tabella 23 - Valori UDI V0 - F.U.* e rappresentati graficamente nella *Figura 21 - Valori UDI V0 - V5*.

Tabella 23 - Valori UDI V0 - F.U.

	V0	V2	V5	F.U.
Media	18.9	8.6	6.4	7.6
St.Dev.	17.02	9.4	6.3	8.1
Min	0	0	0	0
Max	50	29.2	16.7	29.2

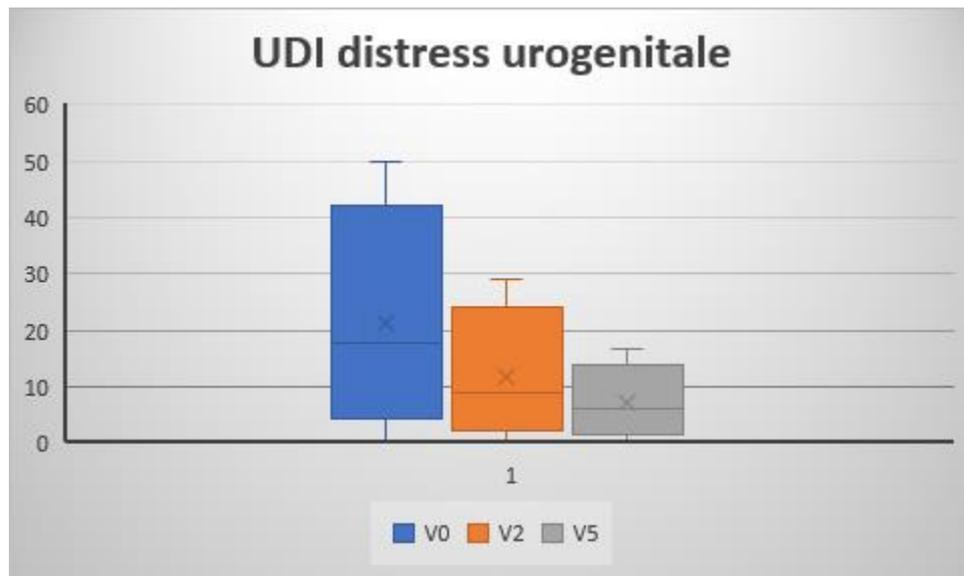


Figura 21 - Valori UDI V0 - V5

Fra tutti i questionari, questo è quello che evidenzia i minori problemi alla V0: tenendo presente che il valore massimo (indice di massimo distress urogenitale) è 100, il fatto che la media alla V0 sia pari a 18.9 ( $\sigma$  17.02) indica come i problemi relativi alla minzione (frequenza, perdite di urina, difficoltà a svuotare la vescica ecc.) siano presenti ma non di notevole entità. Nonostante si partisse da valori già abbastanza bassi, si è comunque riscontrata una diminuzione del punteggio nel corso del trattamento, arrivano fino a 6.4 ( $\sigma$  6.3) alla V5: i problemi urogenitali si sono ulteriormente ridotti.

#### 7.4 Stato delle pazienti alla V5

Dopo aver esposto i risultati ottenuti dalle pazienti nel corso del trattamento, è opportuno avere un quadro dello stato di salute generale e vaginale delle pazienti al termine del trattamento.

I risultati ottenuti dalla valutazione della **scala VHIS** (idratazione, secrezioni, elasticità, pH ed epitelio) sono i più soddisfacenti in assoluto e sono statisticamente significativi: tenendo presente che alla V0 il 100% delle pazienti aveva diagnosi di atrofia vulvovaginale, al termine del trattamento nessuna (0%) aveva ancora un punteggio <15 e, di conseguenza, nessuna aveva ancora diagnosi di atrofia vulvovaginale. I miglioramenti più significativi si sono ottenuti sull'idratazione e sulle secrezioni.

Tabella 24 - Valori VHIS al F.U.

	VHIS F.U. (che fa riferimento al trattamento V5)
Media	17.33
St.Dev.	2.60
Min	15
Max	23

Un altro dato statisticamente significativo riguarda la **scala VAS per la dispareunia**: mentre alla V0 l'intensità della dispareunia era drammatica (come detto, ben 8 pazienti su 15 dichiaravano dolore massimo), alla V5 l'intensità del sintomo si è più che dimezzata arrivando ad una media di 4.07 ( $\sigma$  2.60). Da ciò si può dedurre che la dispareunia permane ma che va incontro ad un drastico miglioramento, con conseguenze positive sulla sfera sessuale. I dati sulla scala **VAS per il bruciore** non sono statisticamente significativi ma anche in questo caso, come per la dispareunia, c'è stato un dimezzamento della media alla V5 rispetto alla V0, arrivando infatti a 2.00 ( $\sigma$  2.57) con conseguente riduzione dell'intensità del bruciore. Quindi, pur partendo da livelli d'intensità più bassi rispetto a quelli della dispareunia, anche il bruciore è migliorato notevolmente e quindi anche questo fattore collabora ad un complessivo cambiamento vantaggioso della sfera sessuale delle pazienti.

Tabella 25 - Valori VAS alla V5

	VAS dispareunia alla V5	VAS bruciore alla V5
Media	4.07	2.00
St.Dev.	2.60	2.57
Min	1	0
Max	8	8

Passando ai questionari, il **questionario SF 36** inerente alla qualità della vita svolto alla V5 ha dimostrato un miglioramento, più o meno consistente, della maggior parte dei parametri considerati: complessivamente, l'aspetto che è migliorato maggiormente (arrivando ad una media di 75.56 su 100 con  $\sigma$  36.66) è la limitazione della funzione per problemi emotivi: alla V5, le pazienti si sentono quindi meno limitate nel loro funzionamento a causa di problemi emotivi, i quali sembrano essere diminuiti probabilmente grazie ai miglioramenti ottenuti sulla sfera sessuale. I parametri che invece

sono rimasti sostanzialmente invariati rispetto all'inizio del trattamento sono l'energia/stanchezza e la salute generale: questi sottolineano come, alla V5, le pazienti si sentano ancora carenti di energia e con una salute generale non ottimale, informazioni che comunque possono essere ricondotte alla malattia di base, relativi trattamenti ed effetti collaterali.

