

# LA VAGINA: RUOLO TERAPEUTICO DEGLI ESTROGENI

## THE VAGINA: THERAPEUTIC ROLE OF ESTROGEN

DOI: [10.53146/Iriog1202146](https://doi.org/10.53146/Iriog1202146)

### ABSTRACT

*Estrogen plays a fundamental role in women's well-being in general and particularly in vaginal health. After menopause there is a gradual reduction in circulating estrogen levels which often results in the onset of symptoms of the Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). In the absence of contraindications, local estrogens are among the most used drugs in relieving signs and symptoms of GSM. There are different formulations available and the choice of one over the other depends on the severity of the symptoms, the preferences of the patients and the risk / benefit ratio of each. In women with a history of hormone-responsive cancer or at high risk for this disease, the decision to undertake local estrogen-based hormone therapy to treat GSM should be assessed on a case-by-case basis and after appropriate multi-disciplinary counseling with the oncologists.*

**KEYWORDS:** estrogens; vagina; menopause; local therapies.

### INTRODUZIONE

La vagina è un organo estrogeno-reattivo, anche se recenti evidenze dimostrano come la parete vaginale esprima recettori androgenici e presenti, dunque, la capacità di rispondere anche a stimoli da parte di questi steroidi, da cui gli estrogeni stessi derivano<sup>[1]</sup>. Da qui l'ampio interesse della popolazione scientifica e dei clinici anche sull'utilizzo di quest'ultima arma terapeutica.

Storicamente, l'uso degli estrogeni locali è ampiamente riconosciuto nel trattamento dei sintomi della sindrome genito-urinaria della menopausa (*Genitourinary Syndrome of Menopause*, GSM). Le linee guida dell'*Endocrine Society* raccomandano, infatti, l'uso degli estrogeni locali in donne senza una storia di tumore ormonale-dipendente e con sintomi di GSM non responsivi a te-

rapie locali non ormonali<sup>[2]</sup>.

La vagina consta di tre strati tissutali: la lamina muscolare, la lamina propria e l'epitelio vaginale. Tutti questi strati contengono recettori per gli estrogeni (ERs) e rispondono agli stimoli indotti dagli steroidi sessuali. Nello specifico, nell'ambiente vaginale, gli estrogeni mantengono lo spessore dell'epitelio vaginale muscolare e squamoso<sup>[3-5]</sup>.

Studi su modelli animali hanno permesso di dimostrare come prima della menopausa la ciclicità di produzione del 17-beta estradiolo supporti anche l'elasticità dei tessuti che circondano il tratto urogenitale inibendo la proliferazione del tessuto connettivo, la frammentazione dell'elastina e la ialinizzazione del collagene. Dopo la menopausa, la riduzione del 17b-estradiolo porta a perdita di elasticità e a cambiamenti anatomo-funzionali nei tessuti

**Vincenza Di Stasi<sup>1</sup>**  
**Irene Scavello<sup>1</sup>**  
**Elisa Maseroli<sup>1,2</sup>**  
**Sarah Cipriani<sup>1,2</sup>**  
**Linda Vignozzi<sup>1,2</sup>**

*1 - Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio". Università degli Studi di Firenze.*

*2 - Andrologia, Endocrinologia Femminile e Incongruenza di Genere. Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze.*

Autore di riferimento /  
Corresponding Author:

Linda Vignozzi

[linda.vignozzi@unifi.it](mailto:linda.vignozzi@unifi.it)

vulvo-vaginali [6,7]. La tabella 1 sintetizza alcune delle modificazioni post- menopausali relative al calo degli estrogeni (Tab.1).

La figura 1 schematizza invece gli effetti degli estrogeni endogeni sul tratto genito-urinario (Fig.1).

