

LASER RIGENERATIVO VULVO-VAGINALE: *quando, come e perché*

REGENERATIVE VULVO-VAGINAL LASER: *when, how and why*

DOI: 10.53146/Iriog1202114

ABSTRACT

The use of lasers to treat gynaecological conditions including genitourinary syndrome of the menopause (GSM) has become increasingly popular over recent years. The evidence suggests laser therapy may be beneficial as a non-hormonal treatment in GSM. However, we do not know what the optimum treatment regime or interval is or what the role is for sexual hormones either before or in addition to laser treatment. It was demonstrated that a combination regimen of laser and ospemifene may improve clinical effectiveness.

Application of the regenerative laser to the vestibule for vulvar pain and dyspareunia is a promising and safe treatment option in postmenopausal women with the use of appropriate parameters. Clinicians need to be aware of the limitations, risks and outcomes of laser therapy as well as the need for careful evaluation of women to ensure appropriate patient selection. Patients also need to be advised and counselled about realistic expectations of outcomes. Indiscriminate treatment of patients with little evaluation and assessment and counselling will lead to poor satisfaction outcomes and morbidity.

KEYWORDS: *laser; genitourinary syndrome of the menopause; dyspareunia; vulvar pain.*

Filippo Murina

Servizio di Patologia del
Tratto Genitale Inferiore,
Ospedale V. Buzzi-Università
degli Studi di Milano

filippomurina577@gmail.com

La tecnologia laser con finalità ablativa di carbonizzazione ed asportazione è utilizzata da molto tempo in ambito ginecologico per il trattamento di patologie del tratto genitale inferiore, come le lesioni intraepiteliali preneoplastiche cervico vaginali o per l'eradicazione di lesioni condilomatose. Recentemente, l'utilizzo del laser con finalità rigenerative, già note in ambito dermatologico e cosmetologico, è stato proposto per la terapia della sindrome genito urinaria della menopausa (GSM) [1]. Sebbene numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia in questo ambito, permangono ancora alcuni quesiti possono far scaturire criticità nella corretta applicazione della tecnica, legati alla limitata presenza di ampi studi randomizzati e controllati oltre a valutazioni a lungo termine.

Meccanismo d'azione del laser rigenerativo e differenza tra le differenti tecnologie disponibili

Il razionale d'uso del laser nella GSM è correlato all'evidenza che l'applicazione di un certo grado di energia termica depositata nella parete vaginale ha un effetto rigenerativo, derivante da un'attivazione fibroblastica con un rimodellamento e produzione nuovo collagene di tipo trabecolare, un'angiogenesi ed un ispessimento epiteliale [2]. L'utilizzo del laser con queste finalità è ampiamente utilizzato da molto tempo in dermatologia e medicina estetica, con la finalità di rimodellare il connettivo del derma per il trattamento riparativo di lesioni cicatriziali ed inestetismi cutanei [3].

Possiamo distinguere i vari tipi di laser a seconda del mezzo attivo impiegato.

Sono stati sviluppati laser allo stato solido (neodimio, erbio, olmio, ecc), a gas (CO₂ e HeNe), a stato liquido (Dye o colorante), a semiconduttore (diodo), etc^[4]. Le interazioni tra il laser e i tessuti biologici rappresentano l'elemento essenziale per l'uso corretto di questa utile e particolare forma di energia.

La maggior parte dei laser causa specifici effetti termici sul tessuto agendo sulla trasformazione dell'energia luminosa in calore. A seconda della temperatura raggiunta

in un certo volume, l'energia termica prodotta è capace di vaporizzare, carbonizzare, coagulare, stimolare processi o semplicemente "scaldare". La selezione dei parametri di emissione in modo così preciso consente di esercitare un controllo puntuale dell'interazione tra laser e tessuto in base allo specifico effetto che si vuole ottenere. Il sistema è quindi in grado di differenziare il tipo di impulso laser a seconda che si voglia incidere la cute o una mucosa, o se si vuole avere un effetto di coagulazione in presenza di tessuti più vascolarizzati, o se si vuole produrre un effetto termico estremamente superficiale o se, infine, il trattamento richiede invece di effettuare una rapida e limitata ablazione superficiale per poi diffondere calore nei tessuti sottostanti per stimolarli, creando una termomodulazione tissutale, elemento cardine dell'effetto rigenerativo.