Tabella 26 - Valori SF 36 alla V5

	Funzionalità fisica	Limitaz. Della funz. Per problemi fisici	Limitaz. Della funz. Per problemi emotivi	Energia/stanchezza	Benessere emotivo	Funzionalità sociale	Dolore	Salute generale	Cambiamento dello stato di salute
Media	82.00	71.67	75.56	53.00	69.87	71.67	73.17	54.67	73.33
St.Dev.	20.34	37.64	36.66	21.28	15.56	27.33	26.07	21.75	17.59
Min	25	0	0	10	32	0	22.5	5	50
Max	100	100	100	85	88	100	100	90	100

Ottimi risultati sono stati evidenziati dal **questionario FSFI** inerente alla funzione sessuale femminile alla V5. Desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore sono andati tutti incontro a miglioramenti rispetto alla V0 e, anche in questo caso, il parametro sulla lubrificazione è quello più soddisfacente: mentre alla V0 le pazienti denunciavano scarsa lubrificazione, alla V5 questa è notevolmente aumentata; anche se il valore medio ottenuto è ancora lontano dal punteggio massimo (2.24 con  $\sigma$  2.17 vs un punteggio massimo di 6), ciò rimane comunque un ottimo risultato soprattutto tenendo in considerazione il pessimo livello di partenza (0.84 con  $\sigma$  1.13). Anche la soddisfazione è da citare come parametro particolarmente positivo: alla V5, le pazienti hanno un punteggio medio di 2.83 ( $\sigma$  1.69) ed è il valore più alto in assoluto al termine del trattamento (il valore massimo è 6): le pazienti risultano nel complesso abbastanza soddisfatte della loro funzione sessuale e, ad ogni modo, lo sono maggiormente rispetto ad inizio trattamento. Risultati non così buoni riguardano invece il dolore: nonostante anch'esso si sia ridotto rispetto ad inizio trattamento, il suo valore alla V5 è il più basso in assoluto (media di 1.57 con  $\sigma$  1.65) e, considerando che il valore massimo 6 corrisponde a dolore minimo, c'è ancora un ampio margine di miglioramento da questo punto di vista.

Tabella 27 - Valori FSFI alla V5

	Desiderio	Eccitazione	Lubrificazione	Orgasmo	Soddisfazione	Dolore	Totale pesato
Media	2.52	2.28	2.24	2.29	2.83	1.57	13.73
St.Dev.	1.18	2.11	2.17	2.22	1.69	1.65	10.03
Min	1.20	0.00	0.00	0.00	0.80	0.00	2
Max	4.80	5.70	5.40	5.60	5.20	4.40	28.80

I risultati del **questionario FSDS-R** alla V5 hanno dato un valore più basso (25.40 con  $\sigma$  16.27) rispetto a quello della V0 (32.67 con  $\sigma$  15.26): considerando che il punteggio minimo (corrispondente alla minor preoccupazione sulle funzioni sessuali) è 0, il fatto che il punteggio si sia ridotto è indice di una riduzione di queste preoccupazioni, che comunque permangono.

Tabella 28 - Valori FSDS-R alla V5

	Punteggio FSDS-R alla V5
Media	25.40
St.Dev.	16.27
Min	0
Max	48

Infine, per quanto riguarda il **questionario UDI**, il punteggio alla V5 si è ridotto di tre volte rispetto a quello della V0, arrivando a 6.4 ( $\sigma$  6.3): il distress urogenitale, pur partendo da livelli già discretamente bassi, si è ulteriormente ridotto avvicinandosi molto al valore minimo ovvero 0 (la scala va da 0 a 100).

Tabella 29 - Valori UDI alla V5

	Punteggio UDI alla V5
Media	6.4
St.Dev.	6.3
Min	0
Max	16.7

## 7.5 Follow up

La visita di follow up viene eseguita a distanza di circa 1 mese dall'ultimo trattamento (V5) e consiste nel valutare le stesse scale delle precedenti visite (VHIS, VAS, SF 36, FSFI, FSDS-R e UDI) ma senza sottoporre le pazienti ad una nuova seduta di terapia con ossigeno e acido ialuronico; infatti, il suo scopo è esclusivamente quello di valutare lo stato delle pazienti per vedere se i cambiamenti ottenuti con il ciclo di trattamenti si sono mantenuti nel tempo oppure no.

Dai risultati ottenuti al follow up si può concludere che le pazienti vanno incontro complessivamente ad una stabilizzazione della loro condizione: i punteggi sono sostanzialmente analoghi a quelli derivati dalla V5, solo alcuni parametri sono in peggioramento. In particolare:

- VHIS (Vaginal Health Index Score): il punteggio al follow up (17.33 con  $\sigma$  2.60) è di poco superiore rispetto alla V5 (17.00 con  $\sigma$  3.87), di conseguenza la salute vaginale è rimasta invariata;
- VAS per la dispareunia: il punteggio al follow up (5.22 con  $\sigma$  2.33) è di poco superiore alla V5 (4.07 con  $\sigma$  2.60); considerando che l'intensità del sintomo aumenta all'aumentare del punteggio, si è riscontrato un peggioramento (infatti il punteggio torna ad essere molto simile a quello ottenuto alla V4);
- VAS per il bruciore: vale lo stesso discorso fatto per la dispareunia, infatti anche in questo caso il punteggio al follow up si è leggermente rialzato (2.40 con  $\sigma$  2.27) rispetto alla V5, ritornando praticamente uguale a quello della V4;
- Questionari (SF 36, FSFI, FSDS-R, UDI): l'FSDS-R ha ottenuto un punteggio lievemente inferiore rispetto all'ultima visita, riduzione che corrisponde ad un miglioramento delle preoccupazioni riguardo alla funzione sessuale. In ogni caso, complessivamente, i punteggi dei vari questionari al follow up sono in linea con i punteggi alla V5.

