



A.N.D.O.S. onlus

Associazione nazionale donne operate al seno

in collaborazione con



FACOLTÀ DI MEDICINA
E PSICOLOGIA

SAPIENZA

UNIVERSITÀ DI ROMA

organizza

**CORSO DI FORMAZIONE
VOLONTARI OPERANTI
NEI COMITATI A.N.D.O.S.**

Università La Sapienza,
Facoltà di Medicina e Psicologia,
Aula I, Via dei Marsi, 78 - Roma
Roma, 25 novembre 2017

CORSO A.N.D.O.S.

PROBLEMATICHE GINECOLOGICHE E UROLOGICHE

ROMA, 25 NOVEMBRE 2017

PROF.SSA FLAVIA NOBILI

TUMORE MAMMARIO

- **NEOPLASIA PIÙ FREQUENTE NELLE DONNE**
- **E ANCORA OGGI, NONOSTANTE IL SIGNIFICATIVO MIGLIORAMENTO DELLA PROGNOSI OTTENUTO GRAZIE ALLA DIAGNOSI PRECOCE E ALLE NUOVE TERAPIE, COSTITUISCE LA PRIMA CAUSA DI MORTE PER TUMORE NEL SESSO FEMMINILE.**
- **>75% DEI CASI COLPISCE DONNE SOPRA I 50 ANNI MA, SONO SEMPRE PIÙ NUMEROSI I NUOVI CASI IN GIOVANI DONNE CON MENO DI 40 ANNI IN CUI LA PATOLOGIA TENDE OLTRETUTTO A ESSERE PIÙ AGGRESSIVA E A RAPIDA EVOLUZIONE.**

TUMORE MAMMARIO

- **LE CURE CHEMIOTERAPICHE, ORMONALI E RADIOTERAPICHE, CHE SEGUONO IL TRATTAMENTO CHIRURGICO PER RIDURRE IL RISCHIO DI RECIDIVE LOCALI E A DISTANZA, SONO TUTTAVIA RESPONSABILI DELL'INSORGENZA DI EFFETTI COLLATERALI NEGATIVI RICONDUCIBILI ALL'EFFETTO TOSSICO SULLA FUNZIONE OVARICA E ALLA CARENZA ESTROGENICA**
- **IMPATTO SULLA QUALITA' DELLA VITA DI QUESTE DONNE GIA' FORTEMENTE PROVATE DALLA DOLOROSA E FATICOSA ESPERIENZA DELLA MALATTIA.**

TUMORE MAMMARIO

- **IN ITALIA SU 37.950 NUOVI CASI DI TUMORE DELLA MAMMELLA REGISTRATI IN ITALIA OGNI ANNO IL 4,7%, PARI A 1800 CASI SI VERIFICA IN DONNE DI ETA' INFERIORE AI 40 ANNI**

TUMORE MAMMARIO

- ***CHIRURGIA***
- ***IL TAMOXIFENE (TAM)***
- ***GLI LHRH ANALOGHI (LHRHA)***
- ***GLI INIBITORI DELL'AROMATASI (LETROZOLO, ANASTROZOLO, EXEMESTANE)***
- **RADIOTERAPIA**

TUMORE MAMMARIO

- CIRCA IL **30-70%** DELLE DONNE IN **ETA' RIPRODUTTIVA** CHE AFFRONTANO LE CURE PER UN TUMORE DELLA MAMMELLA VA INCONTRO A UNA **MENOPAUSA PRECOCE**
- DOVUTA ALL'EFFETTO TOSSICO DELLA CHEMIOTERAPIA SULLA FUNZIONE OVARICA CHE SPESSO E' PERMANENTE.
- ALTRE DONNE VANNO INCONTRO A UNA **CARENZA ESTROGENICA TEMPORANEA** PER I TRATTAMENTI ORMONALI E ANTI-ORMONALI RICEVUTI. IN PARTICOLARE, ALCUNI FARMACI INIBISCONO LA PRODUZIONE ESTROGENICA ATTRAVERSO IL BLOCCO DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-OVAIO TRAMITE UNA DESENSIBILIZZAZIONE DEI RECETTORI PER IL FATTORE DI RILASCIO LHRH (*LHRH ANALOGHI*).

MENOPAUSA PRECOCE

SINTOMI

- **INTENSITA' MAGGIORE** RISPETTO AD UNA MENOPAUSA SPONTANEA
- SINTOMI VASOMOTORI VAMPATE DI CALORE E SUDORAZIONI NOTTURNE
- ASTENIA
- SINTOMI NEUROLOGICI INSONNIA CAMBIAMENTI D'UMORE DEPRESSIONE, DIFFICOLTA' DI CONCENTRAZIONE, PERDITA DELLA MEMORIA
- **SINTOMI GENITALI** SECCHENZA VAGINALE DISPAREUNIA
- CALO DEL DESIDERIO
- OSTEOPOROSI
- FERTILITA'

EFFETTI COLLATERALI “PROPRI” DI CIASCUN FARMACO

- ***TAMOXIFENE*** SI ASSOCIA A UN AUMENTATO RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA E UN AUMENTATO RISCHIO DI ALTERAZIONI ENDOMETRIALI, CON POSSIBILE INSORGENZA DI POLIPI.
- ***INIBITORI DELLE AROMATASI*** SONO INVECE CORRELATI A UN AUMENTATO RISCHIO DI DOLORI ARTICOLARI ALLE PICCOLE ARTICOLAZIONI DI MANI E PIEDI, DISTURBI SESSUALI, DEPRESSIONE E OSTEOPOROSI.

EFFETTI COLLATERALI DELL'ORMONOTERAPIA NELLE PAZIENTI CON TUMORE DELLA MAMMELLA

- **PAZIENTI IN MENOPAUSA**
 - **SINTOMI GENITALI**
 - **SINTOMI URINARI**
- **DISFUNZIONI SESSUALI**

- **PAZIENTI IN PREMENOPAUSA**
 - **FERTILITA'**

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

- **ANALOGHI LH-RH** INDUCONO UNA MENOPAUSA FARMACOLOGICA TEMPORANEA INIBENDO COMPLETAMENTE L'ATTIVITA' OVARICA "**PROTEZIONE FARMACOLOGICA DELLE OVAIE**"
- **CRIOCONSERVAZIONE DEGLI OVOCITI** (STIMOLAZIONE-PRELIEVO DEGLI OVOCITI)
- **CRIOCONSERVAZIONE DI EMBRIONI** (FERTILIZZAZIONE IN VITRO DEGLI OVOCITI) TECNICA PIU' EFFICACE PER LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' LEGGE 40/04 "NORME IN MATERIA DI P
- **ROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA"**
- **CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO** E REIMPIANTO (OVOOCITI PRIMORDIALI + ATTIVITÀ STEROIDOGENETICA)
- **COUNSELLING RIPRODUTTIVO** (DONNE <38AA) ONCOLOGO E GINECOLOGO ESPERTO DI PMA

VULVO-VAGINITE ATROFICA

VVA

- **SECCHENZA VAGINALE**
- **DISPAREUNIA**
- **PRURITO**
- **BRUCIORE**
- **PERDITE VAGINALI**
- **IRRITAZIONE CUTE VULVARE**
 - **INSORGENZA BRUSCA O PEGGIORAMENTO**
 - **B.C.S.s 70% MENOPAUSA 50%**

VULVO-VAGINITE ATROFICA

VVA

- L'ATROFIA VAGINALE E' UNO DEI PIU' IMPORTANTI DETERMINANTI DELLA FUNZIONE SESSUALE E DELLA SALUTE UROGENITALE CON RISVOLTI SIGNIFICATIVI SULLA QUALITA' DELLA VITA
- ATROFIA VAGINALE-SECCHENZA → DISPAREUNIA-MODIFICAZIONI DELLE SENSAZIONI GENITALI, DELLA VASOCONGESTIONE E DELLA LUBRIFICAZIONE, → RIDOTTO DESIDERIO SESSUALE, SCARSA ECCITAZIONE, DEFICIT ORGASMICO E ALTERATA SODDISFAZIONE SESSUALE
- **SINTOMI URINARI** FREQUENZA, URGENZA, NICTURIA, DISURIA, INCONTINENZA ED INFEZIONI POST-COITALI, CISTITI RICORRENTI
- DISFUNZIONE SESSUALE MULTIFATTORIALE PERDITA DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA, DIFFERENTE PERCEZIONE DELLA PROPRIA IMMAGINE CORPOREA E DELL'AUTOSTIMA, RELAZIONE DI COPPIA