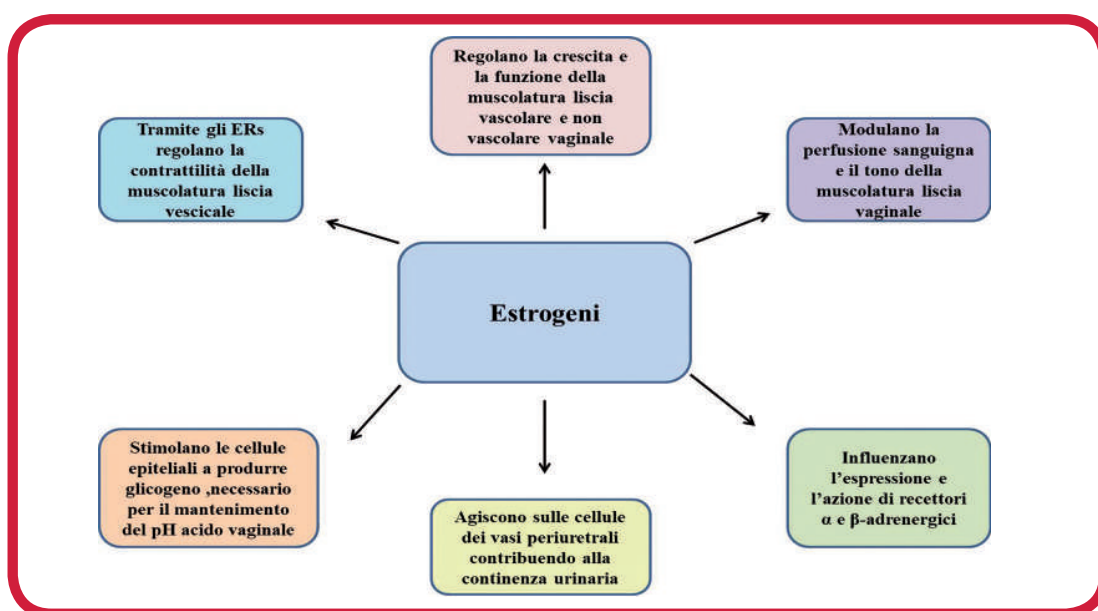
Perdita del trofismo labiale e vulvare
Contrazione delle grandi labbra e del clitoride
Restringimento e stenosi dell'introito vaginale
Perdita di residui imenali o ridotta elasticità
Accorciamento e restringimento vaginale
Prolasso vaginale
Indebolimento del pavimento pelvico
Secchezza e assottigliamento dell'epitelio vaginale con presenza di petecchie
Perdita delle cellule superficiali e aumento di quelle parabasali
Perdita delle rughe vaginali
Infiammazione dei tessuti vaginali
Alcalinizzazione del pH vaginale con perdita dei lattobacilli (pH>4,5)
Perdite persistenti o ricorrenti (generalmente non micotiche in menopausa)
Protuberanza del meato uretrale e prolasso con assottigliamento dell'epitelio uretrale
Alterazioni delle percezioni tattili locali con ipersensibilità o diminuzione della risposta allo stimolo
Perdita di stimolazione clitoridea

**Tab.1. Cambiamenti anatomo-funzionali post menopausali. Modificata da Elia et al., 2019.**

I noti effetti degli estrogeni a livello locale rappresentano il razionale dell'utilizzo di tali composti a livello locale. La terapia con estrogeni determina un ispessimento dell'epitelio vaginale con un conseguente aumento della vascolarizzazione locale e della secrezione ghiandolare. Questa condizione determina il miglioramento della lubrificazione e dell'elasticità dei tessuti. Dato che un sufficiente livello di estrogeni supporta la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e non vascolari negli strati sub-epiteliali della vagina, si conferma un coinvolgimento di questi ormoni nella perfusione e ossigenazione di quest'organo, con un conseguente miglioramento del quadro locale e quindi funzionale [8,9].

E' facile dunque ipotizzare che la terapia estrogenica topica abbia un effetto sul microcircolo vaginale nelle donne con GSM e che la terapia possa modificare l'angio-architettura e la quantità dei capillari, migliorando così la diffusione di ossigeno ai vari strati tissutali. A tal riguardo vi sono studi in letteratura che hanno confrontato il microcircolo e lo spessore della parete vaginale di donne affette da GSM con i tessuti di donne sane ed il conseguente effetto della somministrazione locale di estrogeni su entrambi questi aspetti [10,11].

La figura 2 mostra schematicamente le



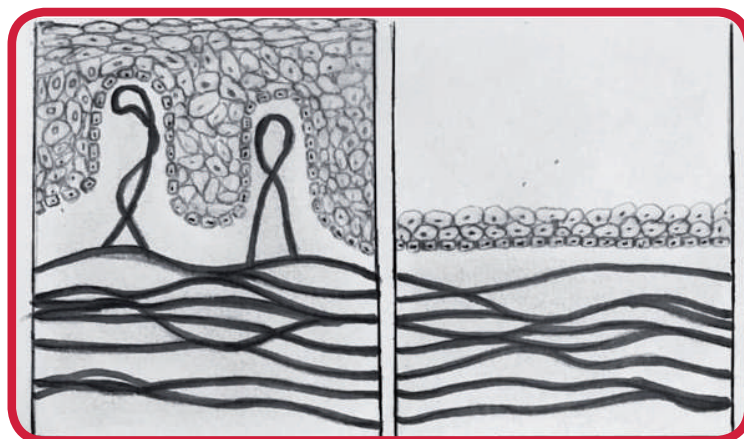
**Fig.1. Effetti locali degli estrogeni sull'apparato genitale femminile.**

La figura illustra schematicamente gli effetti degli estrogeni sull'apparato genitale femminile, nello specifico è evidenziato il ruolo degli estrogeni sulla parete vaginale e sull'uretra distale, strutture che condividono la stessa origine embriologica e risentono in ugual modo del deficit estrogenico tipico della menopausa.

differenze tra gli strati della parete vaginale di una donna in età fertile e la parete vaginale di una donna in menopausa (Fig.2).