## 8. DISCUSSIONE

Questo studio preliminare è stato il primo in assoluto ad analizzare gli effetti dell'utilizzo del device di ossigenazione naturale per la somministrazione concomitante di acido ialuronico e ossigeno iperbarico topico (Caress Flow<sup>®</sup>) nelle pazienti oncologiche, che invece risulta già efficace ed approvato per il trattamento dell'atrofia vulvovaginale correlata alla menopausa fisiologica.

Per quanto riguarda le caratteristiche delle pazienti reclutate, un dato interessante è il BMI: il punteggio medio risulta essere 18.1 kg/m<sup>2</sup> e rientra nel range del sottopeso; questo è in contraddizione con l'aumento di peso che invece si verifica nelle pazienti sottoposte a terapia ormonale e, più in generale, nelle pazienti con carenza estrogenica correlata alla menopausa [96].

Le valutazioni fatte sulle pazienti alla V0 hanno dimostrato la gravità della loro condizione di partenza. Secondo la scala VHIS sul benessere vaginale, il 100% delle pazienti aveva diagnosi di atrofia vulvovaginale; l'intensità della dispareunia in base alla scala VAS si avvicinava molto ai livelli massimi (8,93 con valore massimo pari a 10) e anche l'intensità del bruciore vaginale era importante. Il questionario sulla qualità della vita (SF 36) dimostrava la compromissione dei vari domini valutati, in particolare dell'energia/stanchezza e della salute generale: questi risultati possono essere correlati non tanto all'atrofia vulvovaginale nello specifico (che comunque ha un certo ruolo) quanto alla diagnosi di tumore mammario; infatti, trattandosi di pazienti oncologiche, un peggioramento dei vari aspetti della salute è dovuto sia alla patologia di base che ai trattamenti (con relativi effetti collaterali) eseguiti per contrastarla. Anche la funzione sessuale femminile (valutata con il questionario FSFI) era fortemente invalidata e lo stesso valeva per le preoccupazioni sessuali femminili (valutate con il questionario FSDS-R). Discorso diverso valeva invece per il distress urogenitale, valutato con il questionario UDI: i sintomi relativi alle vie urinarie erano effettivamente presenti ma in modo non troppo invadente nella maggior parte delle pazienti.

Nel corso del trattamento ci sono stati notevoli cambiamenti in positivo. Incrementi statisticamente significativi ( $p < 0.001$ ) hanno riguardato sia la scala VHIS, con miglioramento del benessere vaginale, sia la scala VAS per la dispareunia: le pazienti hanno riscontrato effetti benefici in particolare sull'idratazione e sulle secrezioni vaginali, oltre ad un'importante riduzione della dispareunia, che tuttavia non si è azzerata (alla V5 era 4.07). In riferimento alla dispareunia, i valori alla V0 erano estremamente elevati e le

pazienti lamentavano di non riuscire ad avere rapporti sessuali a causa del dolore, perciò la riduzione ottenuta deve essere considerata soddisfacente anche se non tutte le pazienti hanno raggiunto i livelli minimi della scala VAS. Un parametro che invece non è andato incontro a miglioramenti significativi è il pH, probabilmente perché il pH acido è strettamente correlato alla presenza di estrogeni a livello locale, il cui incremento non è un obiettivo del trattamento. Il bruciore valutato con la scala VAS era diminuito in modo meno marcato rispetto alla dispareunia. Il questionario sulla qualità di vita SF 36 ha dimostrato miglioramenti dei vari parametri valutati, in particolar modo una riduzione della limitazione funzionale dovuta a problemi emotivi; invece, i dati sull'energia/stanchezza e sulla salute in generale hanno avuto oscillazioni casuali e complessivamente si sono mantenuti come all'inizio del trattamento: questo può correlarsi, come già detto, al fatto che si tratta di pazienti oncologiche e quindi particolarmente debilitate non solo per quanto riguarda la sfera sessuale (inerente all'atrofia vulvovaginale, oggetto di studio) ma anche per quanto riguarda tutti gli altri aspetti del benessere psicofisico, infatti un miglioramento dell'atrofia vulvovaginale da solo non basta a provocare un miglioramento significativo sulla salute in generale. Il questionario FSFI sulla funzione sessuale femminile ha confermato l'incremento della lubrificazione e il parametro che è cambiato meno è il desiderio, probabilmente perché correlato non solo alla condizione d'atrofia vulvovaginale ma anche agli effetti collaterali che le terapie per il tumore mammario hanno a livello del sistema nervoso centrale. Riduzioni statisticamente non significative ma in linea con gli altri risultati hanno riguardato sia le preoccupazioni sessuali femminili (FSDS-R) sia il distress genitourinario (UDI): entrambi i questionari hanno fornito dati in progressiva riduzione.

Al termine del trattamento, la condizione delle pazienti è nettamente migliorata: nessuna paziente (0%) ha ancora diagnosi di atrofia vulvovaginale secondo la scala VHIS, l'intensità della dispareunia e del bruciore è molto diminuita e permette alle pazienti di avere rapporti sessuali che prima non riuscivano ad avere; sia la qualità di vita che la funzione sessuale femminile sono migliorate anche se non sono vicine ai valori massimi, inoltre sia i sintomi urogenitali che le preoccupazioni sessuali femminili si sono ridotti.