I due laser principalmente utilizzati per l'effetto rigenerativo in ginecologia e per i quali sono presenti il maggior numero di studi validati, sono caratterizzati dal mezzo utilizzato per la fonte energetica utilizzata: il CO₂ e l'Erbium Yag. Sebbene l'effetto ipertermico sia comune, le due tecnologie differiscono per le modalità d'interazione con il tessuto.

La modalità a CO₂ (D-pulse e Pixel) prevede un picco di energia con rapida microablazione superficiale ed una seconda fase a minore energia ma maggiore persistenza, che consente una diffusione termica tissutale più elevata^[5].

La tecnologia Erbium Yag (modalità Smooth), invece, agisce tramite una sequenza di impulsi a bassa fluenza con forma allungata che consente all'energia termica di penetrare profondamente^[6]. Indipendentemente dalla tipologia di

laser utilizzata, l'effetto tissutale è una neo-sintesi di collagene e fibre elastiche. Il processo rigenerativo si realizza progressivamente con una "retrazione" delle fibrille di collagene, stimolazione delle "heat shock proteins" ed attivazione di numerosi fattori di crescita come il Trasforming Grow Factor β (TGF β) ed Epidermal Grow Factor (EGF)^[2]. Il risultato finale è un ispessimento epiteliale con un incremento dei livelli di glicogeno nelle cellule. Fibroblasti attivati si ritrovano nel connettivo della lamina propria vaginale, come pure un incremento della matrice extracellulare, che include il collagene.

Pertanto, la differenza tra il laser ablativo e quello rigenerativo risiede nella possibilità di quest'ultimo nel far penetrare "calore" nel tessuto vaginale per stimolare un'attivazione del collagene, ripristinando una condizione maggiormente fisiologica.

Dati comparativi di superiorità relativi alle differenti tecnologie laser sono limitati e non definitivi, e non esiste una standardizzazione procedurale consolidata per la laser terapia. Diversi studi clinici hanno adottato differenti energie, parametri di trattamento e numero di sedute non uniformi. Nella maggior parte degli studi si utilizzano 3 sedute laser con un intervallo di circa 30-40 gg^[7] (Fig.1).

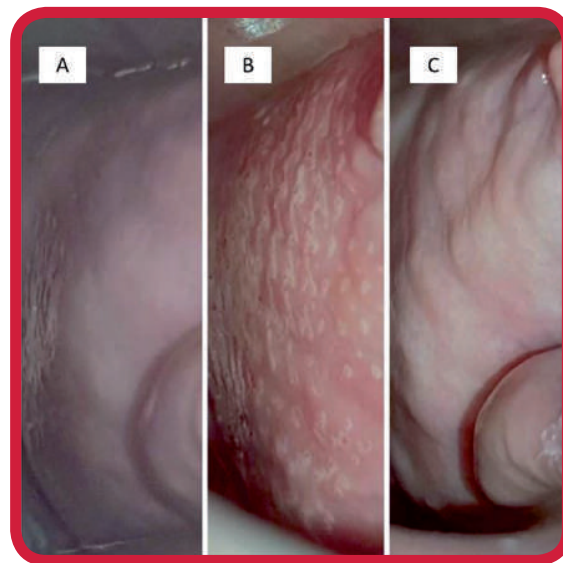


Fig.1. Esempio di trattamento laser rigenerativo vaginale. A: prima del trattamento; B: subito dopo trattamento laser; C: tre mesi di distanza dalla terza seduta laser.

Efficacia del laser rigenerativo nella terapia della GSM

I sintomi della GSM sono riassumibili in bruciore, secchezza vulvo-vaginale, dispareunia ed una sindrome disurica (bruciore ed urgenza minzionale) con facilitazione all'insorgenza di infezioni delle vie urinarie. Il termine GSM ha sostituito la definizione di vaginite atrofica, per meglio caratterizzare la più ampia sede territoriale dei disturbi, oltre a centralizzare l'importanza della componente sintomatologica del problema^[8].

Si è valutato che oltre al 50% delle donne in post-menopausa lamenta disturbi vulvo-vaginali riferibili alla GSM, e nel 60% dei casi questi hanno un'importante intensità^[8].