SINDROME GENITO-URINARIA DELLA MENOPAUSA **GSM**

- **GSM** NUOVA DEFINIZIONE CHE PRENDE IN CONSIDERAZIONE LA SINTOMATOLOGIA DELL'APPARATO GENITALE , DEL BASSO APPARATO URINARIO E SPRATTUTTO LA SALUTE DELLA VITA SESSUALE
- CONDIZIONE **CRONICA** CHE A DIFFERENZA DI ALTRI SINTOMI CARATTERISTICI DELLA MENOPAUSA (VAMPATE, INSONNIA..) TENDE A PROGREDIRE SE NON VIENE TRATTATA
- NE SOFFRONO OLTRE IL **50%** DELLE DONNE IN MENOPAUSA
- MIGLIORAMENTO NEL 80-90% CON UNA TERAPIA ESTROGENICA LOCALE

DISFUNZIONE SESSUALE

NELLE PAZIENTI CON TUMORE DELLA MAMMELLA

- **PRESENTE NEL 68-70% (KEDDE ET AL. 2013)**
- **NELLE GIOVANI 64% DURANTE IL TRATTAMENTO e 45% AL TERMINE DELLE CURE (KEDDE ET AL. 2013)**
- **CALO DEL DESIDERIO SCARSA EECITAZIONE**
- **DISFUNZIONI ORGASMICHE ALTERATA SODDISFAZIONE SESSUALE**
- **DOLORE GENITALE, DISPAREUNIA, SANGUINAMENTO POST-COITALE ALTERATA SENSIBILITA' GENITALE E MAMMARIA**
- **DISTRESS EMOZIONALE: SOLITUDINE, TRISTEZZA, DEPRESSIONE, NON ACCETTAZIONE DEL CAMBIAMENTO FISICO, ALTERATA CAPACITA' A RELAZIONARSI, PROBLEMI DI COPPIA**
- **TERAPIA SESSUALE E DI COPPIA**

SINDROME GENITO-URINARIA DELLA MENOPAUSA **GSM**

Sintomi

Dolore vulvare , bruciore o prurito
Secchezza vaginale
Perdite vaginali
Dispareunia, sanguinamento post-coitale
Disuria, frequenza urinaria, urgenza
Infezioni urinarie ricorrenti

Segni clinici (genitali esterni)

Diminuzione delle dimensioni delle grandi labbra
Perdita di cuscinetti adiposi vulvari
Retrazione del clitoride
Uretra prominente con eversione della mucosa

Segni clinici (vagina)

Restringimento dell'introito vaginale
Perdita di elasticità
Assottigliamento del rivestimento epiteliale
Perdita dell' epitelio squamoso maturo
Aspetto pallido o eritematoso
Petecchie, ulcerazioni
PH alcalino (5.5)

VAGINAL HEALTH INDEX

INDICE DELLA SALUTE VAGINALE (VHI)					
	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

Vaginal Health Index

Il punteggio totale può variare tra 5 e 25.

I punteggi bassi corrispondono a maggiore atrofia urogenitale. Se il punteggio è **<15, la vagina è considerata atrofica**

Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists

Nicoletta Biglia,¹ Valentina Elisabetta Bounous,¹ Marta D'Alonzo,¹ Laura Ottino,¹ Valentina Tuninetti,¹ Elisabetta Robba,¹ Tania Perrone²

Abstract

Oncologists are aware of the vulvovaginal atrophy (VVA) problem in breast cancer survivors (BCSs) but only half of them illustrate VVA as a possible consequence of treatment. Forty-one percent of the oncologists refer BCSs to gynaecologist to define VVA treatment, whereas 35.1% manages it alone. Nonhormonal treatments are preferred by most oncologists (71%). The main reason not to prescribe vaginal estrogen therapy in BCSs is the fear of increased cancer recurrence, the possible interference with tamoxifen, or aromatase inhibitors and the fear of medical litigation.

Background: Vulvovaginal atrophy (VVA) is a relevant problem for breast cancer survivors (BCSs), in particular for those who receive aromatase inhibitors (AIs). We conducted a survey, to assess the attitude of oncologists toward the diagnosis and treatment of VVA in BCSs. **Materials and Methods:** In 2015, 120 computer-assisted Web interviews were performed among breast oncologists. **Results:** According to oncologists' perceptions, 60% of postmenopausal BCSs and 39.4% of premenopausal BCSs will suffer from VVA. Despite that none of the physicians considered VVA as a transient event or a secondary problem in BCSs, only half of the oncologists (48%) directly illustrated VVA to the patients as a possible consequence. Forty-one percent of the oncologists refer BCSs to gynaecologist to define VVA treatment, whereas 35.1% manages it alone. Nonhormonal treatments are preferred by most oncologists (71%). The main reason not to prescribe vaginal estrogen therapy in BCSs is the fear of increased cancer recurrence, the possible interference with tamoxifen, or AIs and the fear of medical litigation. **Conclusion:** VVA is a relevant problem for BCSs. Great effort should be done to correctly inform health care providers about VVA problems and on the different possible available treatments.

ATTITUDE AND APPROACHES AMONG ONCOLOGIST

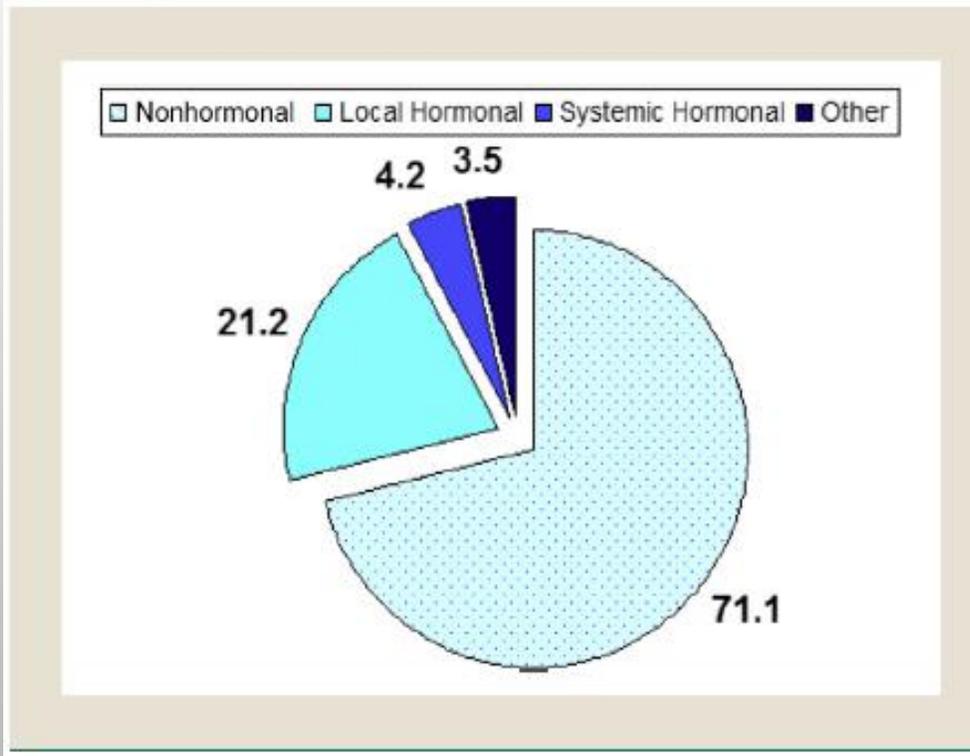
- **120 ONCOLOGI ITALIANI (63 UOMINI E 57 DONNE) SONO STATI INTERVISTATI RIGUARDO A:**
- **NUMERO DI PAZIENTI CON CA MAMMARIO DA LORO SEGUITE**
- **TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE PRESCRITTA SECONDO LO STATO MENOPAUSALE**
- **L'INFORMAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI E LA **CAPACITA'** DI **FAR DIAGNOSI DI GSM E DI TRATTARLA****