Ad un mese di distanza dall'ultimo trattamento le pazienti sono andate incontro ad una stabilizzazione della loro condizione per quanto riguarda il benessere vaginale e anche i sintomi urogenitali e le preoccupazioni sessuali femminili; invece, lievi peggioramenti riguardano la dispareunia e il bruciore.

## 9. CONCLUSIONI

I risultati ottenuti sono estremamente interessanti, soprattutto considerando le poche alternative terapeutiche per l'atrofia vulvovaginale conseguente alla menopausa iatrogena: infatti, se nell'atrofia correlata a menopausa fisiologica è possibile usare formulazioni ormonali topiche, in questo tipo di atrofia quest'opzione è esclusa per il rischio di recidive di malattia correlato all'esposizione agli estrogeni.

Le pazienti reclutate erano estremamente entusiaste dei miglioramenti che hanno riscontrato nel corso del trattamento, soprattutto per quanto riguarda la maggior lubrificazione e la maggiore sensazione di benessere vaginale, i quali si riflettono positivamente sulla vita sessuale con una riduzione del dolore causato dalla penetrazione vaginale durante i rapporti. Questo entusiasmo si può percepire anche dalla loro determinazione a partecipare e a portare a termine l'intero protocollo di trattamento nonostante le limitazioni dovute alla pandemia causata dal virus Sars-CoV-2; inoltre si sono dimostrate tutte propense ad essere ricontattate per ulteriori cicli di trattamento eventualmente programmati in futuro.

I risultati al follow up, ovvero la stabilizzazione/lieve peggioramento dei sintomi valutati, fanno pensare che in futuro possano essere stilati dei protocolli più strettamente basati sulle esigenze delle pazienti. In primo luogo, una possibilità interessante è l'eventuale ulteriore miglioramento dei sintomi d'atrofia vulvovaginale aggiungendo altre sedute di trattamento alle 6 previste dal protocollo: non si sa se le pazienti siano arrivate ad una stabilizzazione dei risultati alla V5 oppure se ci sia ancora un margine di miglioramento; stilando dei protocolli che prevedano più di 6 trattamenti si potrà vedere se i vari parametri continuano a progredire positivamente oppure se si arrestano ad un plateau oltre al quale ulteriori trattamenti diventano inutili. In secondo luogo, nel momento in cui si raggiunge effettivamente un plateau dei risultati dopo tot trattamenti, si può valutare se (e con che tempistiche) effettuare delle sedute terapeutiche di mantenimento: il fine di questa valutazione non sarebbe quello di ottenere un ulteriore miglioramento dei sintomi, sarebbe invece quello di mantenere la condizione delle pazienti il più vicino possibile a quella rilevata al termine del ciclo terapeutico, impedendo quindi che l'atrofia vulvovaginale ritorni allo stato pre-trattamento.

In conclusione, un'ulteriore osservazione riguarda il momento più propizio per iniziare questo protocollo terapeutico nelle pazienti oncologiche con atrofia vulvovaginale. Poiché si tratta di pazienti in menopausa iatrogena, la probabilità di migliorare è elevata proprio

grazie alla loro giovane età: è probabile che il range di miglioramento sia più ampio se le pazienti vengono reclutate prima che la condizione di atrofia vulvovaginale si aggravi, infatti l'ideale potrebbe essere informarle di questa possibilità di cura appena iniziano a comparire i primi sintomi di atrofia, in modo tale da non arrivare al trattamento con una condizione di partenza troppo avanzata che precluda la possibilità di ottenere grandi benefici. Di conseguenza, i risultati già ottimi di questo studio potrebbero diventare ancora più significativi quando verranno reclutate pazienti che non presentino già da tanti anni un'atrofia vulvovaginale avanzata.

## 10. BIBLIOGRAFIA

- [1] Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci et al., «Harrison, Principi di medicina interna 19<sup>a</sup> ed», Milano: CEA Casa Editrice Ambrosiana, 2016.
- [2] V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, «Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie, nona edizione», Edra Masson, 2015.
- [3] AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica, «Linee guida neoplasie della mammella», 30 Ottobre 2020. [Online]. Available: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2020-neoplasie-della-mammella/>. [Consultato il giorno 24 Febbraio 2021].
- [4] F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno et al., «Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up», *Annals of Oncology*, vol. 30, pp. 1194-1220, 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz173.
- [5] Barbara L. Hoffman, John O. Schorge et al., «Williams Gynecology, Third Edition», McGraw Hill Education , 2016.
- [6] Yi-Sheng Sun, Zhao Zhao et al., «Risk Factor and Preventions of Breast Cancer», *International Journal of Biological Sciences*, vol. 13, pp. 1387-1397, 2017, doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
- [7] Mishel Unar-Munguà, Gabriela Torres-Mejìa et al., «Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis», *Journal of Human Lactation* , vol. 33(2), pp. 422-434, 2017, doi: 10.1177/0890334416683676.
- [8] Dawn Harris Sherling, Parvathi Perumareddi, Charles H. Hennekens, «Metabolic Syndrome», *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 22(4), pp. 365-367, 2017, doi: 10.1177/1074248416686187. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28587579.
- [9] A. Goldhirsch, E.P. Winer et al., «Personalising the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer», *Annals of Oncology*, vol. 24(9), pp. 2206-

2223, 2013, doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23917950; PMCID: PMC3755334.