Il laser rigenerativo ha trovato ampio spazio come approccio di cura della GSM alternativo alla terapia ormonale, ed a tutt'oggi numerose sono le pubblicazioni accumulate in un periodo relativamente breve, portando ad una valutazione globale di oltre 1700 donne^[9].

La maggior parte degli studi sono osservazionali o case series, con un follow-up variabile che generalmente si colloca fra i 3 e 6 mesi post trattamento, con solo 8 trial nei quali l'osservazione è stata protratta a 12-24 mesi^[9].

Nella maggior parte degli studi sono stati considerati come outcomes primari i sintomi di secchezza, dispareunia ed irritazione oltre al vaginal health index (VHI), score di valutazione del trofismo vaginale. In sei lavori si è considerato anche il Female Sexual Functional Index, questionario validato di valutazione del benessere sessuale, e solo due trial hanno espresso le modificazioni istologiche successive al trattamento laser^[7,9].

Tuttavia, è osservabile un'eterogeneità degli studi che nella maggior parte dei casi sono prospettici e non randomizzati e controllati versus placebo, con un follow-up limitato nel tempo. La durata degli effetti a lungo termine del laser frazionato appare ancora dubbia, anche se studi con follow-up a 12 mesi dimostrano una persistenza degli effetti positivi, ed un singolo trial con follow-up a 24 mesi in 102 donne, riporta un miglioramento dei sintomi prevalenti nell'84% dei casi^[10].

Tutti i dati ottenuti sono concordi nell'evidenziare una riduzione d'intensità dei sintomi della GSM, con miglioramento della secchezza, bruciore e dispareunia,

come pure una variazione dei parametri obiettivi vaginali.

L'uso del laser rigenerativo in pazienti con esiti di neoplasie ormono sensibili in particolare il tumore alla mammella, sta trovando crescente impiego in relazione alla quasi costante impossibilità all'utilizzo di preparati ormonali per contrastare i sintomi riferibili alla GSM.

Una valutazione complessiva di 522 donne comprese in 10 trials ha dimostrato un'efficacia significativa nella riduzione della secchezza e della dispareunia nelle pazienti con pregresso tumore mammario, sebbene non vi siano dati riguardo una persistenza del beneficio a lungo termine^[11]. Ulteriore elemento rilevato è la necessità, in una percentuale rilevante di casi, di un numero di sedute di laser superiore per ottenere risultati positivi, oltre alle usuali tre solitamente utilizzate. La ragione è da attribuirsi verosimilmente alla situazione di ipoestrogenismo iatrogeno spesso presente in tali pazienti, correlato all'assunzione di analoghi del GnRh ed ancora maggiormente agli inibitori dell'aromatasi.

Efficacia del laser rigenerativo vaginale nell'incontinenza urinaria da sforzo

L'incontinenza urinaria da sforzo (IUS) è definita come una perdita involontaria di urine conseguente ad un incremento della pressione intra-addominale, in assenza di una contrazione del muscolo detrusore. La IUS può avere differenti eziologie, anche se gli esiti da parto vaginale e l'incremento dell'età della paziente sono i principali fattori di rischio in grado di ridurre la forza tensiva della muscolatura pelvica per un danno del tessuto connettivo di supporto della vescica e dell'uretra^[12,13].

Il connettivo fascia endopelvica è ricca in collagene, come pure la fascia sub uretrale (amaca) spesso sede di danno post-traumatico. Inoltre, la fascia pubocervicale ha un ridotto contenuto di collagene nelle donne con IUS, elemento tipico delle modificazioni connettivali post-menopausali. Tutti questi aspetti hanno condotto a porre indicazione all'uso del laser rigenerativo nelle pazienti affette da IUS, finalizzato ad una ricostruzione e rinforzo del collagene periuretrale e della fascia endopelvica paravesicale.

Sono stati pubblicati 18 lavori con spe-

cifico target d'uso del laser rigenerativo nella terapia dell' IUS, con l'arruolamento complessivo di 1209 pazienti [7].

La maggior parte sono studi osservazionali prospettici con un follow-up di 12-36 mesi solo in tre trial, con una prevalenza di valutazione soggettiva del miglioramento tramite score validati, principalmente l'International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI-SF). Una valutazione complessiva evidenzia un significativo miglioramento sintomatologico che tende a ridursi progressivamente dopo 12-18 mesi se il trattamento non viene ripetuto. L'analisi complessiva suggerisce che i risulti migliori si ottengono nelle pazienti con IUS di grado lieve rispetto alle donne con IUS moderata o severa sulla base dello score del ICIQ-UI-SF.