Tutti gli effetti degli estrogeni esogeni sui tessuti vaginali e peri-vaginali si riflettono dunque positivamente anche sulla clinica delle pazienti. Nello specifico, tra i segni clinici si osservano un minor pallore vulvo-vaginale e una maggior idratazione locale mentre dal punto di vista soggettivo le pazienti riferiscono minor prurito e irritazione con diminuzione della dispareunia<sup>[12]</sup>. Anche secondo la *North American Menopausal Community* con l'assunzione di estrogeni locali a basso dosaggio si verificano una diminuzione delle rughe vaginali, un aumento del numero dei lattobacilli e un miglioramento delle condizioni dell'epitelio sia vaginale che uretrale<sup>[13]</sup>. Secondo una review Cochrane del 2006, tutte le formulazioni di estrogeni locali (creme, capsule compresse etc, si veda dopo) sono ugualmente efficaci nel migliorare la secchezza vaginale, la dispareunia e il prurito. Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative in termini di spessore endometriale, incidenza di iperplasia endometriale ed altri effetti collaterali<sup>[12,14]</sup>. Tuttavia, un rischio non significativo di sanguinamento vaginale è stato descritto in tutti gli studi in cui sono stati utilizzati varie formulazioni di terapia estrogenica topica<sup>[15]</sup>. Non bisogna infine dimenticare anche gli aspetti psicologici e sociali: le donne che utilizzano la terapia con estrogeni locali riportano una normalizzazione della funzione sessuale, un miglioramento della qualità di vita, del rapporto con il proprio partner, maggior autostima e migliore vita sociale in generale<sup>[12, 16]</sup>.

È noto come la sindrome genito-urinaria comprenda un quadro molto variegato e sfaccettato di segni e sintomi, dove una buona parte è rappresentata da sintomatologia di natura urinaria. Questo è motivato dalla comune origine embrionale dei due distretti (terzo inferiore della vagina e uretra) con la presenza di recettori estrogenici anche a carico dell'area urinaria. Le donne in età menopausale manifestano sintomi riferibili al GSM come disuria, pollachiuria, cistiti post-coitali fino alle vere e proprie infezioni urinarie ricorrenti (*recurrent Uri-*



**Fig.2. Parete vaginale sana e alterazioni post-menopausali. Il primo riquadro rappresenta schematicamente la parete vaginale sana con uno strato epiteliale spesso con cripte e anse capillari derivanti dalla rete vascolare. Il secondo riquadro rappresenta schematicamente la parete vaginale atrofica con un sottile strato di epitelio con perdita di cripte e anse capillari con rete vascolare residua visibile.**

*nary tract infections- rUTI*). È noto che la menopausa è un fattore di rischio predominante per le rUTI e che il microbioma urogenitale subisce delle modificazioni con l'avanzare dell'età della donna, spesso riducendo i meccanismi di difesa naturale verso questo tipo di infezioni. È da sottolineare infatti che la fisiopatologia di un singolo evento di UTI in una donna in età fertile è diversa da quella che ritroviamo nelle donne in menopausa, ed in larga parte è correlata a cambiamenti del pH vaginale dovuti alla minor produzione di acido lattico da parte dei lattobacilli, causata sempre dalla riduzione dei livelli estrogenici. La diagnosi delle rUTI si basa sulla valutazione dei sintomi, su esami diagnostici urinari mirati e su una corretta diagnosi differenziale, ad esempio con la batteriuria e con la vescica iperattiva<sup>[17]</sup>. Dal punto di vista terapeutico, gli estrogeni locali si sono rivelati efficaci nel prevenire le rUTI nelle pazienti in menopausa<sup>[18]</sup>.

Uno studio un po' datato aveva già valutato l'utilizzo di una crema vaginale a base di estriolo contro placebo in pazienti con storia di rUTI dimostrando una riduzione dell'incidenza di UTI nel gruppo di trattamento (0,5 vs 5,9 episodi per paziente/anno)<sup>[19]</sup>. Questo risultato è stato poi supportato da un ulteriore studio multicentrico randomizzato in cui pazienti con rUTI sintomatiche venivano trattate con anello intravaginale con 2 mg estradiolo vs controlli non trattati. La percentuale di donne che non sviluppa-

va UTI era significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattate con estradiolo rispetto al gruppo di controllo e la probabilità di rimanere indenni dalla malattia era rispettivamente del 45% e del 20% [20]. Ferrante e collaboratori hanno confermato in seguito questi risultati, riscontrando una minor incidenza di UTI in un periodo di sei mesi in donne che utilizzavano estrogeni vaginali (anello o crema) rispetto al gruppo placebo [21]. Infine, l'uso della terapia estrogenica locale per le rUTI è stato supportato con "prova di qualità moderata" in quattro trials controllati con placebo inclusi in una recente review sui trattamenti del GSM [12]. Sebbene i trials esaminati fossero caratterizzati da piccole dimensioni del campione in studio e da eterogeneità dei trattamenti locali utilizzati, gli autori concludono fornendo un significativo sostegno a favore della terapia estrogenica vaginale come profilassi di queste infezioni [12].