- [10] Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, Rahmati M, Mirzaei H, Kianmehr M, «Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers», *Journal of Cellular Physiology*, 2018, doi: 10.1002/jcp.26379. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29219189
- [11] Cecilia L Mercado, «BI-RADS update», *Radiologic Clinics of North America*, vol. 52(3), pp. 481-487, 2014, doi: 10.1016/j.rcl.2014.02.008. PMID: 24792650.
- [12] Yang G, Newsheer S, Aziz K, Georgakilas AG, «Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs», *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 139(3), pp. 392-404, 2013, doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005. Epub 2013 May 24. PMID: 23711794.
- [13] Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH et al., «Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review», *Obstet Gynecol.*, vol. 97(5), pp. 855-866, 2001, doi: 10.1016/s0029-7844(00)01196-0. PMID: 11336777.
- [14] Sporn MB, Lippman SM., «Agents for Chemoprevention and Their Mechanism of Action», 2003. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12522/>. [Consultato il giorno 8 Maggio 2021].
- [15] Karla C. Morello, Gregory T. Wurz and Michael W. DeGregorio, «Pharmacokinetics of Selective Estrogen Receptor Modulators», *Clin Pharmacokinet*, vol. 42(4), pp. 361-372, 2003, doi: 10.2165/00003088-200342040-00004. PMID: 12648026.
- [16] Anne Z.Steiner, Mishka Terplan and Richard J.Paulson, «Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis», *Human Reproduction*, vol. 20 (6), pp. 1511-1515, 2005, doi: 10.1093/humrep/deh840. Epub 2005 Apr 21. PMID: 15845599.
- [17] Kotoulas IG, Cardamakis E, Michopoulos J, Mitropoulos D, Dounis A, «Tamoxifen treatment in male infertility. I. Effect on spermatozoa», *Fertility and*

*Sterility*, vol. 61 (5), pp. 911-914, 1994, doi: 10.1016/s0015-0282(16)56705-3. PMID: 8174730.

- [18] James R, Ahmed F, Cunnick G., «The efficacy of tamoxifen in the treatment of primary gynecomastia: an observational study of tamoxifen versus observation alone», *The Breast Journal*, vol. 18 (6), pp. 620-1, 2012, doi: 10.1111/tbj.12033. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23078360.
- [19] European Medicines Agency (EMA), «Orphan designation: tamoxifen citrate for treatment of Duchenne muscular dystrophy», 8 January 2018. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171944>. [Consultato il giorno 8 Maggio 2021].
- [20] European Medicines Agency (EMA), «Public summary of opinion on orphan designation: tamoxifen citrate for the treatment of cystic fibrosis», 22 June 2017. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171877>. [Consultato il giorno 8 Maggio 2021].
- [21] F.J. Esteva, G.N. Hortobagyi, «Comparative assessment of lipid effects of endocrine therapy for breast cancer: Implications for cardiovascular disease prevention in postmenopausal women», *The Breast*, vol. 15, pp. 301-12, 2006, doi: 10.1016/j.breast.2005.08.033. Epub 2005 Oct 17. PMID: 16230014.
- [22] Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV, Carroll JS, Lane TF, Freedman LP, Brown M, «Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival», *The EMBO Journal*, vol. 27(3), pp. 535-45, 2008, doi: 10.1038/sj.emboj.7601984. Epub 2008 Jan 24. PMID: 18219273; PMCID: PMC2241656.
- [23] Jamie L. Eberling, Christine Wu, Regina Tong-Turnbeaugh and William J. Jagust, «Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function», *NeuroImage*, vol. 21, pp. 364-71, 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.037. PMID: 14741674.
- [24] Kim H-A, Lee S, Eah KS, Yoon YH, «Prevalence and Risk Factors of Tamoxifen Retinopathy», *Ophthalmology*, vol. 127(4), pp. 555-57, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.optha.2019.10.038>.

- [25] Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L Jr., «A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators», *Human Reproduction Update*, vol. 6(3), pp. 212-24, 2000, doi: 10.1093/humupd/6.3.212. PMID: 10874566.
- [26] Lee M, Piao J, Jeon MJ, «Risk Factor Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen», *Yonsei Medical Journal*, vol. 61(4), pp. 317-322, 2020, doi: 10.3349/ymj.2020.61.4.317.
- [27] Sandra A. Polin, Susan M. Ascher, «The effect of tamoxifen on the genital tract», *Cancer Imaging*, vol. 8(1), pp. 135-145, 2008, doi: 10.1102/1470-7330.2008.0020.
- [28] Lahti E, Vuopala S, Kauppila A, Blanco G, Ruokonen A, Laatikainen T, «Maturation of vaginal and endometrial epithelium in postmenopausal breast cancer patients receiving long-term tamoxifen», *Gynecologic Oncology*, vol. 44(3 Pt 1), pp. 410-4, 1994, doi: 10.1006/gyno.1994.1314. PMID: 7835781.
- [29] Seeman E, «Raloxifene», *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, vol. 19(2), pp. 65-75, 2001, doi: 10.1007/s007740170043. PMID: 11281162.
- [30] Anthamatten A, Parish A, «Clinical Update on Osteoporosis», *Journal of Midwifery & Women's Health*, vol. 64(3), pp. 265-75, 2019, doi: 10.1111/jmwh.12954. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30869832.
- [31] Pinsky PF, Miller EA, Heckman-Stoddard BM, Minasian L, «Breast Cancer Characteristics and Survival among Users versus Nonusers of Raloxifene», *Cancer Prevention Research*, vol. 13(1), pp. 83-90, 2020, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0393. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31796465.
- [32] Olver IN, «Prevention of breast cancer», *The Medical Journal of Australia*, vol. 205(10), pp. 475-79, 2016, doi: 10.5694/mja16.01007. PMID: 27852187.
- [33] Agenzia Italiana del Farmaco, «Riassunto delle caratteristiche del prodotto», 14 Novembre 2018. [Online]. Available: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000707\\_034153\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000707_034153_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113). [Consultato il giorno 9 Maggio 2021].