Il profilo di sicurezza del laser rigenerativo in ginecologia.

Il laser rigenerativo vaginale appare ben tollerato e nella maggior parte degli studi è riportato solo un lieve bruciore con leucorrea transitoria, della durata di alcuni giorni dopo il trattamento. Nel luglio 2018 la Food and Drug Administration (FDA) americana ha diffuso un comunicato di allerta riguardo l'uso indiscriminato dei dispositivi ad emissione di energia, quali i laser rigenerativi, finalizzati al "ringiovanimento vaginale" od a procedure estetiche dei genitali esterni femminili [14].

Il richiamo dell'FDA pone l'accento nei riguardi potenziali eventi avversi derivanti dall'uso improprio dei device eroganti energia, correlati all'insorgenza di lesioni cicatriziali vaginali, dispareunia e dolore pelvico.

La Società Nord Americana della Menopausa (NAMS) ha puntualizzato che il laser rigenerativo vaginale non è una procedura cosmetica e non ha come finalità il ripristino di una lassità delle pareti vaginali ("ringiovanimento vaginale") [15].

Una recente review sistematica ha esaminato l'incidenza di eventi avversi derivanti dall'uso del laser rigenerativo in ginecologia, riportando 29 casi di complicanze potenzialmente riconducibili al trattamento laser [15].

Tra questi, 12 casi (41.4%) erano riferibili ad una persistenza dei sintomi iniziali descritti come complicanza, 5 casi

(17.2%) un peggioramento dei sintomi dopo il trattamento ed in

12 casi (41.4%) non vi era una sufficiente prova correlazione con laser terapia. Elemento fondamentale emerso è che nella maggior parte dei casi le problematiche erano riferibili ad un non corretto uso del device (problemi di applicazione della tecnica o parametri non adeguati). Estrema attenzione deve essere posta nell'esecuzione della tecnica in pazienti con esiti di chirurgia pelvica urologica con utilizzo di supporti protesici, come pure è necessario escludere infezioni vulvovaginali o stenosi introitali di tipo organico o funzionale (ipertono muscolatura pelvica). L'uso vaginale del laser frazionato si è dimostrato una tecnica sicura nella maggior parte degli studi. Tutti gli effetti avversi riportati sono stati transitori, con risoluzione nell'arco di qualche ora o pochi giorni dopo il trattamento. È fondamentale selezionare attentamente le pazienti da sottoporre alla terapia laser, ribadendo che non è un trattamento a fini cosmetici.

Box: Indicazioni d'uso del laser rigenerativo nel trattamento della GSM

Persistenza sintomi malgrado la terapia ormonale locale e/o sistemica
Volontà di evitare una terapia a base di estrogeni
Scarsa compliance all'uso di trattamento di lunga durata
Pazienti con pregresso tumore ormono sensibile

Protocolli di cura riguardanti l'uso del laser rigenerativo in ginecologia

Pochi sono i trial che hanno comparato il laser frazionato con altre terapie farmacologiche per il trattamento della GSM. Uno studio randomizzato con estriolo vaginale 3 volte/settimana per 20 settimane, ha evidenziato come tre sedute di laser frazionato hanno un tasso di efficacia sovrapponibile nei confronti della secchezza e del bruciore vulvovaginale [16]. Analogamente, il laser vaginale si è dimostrato parimenti efficace all'uso di promestriene in crema 3 volte/settimana per 12 settimane [17].

Entrambi gli studi hanno evidenziato limitati effetti positivi nei confronti del dolore nei rapporti sessuali. In un'elevata percentuale di donne con dispareunia in menopausa il dolore interessa l'introito vaginale, area della regione vulvare definita vestibolo.

Quest'area presenta un'elevata densità di terminazioni nervose nocicettive, che tendono ulteriormente a superficializzarsi per un assottigliamento della mucosa conseguente alla carenza ormonale postmenopausale.

Si è dimostrato come applicare il laser rigenerativo in sede vestibolare comporta una riduzione significativa della dispareunia postmenopausale^[18] (Fig.2).



Fig.2. Vestibolo vaginale subito dopo trattamento con laser rigenerativo.