Potremmo dunque considerare gli estrogeni locali, in assenza di controindicazioni, quali principali attori del ripristino delle funzioni vaginali e urinarie nelle pazienti in post menopausa. Ma quali sono le formulazioni a nostra disposizione e cosa possiamo proporre alle pazienti che accedono ai nostri ambulatori?

La tabella 2 riporta le principali formulazioni estrogeniche locali ad oggi disponibili in commercio (Tab.2).

Come illustrato nella tabella, le terapie estrogeniche locali differiscono per tipo di composto, posologia e via di somministrazione.

Nella maggior parte dei Paesi sono disponibili formulazioni in compresse vaginali (estrogeni naturali), creme vaginali (estriolo e promestriene) e anello vaginale (estrogeni naturali). Un tipico schema di somministrazione può consistere in una dose iniziale da applicare quotidianamente per circa due settimane seguita poi da una dose di mantenimento di due volte a settimana, da monitorizzare poi sulla base della sintomatologia [22]. Il rationale alla base di questo regime di somministrazione è che l'assorbimento degli estrogeni è maggiore durante i primi giorni di trattamento quando l'epitelio vaginale è più atrofico, maggiormente vascolarizzato e con uno strato epiteliale superficiale più assottigliato. Una volta che l'epitelio è maturato l'assorbimento locale degli estrogeni diminuisce e quindi sono sufficienti dosi minori per prevenire l'atrofia ricorrente; al tempo stesso dosi minori di estrogeni riducono al minimo anche l'assorbimento sistemico [23]. La sicurezza e l'efficacia di questi regimi sono state supportate da due grandi trials randomizzati, controllati, in doppio cieco e con placebo dello stesso gruppo di lavoro. Nello specifico, gli autori hanno evidenziato che lo schema di somministrazione costituito da

COMPOSIZIONE	SOMMINISTRAZIONE			POSOLOGIA
	MODALITÀ			
	gel/crema	ovuli/comprese vaginali	dispositivo vaginale	
Promestriene 10 mg		X		1 cp/die per 20 giorni
Estriolo 50 mcg (1 g di gel)	X			1 dose/die per 3 sett.
Estriolo 12,5 mg (100 g di crema)	X			1 dose/die
Estriolo 1 mg		X		1 ovulo/die
Estradiolo 10 mcg		X		1 cp/die per 2 sett.
Estradiolo 2 mg			X	Un anello ogni 90 giorni
Estriolo 30 mcg		X		Una compressa/die

**Tab.2. Principali formulazioni estrogeniche locali ad oggi disponibili in Italia.**

una prima "fase di attacco" quotidiana per due settimane e una successiva "fase di mantenimento" di due somministrazioni settimanali di una crema vaginale a base di estradiolo allo 0,003% era ben tollerata dalle pazienti ed efficace nel controllo dei sintomi del GSM come la secchezza vaginale e la dispareunia<sup>[24,25]</sup>. La scelta tra le diverse formulazioni dipende dalla gravità dei sintomi (ad esempio per la secchezza grave si può preferire la crema alle compresse), dalla preferenza della paziente (ad esempio alcune pazienti per praticità possono preferire le compresse alle creme) e, non da ultimo, dal rapporto rischio/beneficio<sup>[22]</sup>.

In merito alle preferenze delle pazienti è bene ricordare che, alla presenza di una condizione come l'atrofia vaginale che spesso richiede una terapia a lungo termine, è probabile che un farmaco che faciliti l'uso e l'aderenza nel lungo periodo porti a risultati clinici migliori.

In letteratura sono presenti diversi studi sull'aderenza e la preferenza delle pazienti in tema di estrogeni vaginali. In uno studio svedese gli autori hanno arruolato 423 donne di età maggiore di 50 anni con sintomi da GSM e che utilizzavano estrogeni locali<sup>[26]</sup>. Queste donne sono state invitate a rispondere a un questionario *online* relativo alla terapia in atto. I risultati di questo studio hanno evidenziato che le pazienti preferivano un estrogeno locale somministrato tramite un applicatore usa e getta o in compresse vaginali piuttosto che l'utilizzo di una crema mediante siringa dosatrice, o comunque una terapia che non causava macchie e/o perdite vaginali. Inoltre, non sono state evidenziate preferenze rilevanti riguardo all'orario di somministrazione giornaliera né problemi inerenti al prezzo (la maggior parte delle donne preferiva spendere di più mensilmente ma avere un prodotto più "confortevole")<sup>[26]</sup>. Un altro studio statunitense ha invece riportato dati clinici relativi a 200 donne in menopausa che utilizzavano diversi composti estrogenici locali (100 pazienti utilizzavano creme vaginali e le restanti 100 utilizzavano compresse o ovuli)<sup>[27]</sup>. Da questo studio è emerso che le pazienti che utilizzavano creme vaginali impiegavano più tempo per applicare la terapia e che spesso con