- [34] Sarah G. Bell, Liam Dalton, Brendan L. McNeish et al., «Aromatase inhibitor use, side effects and discontinuation rates in gynecologic oncology patients», *Gynecologic Oncology*, vol. 159(2), pp. 509-14, Gynecologic Oncology 2020, doi: 10.1016/j.ygyno.2020.08.015. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32847676; PMCID: PMC8036903.
- [35] M. Pistelli, MD, A. Della Mora, MD, Z. Ballatore, MD and R. Berardi, MD, «Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects», *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, vol. 25(2), pp. 168-175, 2018, doi: 10.3747/co.25.3735. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29719441; PMCID: PMC5927796.
- [36] Hong S, Didwania A, Olopade O, Ganschow P, «The expanding use of third-generation aromatase inhibitors: what the general internist needs to know,» *Journal of General Internal Medicine*, vol. 24(2), pp. 383-88, 2009, doi: 10.1007/s11606-009-1037-2. PMID: 19838836; PMCID: PMC2763159.
- [37] W. T. C. S. J. C. H. Christian J Gruber, «Production and actions of estrogens», *The New England Journal of Medicine*, vol. 346(5), pp. 340-52, 2002, doi: 10.1056/NEJMra000471. PMID: 11821512.
- [38] Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, «Riassunto delle caratteristiche del prodotto», 11 Aprile 2021. [Online]. Available: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileNa me=footer\\_003029\\_040900\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileNa me=footer_003029_040900_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3). [Consultato il giorno 9 Maggio 2021].
- [39] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al., «A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer», *The New England Journal of Medicine*, vol. 350(11), pp. 1081-92, 2004, doi: 10.1056/NEJMoa040331. Erratum in: N Engl J Med. 2004 Dec 2;351(23):2461. Erratum in: N Engl J Med. 2006 Oct 19;355(16):1746. van de Velde, Cornelius [added]. PMID: 15014181.
- [40] Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, «Riassunto delle caratteristiche del prodotto», 10 Giugno 2016. [Online]. Available: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFile>

Na me=footer\_000898\_039793\_RCP.pdf&sys=m0b113. [Consultato il giorno 9 Maggio 2021].

- [41] Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, «Riassunto delle caratteristiche del prodotto», 29 Marzo 2018. [Online]. Available: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileNa me=footer\\_001534\\_033242\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileNa me=footer_001534_033242_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113). [Consultato il giorno 9 Maggio 2021].
- [42] Nabholz JM, Mouret-Reynier MA, Durando X, Van Praagh I, Al-Sukhun S, Ferriere JP, Chollet P, «Comparative review of anastrozole, letrozole and exemestane in the management of early breast cancer», *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 10(9), pp. 1435-47, 2009, doi: 10.1517/14656560902953738. PMID: 19445563.
- [43] Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L, «Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study», *Circulation*, vol. 141(7), pp. 549-59, 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065766.
- [44] Pineda-Moncusí M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Tusquets I, Servitja S, Albanell J, Prieto-Alhambra D, Nogués X, «Thromboembolic, cardiovascular and overall mortality risks of aromatase inhibitors, compared with tamoxifen treatment: an outpatient-register-based retrospective cohort study», *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2020, doi: 10.1177/1758835920909660. PMID: 32231712; PMCID: PMC7097872.
- [45] Sara Tenti, Pierpaolo Correale, Sara Cheleschi, Antonella Fioravanti and Luigi Pirtoli, «Aromatase Inhibitors—Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects», *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21(16), p. 5625, 2020, doi: 10.3390/ijms21165625. PMID: 32781535; PMCID: PMC7460580.
- [46] Rachner TD, Göbel A, Jaschke NP, Hofbauer LC, «Challenges in Preventing Bone Loss Induced by Aromatase Inhibitors», *The Journal of Clinical Endocrinology &*

- Metabolism*, vol. 105(10), p. 463, 2020, doi: 10.1210/clinem/dgaa463. PMID: 32674135.
- [47] Xu X, Li X, Liang Y, Ou Y, Huang J, Xiong J, Duan L, Wang D, «Estrogen Modulates Cartilage and Subchondral Bone Remodeling in an Ovariectomized Rat Model of Postmenopausal Osteoarthritis», *Medical Science Monitor*, vol. 25, pp. 3146-53, 2019, doi: 10.12659/MSM.916254. PMID: 31031401; PMCID: PMC6503753.
- [48] Phillips KA, Ribic K, Fisher R, «Do aromatase inhibitors have adverse effects on cognitive function?», *Breast Cancer Research*, vol. 13(1), p. 203, 2011, doi: 10.1186/bcr2806. PMID: 21392408; PMCID: PMC3109568.
- [49] Chlebowski RT, Schottinger JE, Shi J, Chung J, Haque R, «Aromatase Inhibitor, Tamoxifen and Endometrial Cancer in Breast Cancer Survivors», *Cancer*, vol. 121(13), pp. 2147-55, 2015, doi: 10.1002/cncr.29332. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25757699; PMCID: PMC4565775.
- [50] Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C, «Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome», *Cochrane Database Syst Rev.*, vol. 5(5), 2018, doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub3. PMID: 29797697; PMCID: PMC6494577.
- [51] Kallak TK, Baumgart J, Göransson E, Nilsson K, Poromaa IS, Stavreus-Evers A, «Aromatase inhibitors affect vaginal proliferation and steroid hormone receptors», *Menopause*, vol. 21(4), pp. 383-90, 2014, doi: 10.1097/GME.0b013e31829e41df. PMID: 24080848.
- [52] Wuttke W, Jarry H, Feleder C, Moguilevsky J, Leonhardt S, Seong JY, Kim K., «The neurochemistry of the GnRH pulse generator», *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, vol. 56(3), pp. 707-13, 1996, PMID: 8917899.
- [53] Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, «Riassunto delle caratteristiche del prodotto», 25 Aprile 2021. [Online]. Available: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000348\\_027066\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000348_027066_RCP.pdf&sys=m0b113). [Consultato il giorno 8 Giugno 2021].