RISULTATI

- SOLO IL **48% (58/120)** DEGLI ONCOLOGI INFORMANO LE PAZIENTI SUGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA ADIUVANTE PUR CONSAPEVOLI CHE LA VVA E' UNA CONDIZIONE IRREVERSIBILE
- DURANTE LA **PRIMA VISITA DI FOLLOW-UP** IL PROBLEMA VIENE AFFRONTATO SOLO SE RICHIESTO DALLA PAZIENTE
- IL **56,9%** NE PARLA CON L'ONCOLOGO, IL **14%** CON L'INFERMIERA ED IL RESTANTE **31,1%** NON NE FA RICHIESTA

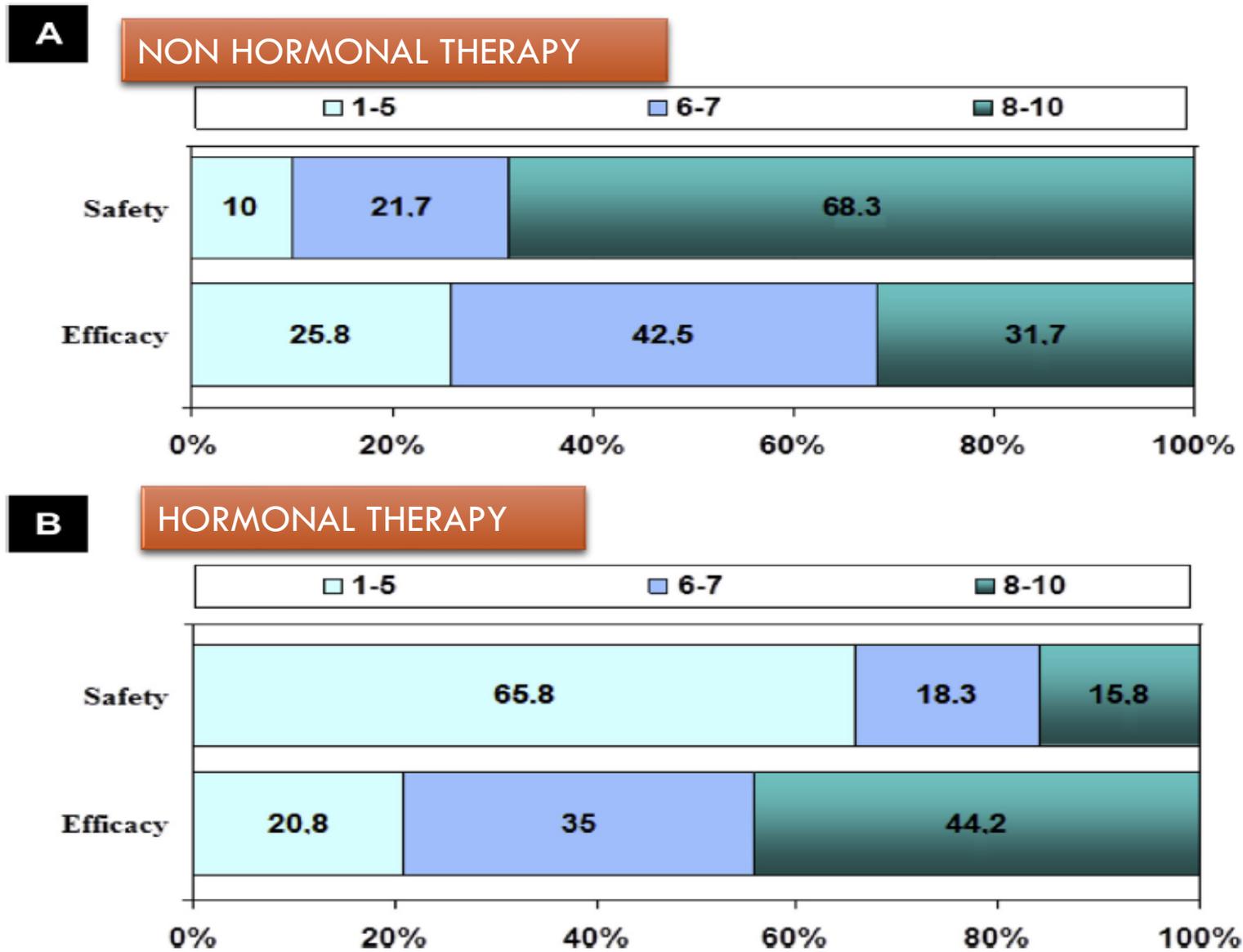
RISULTATI

Figure 1 Treatments Prescribed to Treat Vulvovaginal Atrophy. Nonhormonal, Local, or Systemic Hormonal Drugs, and Other (Mainly Alternative Medicine Products)



- **41% (49/120) INVIA LE PAZIENTI DAL GINECOLOGO**
- **35% (42/120) PRESCRIVE DIRETTAMENTE UN TRATTAMENTO LOCALE**
 - **71,1% TRATTAMENTI NON ORMONALI (CREME IDRATANTI E LUBRIFICANTI) T. SICURO NEL 90% EFFICACE NEL 30%**
 - **21% C. ESTROGENI* T. SICURO NEL 15% EFFICACE NEL 79,2%**
 - **4% HRT**
 - *** SOLO IN CASO DI SINTOMI SEVERI DI DISPAREUNIA CHE INTERFERISCONO CON LA VITA SESSUALE, IN CASO DI INFEZIONI VAGINALI E/O URINARIE RICORRENTI E SOLO DIETRO RICHIESTA DELLE PAZIENTI**

Figure 2 Oncologist's Perspective of Safety and Efficacy for (A) Nonhormonal and (B) Hormonal Therapy to Treat Vulvovaginal Atrophy in Breast Cancer Patients, According to a Visual Analogue Scale (Numbers Indicate 1 for Minimum and 10 for Maximum)



RISULTATI

- **AVAILABLE GUIDELINES CONSIDER HRT CONTRAINDICATED IN BCS (I.M.S. 2013 N.A.M.S. 2012) AFTER THE RESULTS OF THE HABITS AND STOCKHOLM TRIALS**
- **IN ADDITION, A TRIAL ON TIBOLONE, A COMPOUND ALTERNATIVE TO CONVENTIONAL HRT, WHICH SHOWS ESTROGENIC, PROGESTOGEN, AND ANDROGENIC PROPERTIES, WAS PREMATURELY STOPPED BECAUSE OF A SIGNIFICANT INCREASE OF RECURRENCES IN THE GROUP OF BCSs TREATED WITH TIBOLONE COMPARED WITH THE PLACEBO GROUP.**

TERAPIE PRESCRITTE

- **TERAPIA ESTROGENICA VAGINALE PREPARAZIONI**
 - ALTE DOSI 70% (80/120)
 - BASSE DOSI 52% (63/120)

- **VAGINAL LASER 1,7% (2/120)**

NECESSITA' DI UNA PRESCRIZIONE

- DATI DELLA LETTERATURA RIPORTANO UN 20% DI ABBANDONO DELLA TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE A **CAUSA DEI SINTOMI DELLA MENOPAUSA** FRA LE GIOVANI DONNE.
- STESSA PERCENTUALE **20%** DI ABBANDONO RIFERITA DAGLI ONCOLOGI INTERVISTATI MA COMPLESSIVAMENTE FRA TUTTE LE PAZIENTI SIA IN PRE- CHE IN POST-MENOPAUSA.