E' mandatorio utilizzare parametri appropriati e dedicati a questo distretto, che appare più sensibile e maggiormente vulnerabile a danni di tipo iatrogeno. Recentemente, si è evidenziato come un pretrattamento con l'ospemifene, SERM specificatamente indicato per le modificazioni atrofiche vulvovaginali, migliora gli effetti positivi del laser rigenerativo applicato al vestibolo vaginale rispetto al solo trattamento laser^[19]. Nel gruppo che ha ricevuto 60 mg/die di ospemifene 30 gg prima del ciclo di tre trattamenti laser, si è evidenziata una riduzione della secchezza più marcata ed un miglioramento del bruciore/dolore vulvare più rapido rispetto al solo trattamento laser. L'ipotesi è che l'ospemifene prepari la mucosa vestibolare all'azione del laser, attraverso un'idratazione più adeguata e predisponente l'effetto termico del device. Tali evidenze rafforzano un concetto moderno riguardo il trattamento laser rigenerativo nella GSM, come terapia integrata in un percorso di cura con altre opzioni di cura sia ormonali che non a base di ormoni.

Indicazioni del laser rigenerativo oltre la terapia della GSM

L'azione del laser rigenerativo sulle modificazioni del collagene ha suggerito un suo possibile impiego nei confronti delle dermatosi vulvari ed in particolare per il trattamento del lichen scleroso. La terapia topica steroidea del lichen scleroso appare sovente scarsamente efficace nei confronti delle modificazioni morfo-architettoniche che influiscono negativamente sulla funzionalità della regione vulvare. La substenosi alla commessura labiale anteriore, ad esempio, tipica delle forme di dermatosi di tipo "cicatrizzante" come il lichen scleroso, è alla base della dispareunia e talora delle difficoltà urinarie di queste pazienti.

Alcune tecniche, definite di tipo "rigenerativo", si sono dimostrate promettenti nel modificare la componente di collagenizzazione del derma che si evidenzia nel lichen scleroso, cercando di ripristinare un collagene più fisiologico, con una maggior componente idrica ed elastica, anche se a tutt'oggi non sono ci sono ancora dati univoci (Tab.1). Un recente studio su 20 pazienti con lichen scleroso ha dimostrato un miglioramento sintomatologico nel 70% circa delle pazienti, con una variazione morfologica solo nel 20% dei casi^[20]. È importante ricordare che tale approccio non è un'alternativa all'uso degli steroidi topici che presentano un target differente d'azione finalizzato alla riduzione della componente infiammatoria, ma si inseriscono in un percorso sinergico progressivo d'azione nei confronti degli esiti cicatriziali indotti dalla malattia.

Tipo di tecnica	Osservazioni
Laser CO2 frazionato rigenerativo	-Razionale: ripristino di un collagene "fisiologico" -Buona tollerabilità con assenza di effetti collaterali -Efficacia intorno al 75-80% -Necessità di almeno 3 sedute con intervallo di 30-40 gg -Maggiore possibilità di successo in lesioni non particolarmente ispessite e di recente insorgenza
Infiltrazione di tessuto adiposo autologo (Fat grafting)	-Razionale: effetto rigenerativo delle cellule adipose -Discretamente invasivo; -Efficacia intorno al 75-80% -No studi controllati ma limitati studi pilota con valutazione d'efficacia istologica post-terapia
Infiltrazione di PRP : plasma arricchito di piastrine	Razionale: effetto rigenerativo ed antiflogistico dei granuli contenuti nelle piastrine -Discretamente invasivo; -Efficacia intorno al 70-75% -No studi controllati ma limitati studi pilota con valutazione di efficacia istologica post-terapia

Tab.1. Tecniche rigenerative applicate agli esiti di lichen scleroso. Modificato da F. Murina-Manuale di Colposcopia-Ed. Minerva Medica-2018

CONCLUSIONI.

La comparsa e la diffusione dei laser rigenerativi in ginecologia è un elemento di indubbia innovazione, anche se dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine non sono ancora consolidati. Ciononostante, gli operatori sanitari devono essere consapevoli delle limitazioni, dei

rischi e dei risultati della terapia laser, oltre la necessità di un'attenta e adeguata selezione delle pazienti da sottoporre al trattamento. E', inoltre, fondamentale che la metodica sia fornita da persone qualificate e competenti nella valutazione e gestione della metodica.