- [54] Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, Foglio illustrativo: informazioni per il paziente Decapeptyl 0,1 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile (triptorelina),» 30 Maggio 2018. [Online]. Available: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileNa me=footer\\_007047\\_026999\\_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileNa me=footer_007047_026999_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113). [Consultato il giorno 8 Giugno 2021].
- [55] Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, Bastian LA, «Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis», *J Womens Health (Larchmt)*, vol. 18(3), pp. 311-9, 2009, doi: 10.1089/jwh.2008.0857. PMID: 19281314; PMCID: PMC2858300.
- [56] Lev-Sagie A, «Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations», *Clin Obstet Gynecol.*, vol. 58(3), pp. 476-91, 2015, doi: 10.1097/GRF.0000000000000126. PMID: 26125962.
- [57] Calleja-Agius J, Brincat MP, «The urogenital system and the menopause,» *Climacteric.*, pp. 18 Suppl 1:18-22., 2015, doi: 10.3109/13697137.2015.1078206. PMID: 26366796.
- [58] Portman DJ, Gass ML, «Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society», *Menopause*, vol. 21(10), pp. 1063-8, 2014, doi: 10.1097/GME.0000000000000329. PMID: 25160739.
- [59] Woods NF, «An overview of chronic vaginal atrophy and options for symptom management», *Nurs Womens Health*, vol. 16(6), pp. 482-93, 2012, doi: 10.1111/j.1751-486X.2012.01776.x. PMID: 23253575.
- [60] Stika CS, «Atrophic vaginitis», *Dermatol Ther*, vol. 23(5), pp. 514-22, 2010, doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01354.x. PMID: 20868405.
- [61] Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S, «Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy», *Expert Opin Pharmacother.*, vol. 20(7), pp. 821-35,

2019, doi: 10.1080/14656566.2019.1574752. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30897020.

- [62] Phillips NA, Bachmann GA, «Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments», *Cleve Clin J Med*, vol. 85(5), pp. 390-98, 2018, doi: 10.3949/ccjm.85a.15081. PMID: 29733783.
- [63] Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, Brambilla E, Bosoni D, Cassani C, Gardella B, «Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women», *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:561. doi: 10.3389/fendo.2019.00561. PMID: 31496993; PMCID: PMC6712495.
- [64] Biglia N, Del Pup L, Masetti R, Villa P, Nappi RE, «Vulvovaginal atrophy (VVA) in breast cancer survivors (BCS) is still an unmet medical need: results of an Italian Delphi Panel», *Support Care Cancer*. , vol. 28(6), pp. 2507-12, 2020, doi: 10.1007/s00520-019-05272-4. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970513; PMCID: PMC7181543.
- [65] Flores SA, Hall CA, «Atrophic Vaginitis», 2020 Nov 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—. PMID: 33232011
- [66] Arêas F, Valadares ALR, Conde DM, Costa-Paiva L, «The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause: a prospective study», *Menopause*, vol. 26(9), pp. 1052-58, 2019, doi: 10.1097/GME.0000000000001353. PMID: 31453969.
- [67] Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ, «Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause», *Drugs Aging*, vol. 36(10), pp. 897-908, 2019, doi: 10.1007/s40266-019-00700-w. PMID: 31452067; PMCID: PMC6764929.
- [68] Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H, «Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women», *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016, 2016(8):CD001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3. PMID: 27577677; PMCID: PMC7076628.

- [69] Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, LaCroix AZ, Caan B, Guthrie KA, «Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial», *JAMA Intern Med.*, vol. 178(5), pp. 681-90, 2018, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0116. PMID: 29554173; PMCID: PMC5885275.
- [70] Archer DF, Simon JA, Portman DJ, Goldstein SR, Goldstein I, «Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause», *Expert Rev Endocrinol Metab.*, vol. 14(5), pp. 301-14, 2019, doi: 10.1080/17446651.2019.1657008. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31526199.
- [71] Cagnacci A, Xholli A, Venier M, «Ospemifene in the Management of Vulvar and Vaginal Atrophy: Focus on the Assessment of Patient Acceptability and Ease of Use», *Patient Prefer Adherence.*, pp. 55-62, 2020, doi: 10.2147/PPA.S203614. PMID: 32021117; PMCID: PMC6959488.
- [72] Lemke EA, Madsen LT, Dains JE, «Vaginal Testosterone for Management of Aromatase Inhibitor-Related Sexual Dysfunction: An Integrative Review», *Oncol Nurs Forum.*, pp. 296-301, 2017, doi: 10.1188/17.ONF.296-301. PMID: 28635978.
- [73] Labrie F, Archer DF, Koltun W et al., «Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause», *Menopause.*, vol. 25(11), pp. 1339-1353, 2018, doi: 10.1097/GME.0000000000001238. PMID: 30358731.
- [74] Edwards D, Panay N, «Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?», *Climacteric.*, vol. 19(2), pp. 151-61, 2016, doi: 10.3109/13697137.2015.1124259. Epub 2015 Dec 26. PMID: 26707589; PMCID: PMC4819835.
- [75] Stute P, «Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief?», *Arch Gynecol Obstet.*, vol. 288(6), pp. 1199-201, 2013, doi: 10.1007/s00404-013-3068-5. PMID: 24178484.
- [76] Serati M, Bogani G, Di Dedda MC et al., «A comparison between vaginal estrogen and vaginal hyaluronic for the treatment of dyspareunia in women using hormonal