questa formulazione la dose non veniva rispettata con precisione. Nello specifico, dalle risposte al questionario utilizzato in questo studio, emergeva il dato che molte consumatrici di creme vaginali o applicavano una dose maggiore a quella prescritta (cercando di ottenere una maggiore efficacia) o al contrario ne applicavano meno (per evitare alcuni disturbi, come le perdite vaginali). Le donne in post-menopausa che utilizzavano la terapia estrogenica locale erano quindi generalmente più soddisfatte con l'utilizzo di compresse vaginali rispetto alle creme<sup>[27]</sup>. In un altro studio statunitense gli autori hanno intervistato 73 donne che utilizzavano estrogeni locali sotto forma di compresse vaginali e che avevano precedentemente utilizzato altre formulazioni: anche in questo caso gli autori hanno evidenziato una preferenza per le compresse, dettata principalmente dal tipo di formulazione e applicazione piuttosto che da qualsiasi problema di sicurezza percepito<sup>[28]</sup>. In conclusione, le compresse vaginali sono percepite come più efficaci, più convenienti e più "pulite" in termini di applicazione e questo ne aumenta anche la durata di utilizzo rispetto ad altre formulazioni<sup>[28]</sup>.

Da questi studi emerge dunque il dato che la soddisfazione delle pazienti è fondamentale non solo per la *compliance* al trattamento ma anche per facilitare l'accuratezza del dosaggio, fattore assolutamente non secondario in terapie di tipo ormonale.

L'uso degli estrogeni sistemici per il trattamento dei sintomi della menopausa è diminuito di circa l'80% dopo la pubblicazione iniziale del *Women's Health Initiative* (WHI) nel 2002<sup>[23,29-31]</sup>. La terapia ormonale sostitutiva (*Hormonal Replacement Therapy*, HRT), in assenza di controindicazioni, è indicata nel trattamento dei sintomi sistemici della menopausa, nello specifico in quelli vasomotori<sup>[22]</sup>. I disturbi del sonno, la stanchezza e il loro impatto sulla qualità di vita probabilmente hanno degli effetti negativi anche sulla funzione sessuale<sup>[22]</sup>. Tuttavia, una Cochrane ha rilevato che la HRT con estrogeni in monoterapia o in combinazione con progestinici mostrava scarsi benefici sulle disfunzioni sessuali nelle donne in peri e post-menopausa<sup>[32]</sup>. Quando si considera il GSM, i

dati fin dal 2005 del WHI hanno mostrato che il 74% delle donne riferiva ancora sintomi genitali dopo un anno di HRT<sup>[33]</sup>. Queste osservazioni sono state successivamente confermate nelle donne in menopausa naturale e chirurgica<sup>[5,34]</sup>. Di conseguenza, un approccio sistemico non è attualmente raccomandato nelle pazienti con GSM isolato o per il trattamento delle sole disfunzioni sessuali, incluso l'HSDD<sup>[35]</sup>.

L'attuale attenzione scientifica si concentra dunque sugli estrogeni vaginali come strumento terapeutico locale per ottenere il controllo sui sintomi dovuti all'atrofia vulvo-vaginale senza aumento dei livelli plasmatici di estradiolo.

Un punto cardine della questione è se e quanto gli estrogeni locali siano assorbiti in circolo e la possibilità che questo produca effetti sistemici.

Una review del 2015 ha riportato che tutti i regimi locali di estrogeni studiati erano associati ad assorbimento acuto di estradiolo, con un picco a circa 8 ore e un ritorno al basale a 12 ore<sup>[23]</sup>. Nello specifico in quest'articolo gli autori riportavano che gli estrogeni vaginali a basso dosaggio, definiti arbitrariamente come anello vaginale da 7,5 µg e compresse da 10 µg, aumentavano i livelli plasmatici di estradiolo durante la somministrazione cronica, ma non al di sopra del normale intervallo post-menopausale ≤20 pg / ml; estrogeni vaginali a dose intermedia (cioè 25 µg di estradiolo o 0,3 mg di estrogeni coniugati equini ) determinavano livelli plasmatici di estradiolo ≥20 pg / mL ; infine, estrogeni vaginali ad alte dosi (50-2000 µg di estradiolo o 0,625-2,5 mg di estrogeni coniugati equini) producevano livelli di estrogeni nell'intervallo pre-menopausale<sup>[23]</sup>. Per questi motivi, dovrebbero essere preferiti regimi a basse dosi, in particolare quando i possibili rischi superano il beneficio atteso<sup>[22]</sup>.

Le creme a base di estriolo sono associate a un maggior assorbimento sistemico. Tuttavia, poiché l'estriolo è un estrogeno debole che non viene convertito in estradiolo, si ritiene che gli effetti sistemici siano ridotti<sup>[36]</sup>. Il promestriene è invece un analogo dell'estradiolo che viene minimamente assorbito, tuttavia i dati sul suo uso nelle pazienti a rischio (come ad esempio le pazienti con storia di tumore ormone-responsivo) sono scarsi<sup>[37]</sup>.