RISULTATI

- SE IL **GINECOLOGO** PRESCRIVE UNA TERAPIA LOCALE CON ESTROGENI
- **21,5%** DEGLI ONCOLOGI CONFERMANO LA PRESCRIZIONE
- **20%** SOLO PER BREVI PERIODI
- **18,9%** SOLO SE IL TUMORE NON E' ORMONO-DIPENDENTE
- **IL 20.4% NON SONO AFFATTO D'ACCORDO (RISCHIO DI RECIDIVA, INTERFERENZA CON TMX E AI, M. MEDICO-LEGALI)**

TERAPIA FARMACOLOGICA

- CREME LUBRIFICANTI E IDRATANTI
- TERAPIA SISTEMICA IDRATANTE
- TERAPIA LOCALE ESTROGENICA
- SERM OSPEMIFENE
- TRH SISTEMICA

LUBRIFICANTI E TRATTAMENTI NON ORMONALI

- **COMBINAZIONE DI AGENTI PROTETTIVI E RESTITUTIVI SOLUBILI IN UNA BASE ACQUOSA E DI SOSTANZE NON ORMONALI CHE HANNO UN'AZIONE DI MATURAZIONE SULL'EPITELIO UROGENITALE (ACIDO IALURONICO LATTOBACILLI, VITAMINE A, E, D, C, B3,B5,CALENDULA,ALOE, OLIO DI MANDORLA,COLLAGENE, CAMOMILLA,HAMAMELIS, COLOSTRO,LATTOFERRINA ...) VARIAMENTE ASSEMBLATI**
- **LUBRIFICANTI PRESIDIO NON FISILOGICO CHE FORNISCE UN SOLLIEVO SOLO TEMPORANEO DAI SINTOMI CUI SPESSO SEGUE UNO STATO DI IRRITAZIONE**
- **IDRATANTI POLIMERI COMPLESSI IDROFILI ED INSOLUBILI ADERISCONO ALLA MUCINA E ALLE CC EPITELIALI TRATTENENDO ACQUA. VENGONO ELIMINATI DAL TURNOVER CELLULARE DELL'EPITELIO. PROPRIETA' TAMPONE CHE COMPORTANO UNA RIDUZIONE DEL PH VAGINALE.**
- **DIVERSE FORMULAZIONI GEL, CREME, OVULI**
- **EFFETTI TRANSITORI "SCARSA COMPLIANCE"**
- **POCHI STUDI RANDOMIZZATI E CONTROLLATI CHE NE PROVANO L'EFFICACIA VS ESTROGENI LOCALI**
- **TERAPIA PREVALENTEMENTE SINTOMATICA**

PREPARAZIONI FITOESTROGENICHE

- PREPARAZIONI FITOESTROGENICHE COME GLI ISOFLAVONI DELLA SOIA E DEL TRIFOGLIO ROSSO HANNO MOSTRATO UN **EFFETTO BENEFICO** SULL'APPARATO URO-GENITALE
- ESERCITANO EFFETTI DI TIPO ESTROGENICO (AUMENTANO L'INDICE DI MATURAZIONE VAGINALE SENZA ESERCITARE EFFETTI SULL'ENDOMETRIO)
- NON SONO DISPONIBILI DATI DI SICUREZZA PER CUI DEVONO ESSERE PRESCRITTI CON **CAUTELA** NELLE DONNE CON TUMORI ORMONO-SENSIBILI

TERAPIA IDRATANTE **SISTEMICA**

TRA GLI IDRATANTI PIÙ POTENTI SI RICORDA

L'ACIDO IALURONICO

* HA CAPACITÀ DI TRATTENERE LE MOLECOLE D'ACQUA IN QUANTITÀ MOLTO ELEVATA FORMANDO PERCIÒ CON ESSE UN FILM IDRATANTE, VISCOELASTICO, NON UNTUOSO E PERMEABILE ALL'ACQUA.

Prata JE, Barth TA, Bencherif SA, Washburn NR.

[Complex Fluids Based on Methacrylated Hyaluronic Acid.](#)

Biomacromolecules. 2010

RECENTI TECNOLOGIE HANNO MESSO A DISPOSIZIONE
ACIDO IALURONICO CON
UN PESO MOLECOLARE PIÙ BASSO

- * CHE GARANTISCE UNA PIÙ ALTA BIODISPONIBILITÀ PER OS**
- * L' ACIDO IALURONICO A BASSO PM SOMMINISTRATO PER OS, ESERCITA UNA AZIONE SULLA MUCOSA VAGINALE, CONTRASTANDO I PROCESSI INFIAMMATORI E MIGLIORANDO LA STRUTTURA DELL'EPITELIO VAGINALE.**

Lord MS, Pasqui D, Barbucci R, Milthorpe BK.

[Protein adsorption on derivatives of hyaluronic acid and subsequent cellular response.](#)

J Biomed Mater Res A. 2009 Dec

TERAPIA LOCALE ESTROGENICA

- LA TERAPIA LOCALE EVITA LA MAGGIOR PARTE DEGLI EVENTI AVVERSI SISTEMICI ED E' PROBABILMENTE **PIU' EFFICACE** PER CURARE L'ATROFIA VAGINALE
- L'ESTRIOLO HA UNA BASSA POTENZA D'AZIONE E IN DOSI MINIME FORNISCE UN SUFFICIENTE APPORTO A LIVELLO VAGINALE CON EFFETTI SISTEMICI LIMITATI.
- COMPRESSE, OVULI, CREME E ANELLI VAGINALI
- EFFICACIA SUPERIORE RISPETTO A GEL NON ORMONALI
- **MASSIMA CAUTELA** NELLE PAZIENTI CON TUMORI ORMONOSENSIBILI. LA TERAPIA LOCALE CON ESTROGENI PUO' ESSERE UTILIZZATA ALLA DOSE EFFICACE PIU' BASSA (DUE VOLTE A SETTIMANA) DOPO UNA APPROFONDATA DISCUSSIONE CON LA PAZIENTE E SOLO SE LE TERAPIE NON ORMONALI SONO STATE INEFFICACI
- NON CI SONO STUDI RICONOSCIUTI VALIDI NELLA PRATICA CLINICA

TERAPIA LOCALE ESTROGENICA

- **THE 2017 HORMONE THERAPY POSITION STATEMENT OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY NAMS**
- **.....,.....” LOW-DOSE VAGINAL E.T. REMAINS AN EFFECTIVE TREATMENT OPTION FOR GSM, WITH MINIMAL SYSTEMIC ABSORPTION, AND TREATMENT MAY BE CONSIDERED AFTER AN INITIAL TRIAL OF NON-HORMONE THERAPIES AND IN CONSULTATION WITH AN ONCOLOGIST “**

MODULATORI SELETTIVI DEI RECETTORI ESTROGENICI

SERM

	Vagina	Endometrium	Breast	Bone	Venous thromboembolism	Main indication
Ospemifene	+++	=	--	++	=	Vaginal Atrophy
Tamoxifen	=	++	---	++	++	Breast cancer Prevention
Raloxifene	=	=	--	+++	+	Osteoporosis
Bazedoxifene	=	=/-	--	++	+	Menopause (+ Conjugated Equine Estrogens)

+: agonistic/stimulatory effect; -: antagonistic/inhibitory effect; =: neutral.

OSPEMIFENE

- **TERAPIA ORALE CHE NON CONTIENE ORMONI APPROVATA SIA NEGLI USA CHE IN EUROPA**
- **TRIAL SU OLTRE 2000 PAZIENTI NE HANNO DECRETATO L'EFFICACIA E LA SICUREZZA A LUNGO TERMINE**
- **VIENE RIPRISTINATO UN AMBIENTE VAGINALE SANO, NORMALIZZANDO IL PH, RIGENARANDO L'EPITELIO VAGINALE E AUMENTANDO LA LUBRIFICAZIONE NATURALE DELLA VAGINA**
- **ALLEVIA QUINDI I PIU' FREQUENTI SINTOMI QUALI LA SECCHENZA VAGINALE E LA DISPAREUNIA**
- **PUO' ESSERE UTILIZZATO NELLE DONNE CHE HANNO COMPLETATO IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO**

Ospemifene

- **Epitelio vaginale**
Effetti Agonisti/estrogenici

- **Oso**
Effetti Agonisti/estrogenici
osservati negli studi pre-clinici/clinici



- **Mammella**
Effetti Antagonisti/anti-estrogenici
osservati negli studi pre-clinici