- contraceptive», *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, vol. 191, pp. 48-50, 2015, doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.026. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26070127.
- [77] Condemi L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, Garoia F, Frega A, Ciavattini A, «Vaginal natural oxygenation device (VNOD) for concomitant administration of hyaluronic acid and topical hyperbaric oxygen to treat vulvo-vaginal atrophy: a pilot study», *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, vol. 22(23), pp. 8480-86, 2018, doi: 10.26355/eurrev\_201812\_16548. PMID: 30556890.
- [78] Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS et al., «Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial», *Maturitas.*, vol. 78(3), pp. 205-11, 2014, doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.007. Epub 2014 May 6. PMID: 24856055.
- [79] Kamronrithisorn T, Manonai J, Vallibhakara SA, Sophonsritsuk A, Vallibhakara O, «Effect of Vitamin D Supplement on Vulvovaginal Atrophy of the Menopause», *Nutrients.*, vol. 12(9), p. 2876, 2020, doi: 10.3390/nu12092876. PMID: 32967068; PMCID: PMC7551270.
- [80] Keshavarzi Z, Janghorban R, Alipour S, Tahmasebi S, Jokar A, «The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer», *Support Care Cancer*, vol. 27(4), pp. 1325-1334, 2019, doi: 10.1007/s00520-019-04684-6. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30729333.
- [81] Gittens P, Mullen G, «The effects of fractional microablative CO2 laser therapy on sexual function in postmenopausal women and women with a history of breast cancer treated with endocrine therapy», *J Cosmet Laser Ther.*, vol. 21(3), pp. 127-131, 2019, doi: 10.1080/14764172.2018.1481510. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29883233.
- [82] Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME et al., «Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis», *Maturitas*, vol. 103, pp. 78-88, 2017, doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.029. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28778337.
- [83] Fasola E, Bosoni D, «Dynamic Quadripolar Radiofrequency: Pilot Study of a New High-Tech Strategy for Prevention and Treatment of Vulvar Atrophy», *Aesthet Surg*

- J*, vol. 39(5) , pp. 544-52, 2019, doi: 10.1093/asj/sjy180. Erratum in: *Aesthet Surg J*. 2019 Nov 13;39(12):NP554. PMID: 30052757.
- [84] Lins L, Carvalho FM, «SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review», *SAGE Open Med.* , 2016, doi: 10.1177/2050312116671725. PMID: 27757230; PMCID: PMC5052926.
- [85] Meston CM, Freihart BK, Handy AB, Kilimnik CD, Rosen RC, «Scoring and Interpretation of the FSFI: What can be Learned From 20 Years of use?», *J Sex Med.*, vol. 17(1), pp. 17-25, 2020, doi: 10.1016/j.jsxm.2019.10.007. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31735616.
- [86] Carpenter JS, Reed SD, Guthrie KA et al, «Using an FSDS-R Item to Screen for Sexually Related Distress: A MsFLASH Analysis», *Sex Med.* , vol. 3(1), pp. 7-13, 2015, doi: 10.1002/sm2.53. PMID: 25844170; PMCID: PMC4380908.
- [87] Monticone M, Frigau L, Mola F, Rocca B, Giordano A, Foti C, Franchignoni F, «Italian versions of the Urogenital Distress Inventory-6 and Incontinence Impact Questionnaire-7: translation and validation in women with urinary incontinence.» *Disabil Rehabil.*, pp. 1-7, 2020, doi: 10.1080/09638288.2020.1720319. Epub ahead of print. PMID: 32024397.
- [88] Mendling W, «Vaginal Microbiota», *Adv Exp Med Biol.*, pp. 83-93, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_6. PMID: 27161352.
- [89] Beerepoot M, Geerlings S, «Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary tract infections», *Pathogens*, vol. 5(2), p. 36, 2016, doi: 10.3390/pathogens5020036. PMID: 27092529; PMCID: PMC4931387.
- [90] Geng L, Huang W, Jiang S, Zheng Y, Zhou Y, Zhou Y, Hu J, Li P, Tao M, «Effect of Menopausal Hormone Therapy on the Vaginal Microbiota and Genitourinary Syndrome of Menopause in Chinese Menopausal Women», *Front Microbiol.* , 2020, doi: 10.3389/fmicb.2020.590877. PMID: 33329470; PMCID: PMC7718012.
- [91] Patel V, Chivukula IV, Roy S, Khanna S, He G, Ojha N, Mehrotra A, Dias LM, Hunt TK, Sen CK, «Oxygen: from the benefits of inducing VEGF expression to managing the risk of hyperbaric stress», *Antioxid Redox Signal*, Vol. 1 di 27(9-

- 10), pp. 1377-87, 2005, doi: 10.1089/ars.2005.7.1377. Erratum in: *Antioxid Redox Signal.* 2005 Nov-Dec;7(11-12):1783. PMID: 16115043.
- [92] Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL, «Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review», *J Cosmet Dermatol.*, vol. 15(4), pp. 520-26, 2016, doi: 10.1111/jocd.12237. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27324942.
- [93] Caress Flow, «Caress Flow - La Terapia», [Online]. Available: <https://www.caressflow.com/la-terapia/>. [Consultato il giorno 30 Maggio 2021].
- [94] Weir CB, Jan A., «BMI Classification Percentile And Cut Off Points», 2020 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31082114.
- [95] AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica, «Linee guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici», 2020. [Online]. Available: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_LG\\_AIOM\\_Preserv\\_fertil.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Preserv_fertil.pdf). [Consultato il giorno 21 Maggio 2021].
- [96] Proietto J., «Obesity and weight management at menopause», *Aust Fam Physician.*, vol. 46(6), pp. 368-70, 2017.