Lo studio di fase 3 REJOICE ha valutato l'inserito vaginale di 17βestradiolo recentemente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA). È stato evidenziato un miglioramento della dispareunia e della secchezza vaginale rispetto al placebo, con miglioramenti evidenti già dopo due settimane e con la maggior parte delle dosi<sup>[38]</sup>. Inoltre, nella revisione dei dati di efficacia di farmacocinetica dello stesso studio, l'assorbimento sistemico di estradiolo era minimo<sup>[39]</sup>. Questi sono i primi promettenti dati di questa nuova formulazione, ma successivi studi al riguardo sono necessari.

Infine, in questa breve rassegna ci soffermeremo sulla possibilità di trattamento con estrogeni locali in pazienti con tumori estrogeno-responsivi o ad alto rischio per questo tipo di tumori. Questo è senza dubbio un argomento delicato e di difficile trattamento e sicuramente, come per altri capitoli della medicina, è importante applicare le conoscenze scientifiche e cliniche rigorosamente e caso per caso secondo la paziente che ci ritroviamo in ambulatorio.

Più del 60% delle donne in epoca post-menopausale e con carcinoma mammario riporta dei sintomi di GSM<sup>[40]</sup>. Inoltre, molte pazienti sopravvissute al cancro mammario cominciano a soffrire anticipatamente dei sintomi del GSM a causa della possibile insufficienza ovarica precoce indotta da chemioterapia, dell'eventuale rimozione chirurgica delle ovaie o della concomitante terapia radiante<sup>[41]</sup>. La gestione di queste pazienti, soprattutto di quelle con tumori positivi all'ER, è molto complessa e le possibilità di trattamento sono limitate.

Le donne con alto rischio di cancro mammario o quelle con un cancro positivo all'ER che stanno assumendo tamoxifene e che presentano sintomi severi e persistenti di GSM non responsivi a terapie non ormonali, possono essere valutate per la terapia estrogenica locale a basso dosaggio, a condizione che abbiano fattori che indicano un basso rischio di recidiva<sup>[42]</sup>. Il trattamento del GSM è personalizzato, con i trattamenti non ormonali generalmente in prima linea in questa popolazione. L'uso di terapie ormonali locali può essere un'opzione per alcune donne che non rispondono ai trattamenti non farmacologici e non

ormonali dopo una accurata discussione sui rischi e sui benefici della scelta anche con l'oncologo di riferimento<sup>[42]</sup>.

Tra i fattori da considerare nella scelta di prescrivere ormoni vaginali in una donna con storia di cancro mammario vanno considerati e discussi in team:

- Lo stadio e il grado di malattia,
- il coinvolgimento linfonodale,
- lo stato recettoriale,
- la concomitante terapia endocrina (SERM o inibitori dell'aromatasi),
- Il rischio di ricorrenza,
- il tempo intercorso dalla diagnosi,,
- la severità dei sintomi del GSM e la risposta a precedenti terapie non ormonali,
- gli effetti dei sintomi del GSM sulla qualità di vita della paziente<sup>[43]</sup>.

Questi fattori dovrebbero essere considerati insieme nella decisione terapeutica. Ad esempio, una paziente con cancro avanzato o metastatico con aspettativa di vita estesa ma con sintomi gravi e stato recettoriale ormonale negativo potrebbe essere considerata per la terapia ormonale locale dato l'impatto sulla qualità della vita e la meno probabile recidiva a causa di una attività ormonale.

È, però, da sottolineare che anche se la maggior parte dei regimi di estrogeni vaginali determina livelli di estradiolo entro il normale intervallo post-menopausale (<20 pg/ml), l'esatta soglia di sicurezza dell'estradiolo sierico nelle pazienti con una storia di cancro mammario è sconosciuta<sup>[43]</sup>. Se si sceglie dunque di usare questi composti nelle pazienti sopravvissute a cancro mammario ormo-

no-reattivo, è bene preferire quelli associati alla più bassa produzione sierica di estradiolo.

In merito all'esposizione estrogenica sull'endometrio, l'analisi di biopsie endometriali in donne trattate per 52 settimane con compresse vaginali di estradiolo da 10 mcg ha evidenziato la presenza di endometrio atrofico nell'86% delle donne con meno dell'1% di iperplasia o carcinoma endometriale, percentuale simile a quella basale nelle donne in post-menopausa<sup>[44]</sup>. In un editoriale pubblicato su *Menopause* nel 2017, gli autori hanno riassunto le recenti evidenze sulla sicurezza endometriale degli estrogeni vaginali a basse dosi, anche se sono necessari ulteriori studi con follow-up più lunghi per confermarne la sicurezza a lungo termine<sup>[35]</sup>.

I dati riguardanti la terapia estrogenica locale e il rischio di ricorrenza di carcinoma endometriale e ovarico sono limitati<sup>[43]</sup> mentre questa terapia è considerata sicura in caso di cancro cervicale, vaginale e vulvare, poiché questi tumori ginecologici non sono considerati ormono-sensibili<sup>[45,46]</sup>.