Conflitti di interesse - L'autore non ha nessun conflitto di interesse da dichiarare per il presente articolo.

Finanziamenti - Non applicabile.

Contributo degli autori - Non applicabile.

Ringraziamenti - Non applicabile

BIBLIOGRAFIA

1. Tadir Y., Gaspar A., Lev-Sagie A., Alexiades M., et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg. Med.* 2017. 49(2). p.137–159. DOI:10.1002/lsm.22637
2. Salvatore S., Leone Roberti Maggiore U., Athanasiou S., et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause.* 2015. 22(8). p.845–849. DOI:10.1097/GME.0000000000000401
3. Kulick M.I. *Lasers in aesthetic surgery.* 2012. Springer Science & Business Media.
4. Brightman L.A., Brauer J.A., Anolik R., Weiss E., Karen J., Chapas A., Hale E., Bernstein L., Geronemus R.G. Ablative and fractional ablative lasers. *Dermatol. Clin.* 2009. 27(4). p.479–489
DOI:10.1016/j.det.2009.08.009
5. Pitsouni E., Grigoriadis T., Falagas M.E., Salvatore S., Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017. 103. p.78–88. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.06.029
6. Fistonic N., Fistonic I., Gustek S.F., et al. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women: A pilot study. *Laser Med. Sci.* 2016. 31(4). p.635–643. DOI:10.1007/s10103-016-1884-0
7. Mounir D.M., Hernandez N., Gonzalez R.R. Update: The Clinical Role of Vaginal Lasers for the Treatment of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Urology.* 2020. S0090-4295(20)31154-7. DOI:10.1016/j.urology.2020.09.012
8. Portman D.J., Gass M.L., 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.* 2014. 21(10). p.1063–1068. DOI:10.1097/GME.0000000000000329
9. Phillips C., Hillard T., Salvatore S., Toozs-Hobson P., Cardozo L. Lasers in gynaecology. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020. 251. p.146-155. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.03.034
10. Athanasiou S., Pitsouni E., Grigoriadis T., Zacharakis D., Falagas M.E., Salvatore S., et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause.* 2019. 26(3). p.248–55. DOI:10.1097/GME.0000000000001206
11. Jha S., Wylid L., Krishnaswamy P.H. The Impact of Vaginal Laser Treatment for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Breast Cancer.* 2019. 19(4). e556-e562. DOI:10.1016/j.clbc.2019.04.007
12. Leijonhufvud A., Lundholm C., Cnattingius S., et al. Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. 204(1). DOI:10.1016/j.ajog.2010.08.034
13. Rechberger T., Postawski K., Jakowicki J.A., et al. Role of fascial collagen in stress urinary incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. 179(6 pt.1). p.1511–1514. DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70017-1
14. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal "Rejuvenation" or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication. <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic>
15. Guo J.Z., Souders C., McClelland L., Anger J.T., Scott V.C.S., Eilber K.S., Ackerman A.L. Vaginal laser treatment of genitourinary syndrome of menopause: does the evidence support the FDA safety communication? *Menopause.* 2020. 27(10). p.1177-1184. DOI:10.1097/GME.0000000000001577
16. Paraiso M.F.R., Ferrando C.A., Sokol E.R., Rardin C.R., Matthews C.A., Karram M.M., Iglesia C.B. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause.* 2020. 27(1). p.50-56. DOI:10.1097/GME.0000000000001416
17. Polıtano C.A., Costa-Paiva L., Aguiar L.B., Machado H.C., Baccaro L.F. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause.* 2019. 26(8). p.833-840. DOI:10.1097/GME.0000000000001333
18. Murina F., Karram M., Salvatore S., Felice R. Fractional CO2 Laser Treatment of the Vestibule for Patients with Vestibulodynia and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study. *J. Sex Med.* 2016. 13(12). p.1915-1917. DOI:10.1016/j.jsxm.2016.10.006
19. Murina F., Felice R., Di Francesco S., Nelvastello L., Cetin I. Ospemifene plus fractional CO2 laser: a powerful strategy to treat postmenopausal vulvar pain. *Gynecol Endocrinol.* 2020. 36(5). p.431-435. DOI:10.1080/09513590.2019.1680625
20. Balchander D., Nyirjesy P. Fractionated CO2 Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosus. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2020. 24(2). p.225-228. DOI:10.1097/LGT.0000000000000512