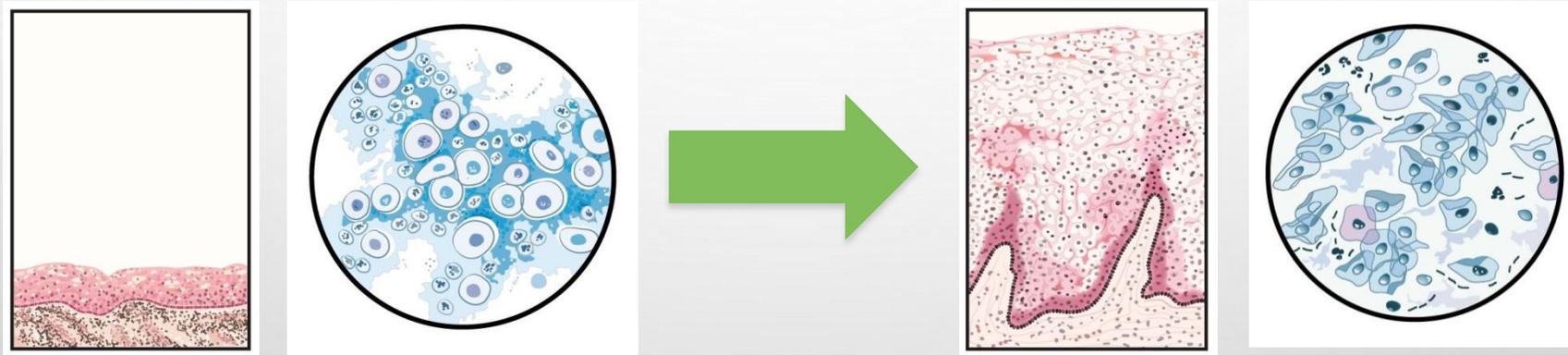
- **Cardiovascolare**
Effetti neutrali

- **Endometrio uterino**
Effetti neutrali

1. Berga SL. *Reprod Sci* 2013; 20: 1130-1136.
2. Senshio Summary of Product Characteristics.
3. Kangas L & Unkila M. *Steroids* 2013; 78: 1273-1280.

OSPEMIFENE HA UN EFFETTO AGONISTA A LIVELLO VAGINALE

- OSPEMIFENE HA UN EFFETTO ESTROGENICO (AGONISTA) **SULL'EPITELIO VAGINALE**



**Modificazione di spessore
dell'epitelio vaginale**



Sicurezza endometriale

**NON È STATA OSSERVATA ALCUNA
DIFFERENZA SIGNIFICATIVA
NELL'INCIDENZA DI DONNE CON
SANGUINAMENTO VAGINALE
TRA OSPEMIFENE E IL PLACEBO**

Incidenza del sanguinamento vaginale				
	Tutti i partecipanti			
	n di N (%)	Tasso d'incidenza (IC 95%)	Hazard ratio	p
Placebo	5 di 924 (0.5)	1.9 (0.6-4.4)		
Ospemifene 60 mg	11 di 1242 (0.9)	2.0 (1.0-3.6)	1.07	0.4

Il tasso di incidenza per 100 pazienti-anno è stato basato sull'intera durata della terapia randomizzata.
Adattato da Constantine, 2015.

TASSO DI INCIDENZA DI UNO SPESSORE ENDOMETRIALE \geq 5 MM

Tasso di incidenza di uno spessore endometriale \geq 5 mm alla visita finale

	Solo utero intatto	
	n (%)	Tasso d'incidenza (IC 95%)
Placebo	12/458 (2.62%)	7.14 (3.69, 12.47)
Ospemifene 60 mg	51/771 (6.6%)	11.28 (8.40, 14.83)
Valore p		0.2

Il tasso di incidenza per 100 anni-paziente è stato basato sull'intera durata della terapia randomizzata.

Nessuna differenza statisticamente significativa
tra ospemifene e il placebo.

Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program

Ginger D. Constantine, MD,¹ Steven R. Goldstein, MD,² and David F. Archer, MD³

FDA guidance for VVA trials recommends that clinical trials demonstrate an endometrial hyperplasia rate of 1% or less, with an upper bound less than 4% of the one-sided 95% CI for that rate. With a single case of simple hyperplasia without atypia (0.3%) reported at 12 months, our results are well within the FDA criterion for endometrial safety.



Sicurezza a livello mammario

OSPEMIFENE: SICUREZZA TESSUTO MAMMARIO

ATTIVITÀ ANTI-ESTROGENICA SIMILE AL TAMOXIFENE - DATI PRECLINICI

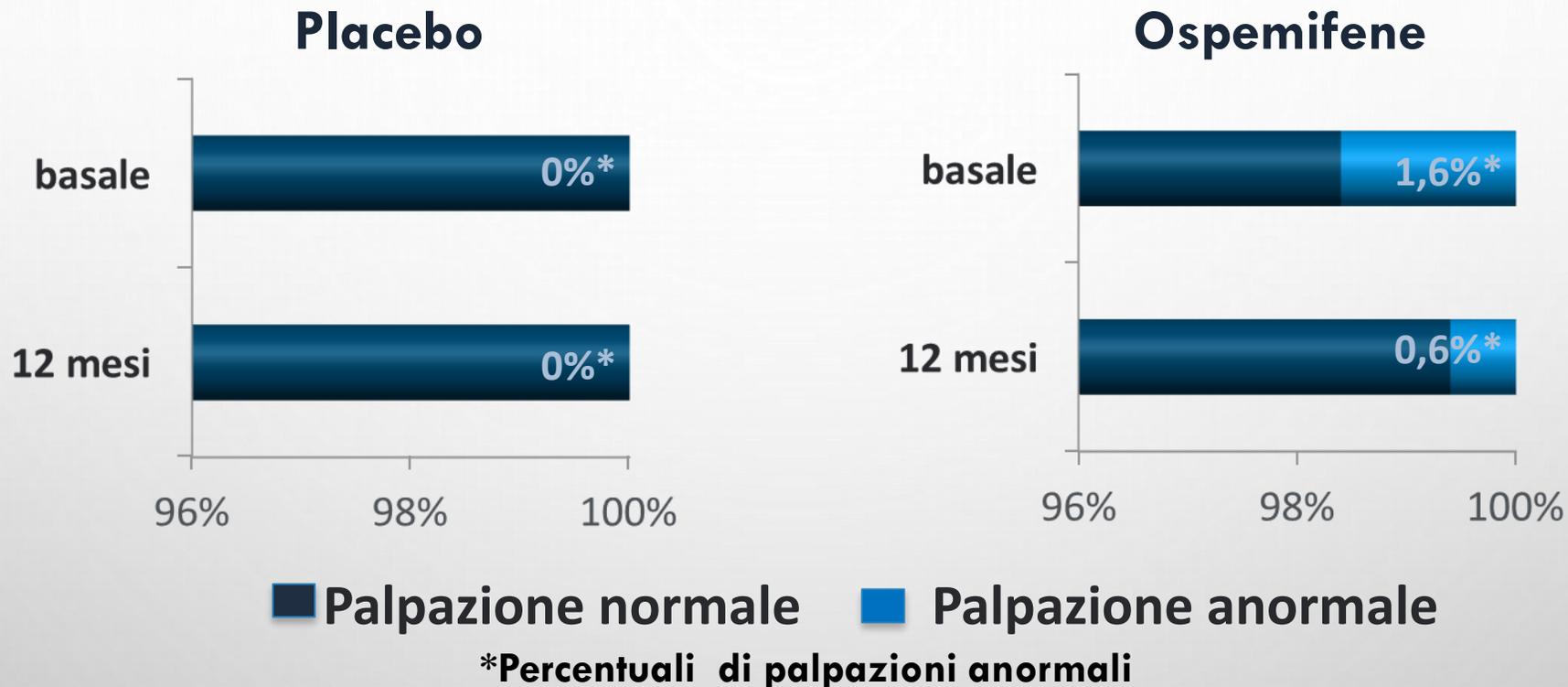
Table 2. Overview of Preclinical Data for Ospemifene in the Breast.

Study	Experimental Model	Key Results
Qu et al ¹⁴	MCF-7 ER α ⁺ breast cancer cells grown in vivo in nude mice	Ospemifene suppressed expression of pS2, an estrogen marker
Taras et al ⁹	MCF-7 ER α ⁺ breast cancer cells grown in vivo in nude mice	Ospemifene inhibited the growth of ER-dependent MCF-7 cells; no effect on ER-independent MDA-MB-231 cells
Qu et al ¹⁴	DMBA-induced mammary carcinoma in intact and ovariectomized rats	Ospemifene inhibited tumor growth in a dose-dependent manner (by 12%, 59%, and 79%-88% in the 1-, 10-, and 50-mg/kg groups, respectively)
Wurz et al ¹⁰	DMBA-induced mammary carcinoma in Sencar mice	Ospemifene significantly reduced DMBA-induced mammary carcinomas, similar to tamoxifen
Namba et al ⁸	DCIS mouse model	Growth of transplanted cells and incidence of tumors were significantly reduced in mice treated with either ospemifene or tamoxifen compared with untreated mice
Burich et al ³³	MTag.Tg mouse breast cancer model	Ospemifene delayed the development of breast tumors, and average tumor volumes were smaller

Abbreviations: DMBA, dimethylbenzanthracene; DCIS, ductal carcinoma in situ; ER, estrogen receptor.