In conclusione, la terapia estrogenica locale è una valida opzione di trattamento del GSM in assenza di controindicazioni. La letteratura scientifica attuale, rispetto al passato, fornisce alcuni dati di sicurezza sull'utilizzo delle terapie ormonali locali nelle pazienti affette da tumori ormono-reattivi ma ulteriori e più ampi studi sono necessari e la scelta terapeutica deve essere sempre basata sul singolo caso clinico e discussa in team multidisciplinare.

*Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.*

*Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.*

*Politica di condivisione dati e materiali - Non applicabile.*

*Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare relativi a questo articolo.*

*Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.*

*Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti per questo articolo.*

*Occupazione - Non applicabile.*

*Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.*

*Contributo degli autori - Non dichiarato.*

*Ringraziamenti - Non applicabile.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Cellai I., Di Stasi V., Comeglio P. et al. Insight on the Intracrinology of Menopause: Androgen Production within the Human Vagina. *Endocrinology*. 2021. 162(2). DOI: 10.1210/endo/bqaa219
2. Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100. p. 3975-4011.
3. Kim N.N., Min K., Pessina M.A., Munarriz R., Goldstein I., Traish A.M. Effects of ovariectomy and steroid hormones on vaginal smooth muscle contractility. *Int. J. Impot. Res.* 2004 16(1). p.43-50. DOI:10.1038/sj.ijir.3901138

4. Pessina M.A., Hoyt R.F. Jr, Goldstein I., Traish A.M. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology*. 2006 . 147(1). p.61-69. DOI:10.1210/en.2005-0870
5. Sturdee D.W., Panay N.; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010. 13(6). p.509-522. DOI:10.3109/13697137.2010.522875
6. Tzur T., Yohai D., Weintraub A.Y. The role of local estrogen therapy in the management of pelvic floor disorders. *Climacteric*. 2016. 19(2). P.162-171. DOI:10.3109/13697137.2015.1132199
7. Elia D., Gambacciani M., Berreni N. et al. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) and laser VEL: a review. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2019. 19. 41(1). DOI: 10.1515/hmbci-2019-0024
8. Forsberg J.G.. A morphologist's approach to the vagina-age-related changes and estrogen sensitivity. *Maturitas*. 1995. Suppl. S7-S15. DOI:10.1016/0378-5122(95)00957-4
9. Bachmann G., Lobo R.A., Gut R., Nachtigall L., Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol*. 2008. 111(1). p.67-76. DOI:10.1097/01.AOG.0000296714.12226.0f
10. Weber M.A., Diedrich C.M., Ince C., Roovers J.P. Focal depth measurements of the vaginal wall: a new method to noninvasively quantify vaginal wall thickness in the diagnosis and treatment of vaginal atrophy. *Menopause*. 2016. 23(8). p.833-838. DOI: 10.1097/GME.0000000000000634
11. Diedrich C.M., Kastelein A.W., Verri F.M., Weber M.A., Ince C., Roovers J.W.R. Effects of topical estrogen therapy on the vaginal microcirculation in women with vulvovaginal atrophy. *Neurourol. Urodyn*. 2019. 38(5). p.1298-1304. DOI:10.1002/nau.23977
12. Rahn D.D., Ward R.M., Sanses TVet al.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int. Urogynecol. J*. 2015. 26(1). p.3-13. DOI: 10.1007/s00192-014-2554-z
13. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007. 14(3 Pt 1). p.355-369
14. Suckling J., Lethaby A., Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006. 18.(4). DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub2
15. Naumova I., Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int. J. Womens Health*. 2018. 31.10. p.387-395. DOI:10.2147/IJWH.S158913
16. Bernstein IT. The pelvic floor muscles: muscle thickness in healthy and urinary-incontinent women measured by perineal ultrasonography with reference to the effect of pelvic floor training. *Estrogen receptor studies. Neurourol. Urodyn*. 1997. 16(4). p.237-75. DOI: 10.1002/(sici)1520-6777(1997)16:4<237::aid-nau2>3.0.co;2-f
17. Jung C., Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019. 22(3). p.242-249. DOI: 10.1080/13697137.2018.1551871
18. Buck E.S., Lukas V.A., Rubin R.S.. Effective Prevention of Recurrent UTIs With Vaginal Estrogen: Pearls for a Urological Approach to Genitourinary Syndrome of Menopause. *Urology*. 2021. 151. p.31-36. DOI:10.1016/j.urology.2020.05.058
19. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N. Engl. J. Med*. 1993. 329. p.753-756. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102
20. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999. 180. p.1072-1079. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70597-1
21. Ferrante K.L., Wasenda E.J., Jung C.E., Adams-Piper E.R., Lukacz E.S., et al. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg*. 2019. 27(2). p.112-117. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000749
22. Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019. 55(9). DOI:10.3390/medicina55090559
23. Santen R.J. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric*. 2015. 18(2). p.121-134. DOI:10.3109/13697137.2014.947254
24. Archer D.F., Kimble T.D., Lin F.D.Y., Battucci S., Sniukiene V., Liu J.H. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Estradiol Vaginal Cream 0.003% in Postmenopausal Women with Vaginal Dryness as the Most Bothersome Symptom. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2018. 27(3). p.231-237. DOI:10.1089/jwh.2017.6515
25. Kroll R., Archer D.F., Lin Y., Sniukiene V., Liu J.H. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause*. 2018. 25(2) p.133-138. DOI:10.1097/GME.0000000000000985
26. Mattsson L.Å., Ericsson Å., Bøgelund M., Maamari R. Women's preferences toward attributes of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *Maturitas*. 2013. 74(3). p.259-263. DOI:10.1016/j.maturitas.2012.12.004
27. Minkin M.J., Maamari R., Reiter S. Postmenopausal vaginal atrophy: evaluation of treatment with local estrogen therapy. *Int. J. Womens Health*. 2014. 6. p.281-288. DOI: 10.2147/IJWH.S57900. Erratum in: *Int. J. Womens Health*. 2014
28. Minkin M.J., Maamari R., Reiter S. Improved compliance and patient satisfaction with estradiol vaginal tablets in postmenopausal women previously treated with another local estrogen therapy. *Int. J. Womens Health*. 2013. 5. p.133-139. DOI:10.2147/IJWH.S41897
29. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002. 288(3). p.321-333. DOI:10.1001/jama.288.3.321



30. Barber C.A., Margolis K., Luepker R.V., Arnett D.K. The impact of the Women's Health Initiative on discontinuation of postmenopausal hormone therapy: the Minnesota Heart Survey (2000-2002). *J. Womens Health (Larchmt)*. 2004. 13(9). p.975-85. DOI: 10.1089/jwh.2004.13.975
31. Schonberg M.A., Davis R.B., Wee C.C. After the Women's Health Initiative: decision making and trust of women taking hormone therapy. *Womens Health Issues*. 2005. 15(4). p.187-195. DOI:10.1016/j.whi.2005.03.003
32. Nastri C.O., Lara L.A., Ferriani R.A., Rosa-E-Silva A.C., Figueiredo J.B., Martins W.P. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013. 6. DOI:10.1002/14651858.CD009672
33. Barnabei V.M., Cochrane B.B., Aragaki A.K. et al. Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet. Gynecol*. 2005. 105(5 Pt 1). p.1063-73. DOI: 10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18
34. Rodriguez M., Shoupe D. Surgical Menopause. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. 2015. 44(3). p.531-542. DOI:10.1016/j.ecl.2015.05.003
35. Pinkerton J.V., Kaunitz A.M., Manson J.E. Vaginal estrogen in the treatment of genitourinary syndrome of menopause and risk of endometrial cancer: an assessment of recent studies provides reassurance. *Menopause*. 2017. 24(12). p.1329-1332. DOI: 10.1097/GME.0000000000000996
36. Da Silva A.S., Baines G., Araklitis G., Robinson D., Cardozo L. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. *Fac. Rev*. 2021. 10. 25. DOI:10.12703/r/10-25
37. Del Pup L., Di Francia R., Cavaliere C. et al. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anticancer Drugs*. 2013. 24(10). p.989-998. DOI:10.1097/CAD.0b013e328365288e
38. Simon J.A., Kagan R., Archer D.F. et al. TX-004HR clinically improves symptoms of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019. 22(4). p.412-418. DOI: 10.1080/13697137.2019.1577379
39. Constantine G.D., Simon J.A., Pickar J.H. et al. Estradiol vaginal inserts (4 µg and 10 µg) for treating moderate to severe vulvar and vaginal atrophy: a review of phase 3 safety, efficacy and pharmacokinetic data. *Curr. Med. Res. Opin*. 2018. 34(12). p.2131-2136. DOI: 10.1080/03007995.2018.1527578
40. Kingsberg S.A., Larkin L., Krychman M., Parish S.J., Bernick B., Mirkin S. WISDOM survey: attitudes and behaviors of physicians toward vulvar and vaginal atrophy (VVA) treatment in women including those with breast cancer history. *Menopause*. 2019. 26(2). p.124-131. DOI: 10.1097/GME.0000000000001194
41. Biglia N., Bounous V.E., D'Alonzo M. et al. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. *Clin. Breast Cancer*. 2017. 17(8). p.611-617. DOI:10.1016/j.clbc.2017.05.008
42. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018. 25(6). p.596-608. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121
43. Crean-Tate K.K., Faubion S.S., Pederson H.J., Vencill J.A., Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020. 222(2). p.103-113. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.043
44. Simon J., Nachtigall L., Ulrich L.G., Eugster-Hausmann M., Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol*. 2010. 116(4). p.876-883. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f386bb
45. Guidozi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric*. 2013.16(6). p.611-617. DOI:10.3109/13697137.2013.806471
46. Kuhle C.L., Kapoor E., Sood R., Thielen J.M., Jatoi A, Faubion S.S. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas*. 2016. 92. p.86-96. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.07.018