SICUREZZA TESSUTO MAMMARIO: PALPAZIONE DATI CLINICI

Goldstein et al. Climacteric 2014;17:173-182



Nessuna differenza significativa alla palpazione tra ospemifene ed il placebo dopo un anno di trattamento

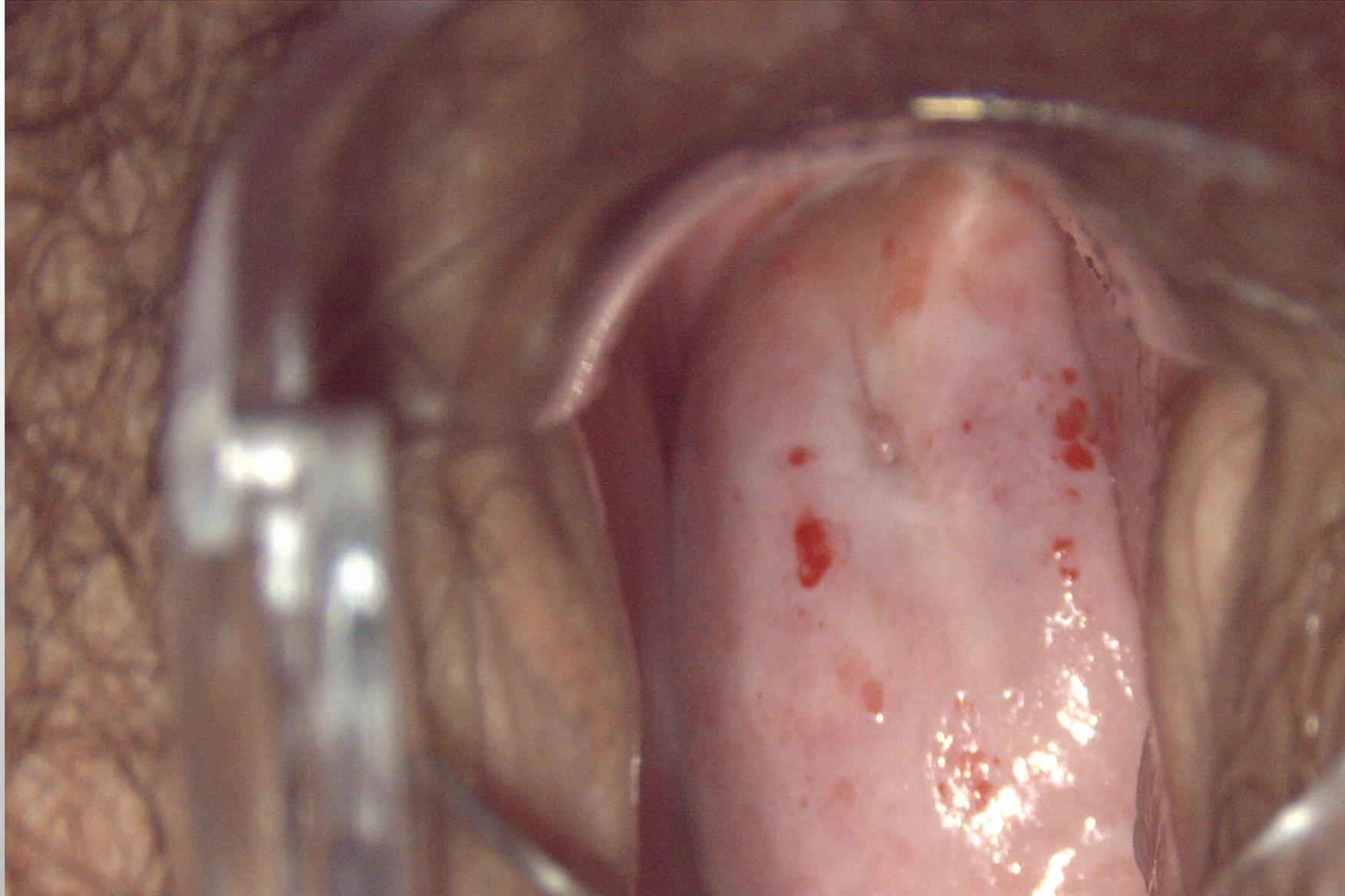
AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

CARCINOMA MAMMARIO

- *OSPEMIFENE DEVE ESSERE USATO PER IL TRATTAMENTO DELLA AVV SOLO DOPO CHE SIA STATO COMPLETATO IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO, INCLUSA LA TERAPIA ADIUVANTE*

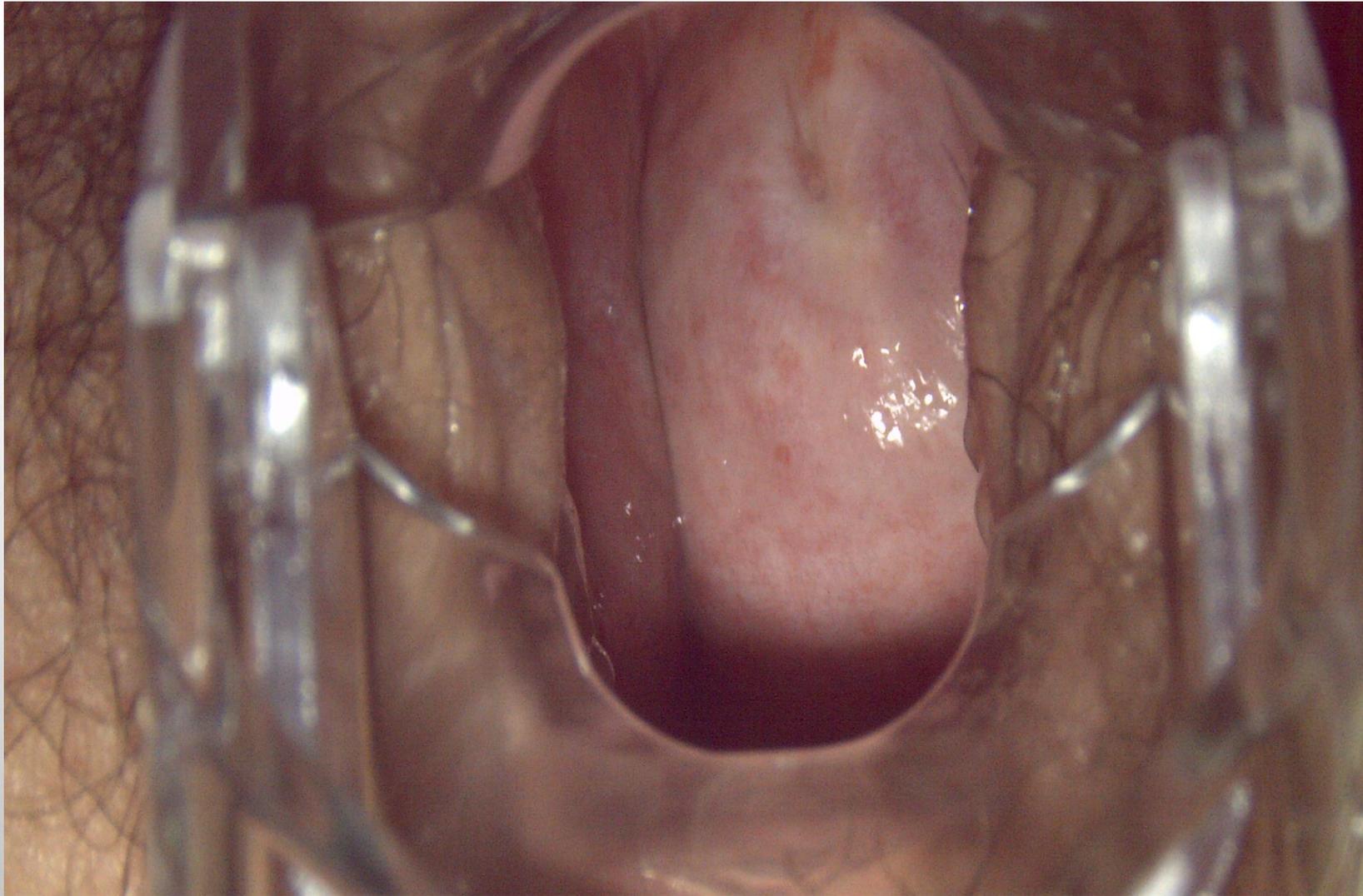
Nessuna controindicazione dopo che sia stato completato il trattamento del carcinoma mammario

K MAMMELLA (CHIR / RX TERAPIA / TAMOXIFENE)



K MAMMELLA (CHIR / RX TERAPIA / TAMOXIFENE)

MIGLIORAMENTO DEL QUADRO CLINICO



**TRATTATA con Ospemifene 1cpr. al dì
6 mesi dopo la sospensione del TAMOXIFENE
Dopo 2 mesi RIPRESA DELL' ATTIVITA' SESSUALE**

TERAPIA FISICA

- **IL LASER FRAZIONATO VAGINALE ERBIUM**
- IL LASER-ERBIUM **AGISCE A LIVELLO PIÙ SUPERFICIALE** E PRODUCE **UN EFFETTO TERMICO** SULLA PARETE VAGINALE E VULVARE. IL CALORE IN PRIMIS RIASSEMBLA FINO AL 30% DELLE FIBRE ELASTICHE PIÙ CORTE SUPERFICIALI E POI INIZIA LA SINTESI DI NUOVE FIBRE DI COLLAGENE CHE SI PROTRAE FINO A 6 MESI. **I BENEFICI MEDIAMENTE SONO DI POCO INFERIORI ALL'ANNO.**
- **IL LASER FRAZIONATO VAGINALE CO2**
- IL LASER CO2 FRAZIONATO (MONNALISA TOUCH™) HA DEI PARAMETRI MODULABILI ED È IN GRADO DI **STIMOLARE IL TESSUTO VAGINALE E VULVARE FINO A 5 LIVELLI DI PROFONDITÀ** A SECONDA DELLE ESIGENZE SOGGETTIVE DELLA DONNA. QUESTO MECCANISMO DI AZIONE, DI TIPO **MICROABLATIVO, STIMOLA LA SINTESI EX-NOVO DI COLLAGENE** E MATRICE CELLULARE ANCHE NEGLI STRATI PIÙ PROFONDI CON UNA BUONA AZIONE SUL RIPRISTINO DELL'ELASTICITÀ OLTRE CHE SULLO SPESSORE DELL'EPITELIO VULVO-VAGINALE CON **BENEFICI CHE POSSONO DURARE ANCHE FINO AD UN ANNO O PIÙ** DALLA FINE DEL TRATTAMENTO.

ERBIUM LASER ER:LAG

- L'ENERGIA VIENE SOMMINISTRATA ATTRAVERSO UN TRENO DI MICRO-IMPULSI DI LUCE LASER CON UNA FREQUENZA CHE CONSENTE UN **RISCALDAMENTO OMOGENEO** DI TUTTO IL TESSUTO DELLA MUCOSA VAGINALE E CON UNA LUNGHEZZA D'ONDA CHE VIENE INTERAMENTE ASSORBITA DALLA MUCOSA STESSA EVITANDO QUALSIASI DANNO AI TESSUTI E ALLE STRUTTURE COLLOCATE PIU' IN PROFONDITA'
- TRATTAMENTO AMBULATORIALE **MORBIDO** NON INVASIVO SICURO E INDOLORE.

MONNA LISA TOUCH TM

- **LASER CO2: FONTE DI LUCE CHE LIBERA ENERGIA SULLE PARETI VAGINALI ATTRAVERSO SONDE APPOSITAMENTE PROGETTATE**
- **QUESTA ENERGIA SI TRASFORMA IN UN'AZIONE MICROABLATIVA (EFFETTO NEEDLING) E IN ENERGIA TERMICA (SHOCK TERMICO) IN GRADO DI STIMOLARE, ATTRAVERSO DIVERSI FATTORI DI CRESCITA, I FIBROBLASTI E LA BIOSINTESI DI COLLAGENE E COMPONENTI DELLA MATRICE EXTRACELLULARE E DI ATTIVARE UNA NEOANGIOGENESI CON SPECIFICI EFFETTI SULL'EPITELIO VAGINALE.**
- **LA VAGINA TORNA INDIETRO NEL TEMPO RIGENERANDO COMPONENTI EXTRAMATRICIALI E FLUIDI, SPESSORE DEL TESSUTO CONNETTIVO E DELL'EPITELIO, RECUPERANDO TROFISMO, TONICITÀ, ELASTICITÀ E COMPATTEZZA.**
- **VIENE RISTABILITO IL REGOLARE RICAMBIO DELLE CELLULE EPITELIALI E SONO RIPRISTINATE LE NATURALI CONDIZIONI PER IL NUTRIMENTO DEI LACTOBACILLI; IL PH TORNA A LIVELLI PIÙ BASSI RIATTIVANDO LA BARRIERA ACIDA DI PROTEZIONE CONTRO I PATOGENI.**
- **MEDICINA RIGENERATIVA: LA VAGINA RITROVA LA FISIOLÓGICA FUNZIONALITÀ CHE AVEVA PERSO NEGLI ANNI.**

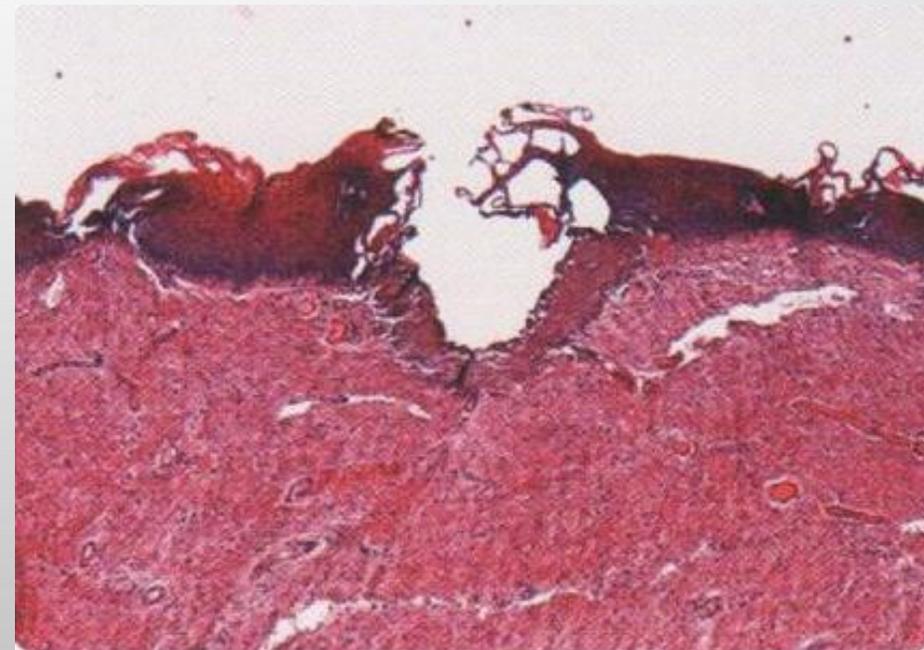
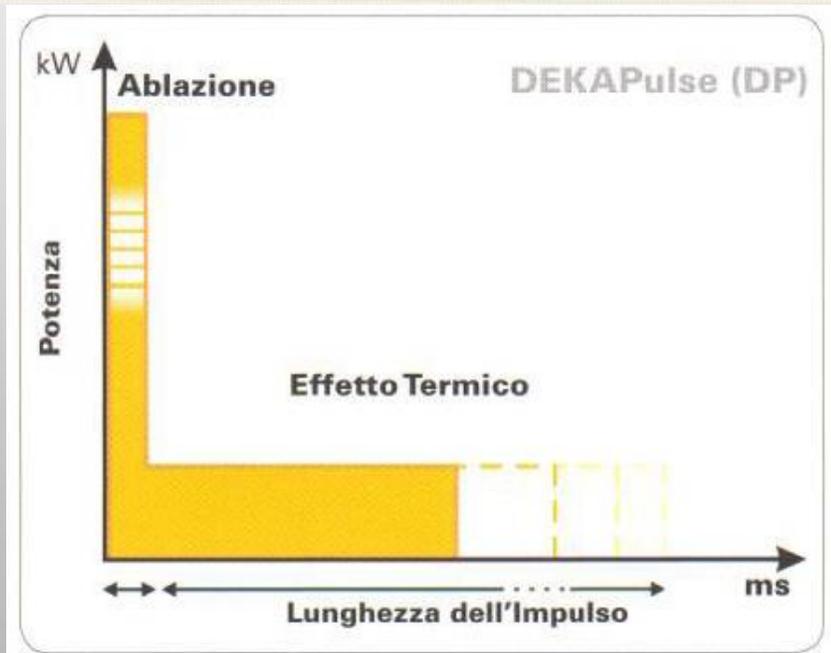
DEKA ha sviluppato il sistema **SmartXide Touch**, in grado di fornire energia con una forma d'impulso dedicata chiamata **D-Pulse** o **DEKA-Pulse**, derivata dall'esperienza in campo dermatologico, ma tenendo in considerazione le peculiarità della mucosa vaginale.

Il **D-Pulse** è composto da:

- una prima parte con una potenza di picco alta e costante, ideale per garantire una rapida e indolore rimozione superficiale della componente epiteliale della mucosa atrofica caratterizzata da una scarsa idratazione;
- una seconda parte variabile, con una potenza di picco minore e tempi di emissione maggiori, che permette all'energia laser di penetrare nella mucosa e stimolarla efficacemente in profondità.

**Special pulse
designed
for the peculiar
features
of the vaginal
mucosa:
D pulse**

**D-PULSE: THE PERFECT PULSE FOR V²LR. UNIQUE, SAFE,
MINIMALLY INVASIVE, PAINLESS AND EFFECTIVE**



MONNA LISA TOUCH TM

- **TRATTAMENTO AMBULATORIALE**
- **3 SEDUTE DI 15 MINUTI CIRCA A DISTANZA DI 30 GIORNI**
- **NON NECESSITA DI ALCUN TIPO DI ANESTESIA**
- **CONTROINDICAZIONI: INFEZIONI CERVICO-VAGINALI IN ATTO, PREGRESSO HERPES VAGINALIS, PRESENZA DI PROLASSI >DI SECONDO GRADO E DI MESH IN VAGINA, PATOLOGIA TUMORALE GENITALE, MALATTIE AUTOIMMUNITARIE, MALATTIE EMATOLOGICHE**
- **PROTOCOLLI (PAP TEST, COLPOSCOPIA, TAMPONI CERVICO-VAGINALI, ECO TV, MAMMOGRAFIA ETC.)**
- **QUESTIONARI (VHI (VAGINAL HEALTH INDEX) VAS FSFI)**
- **CONSENSO INFORMATO**
- **EFFETTI COLLATERALI RARI BRUCIORE**

MECCANISMO D'AZIONE

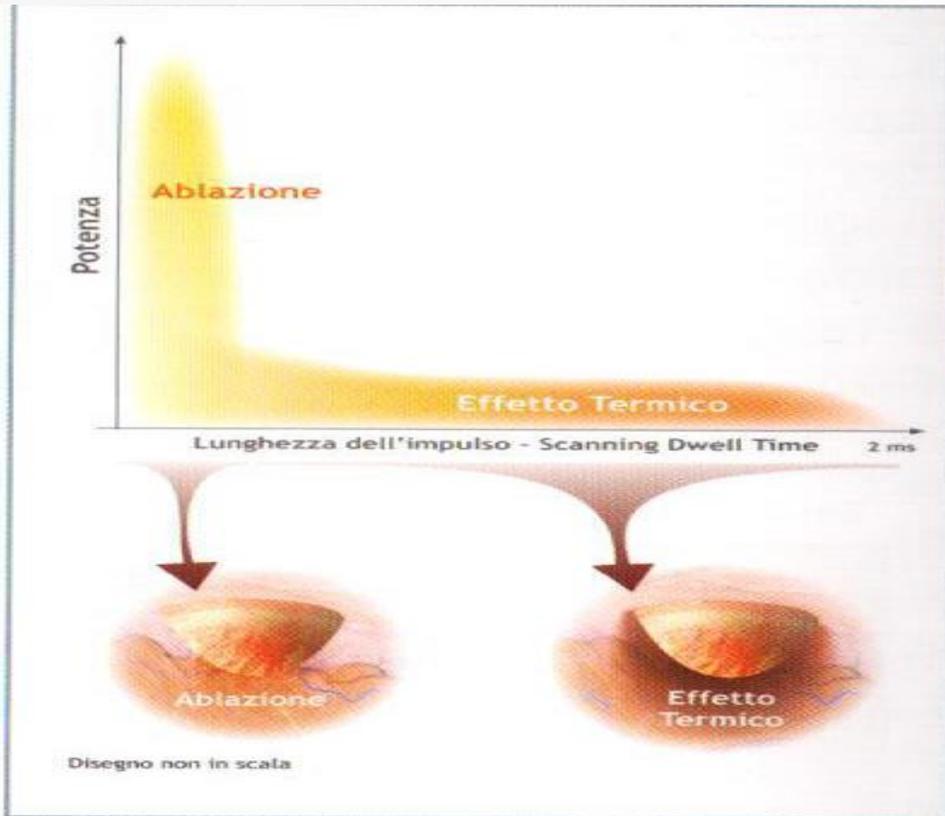


Fig. 3.4 - *SmartPulse*: ablazione e denaturazione termica, due effetti in un unico impulso.

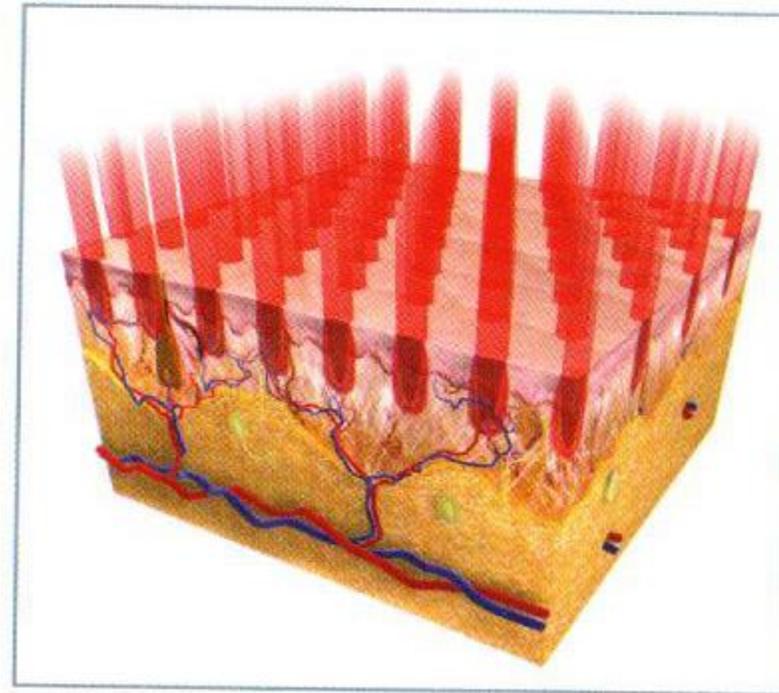


Fig. 3.2 - Denaturazione termica della cute prodotta da un laser non ablativo frazionato (Fotoringiovanimento frazionato non ablativo).

Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study

Stefano Salvatore, MD,¹ Umberto Leone Roberti Maggiore, MD,¹ Stavros Athanasiou, MD,²
Massimo Origoni, MD,¹ Massimo Candiani, MD,¹ Alberto Calligaro, MD,³ and Nicola Zerbinati, MD⁴

FIG. 2. (A) Fibroblasts surrounded by the extracellular matrix: compact bundles of collagen fibers are well distinguishable from the ground matrix (light microscopy, toluidine blue staining). (B) High-magnification electron microscopy of collagen microfibrils with characteristic banding, in close relationship with very thin filaments representing molecular components in the course of aggregation to form mature microfibrils (fibrillogenesis). (C) Part of a fibroblast under an electron microscope. The cytoplasm is filled with profiles of the rough endoplasmic reticulum, constituted by flattened cisternae transversally sectioned with a lot of ribosomes attached to membranes, and dilated vesicles continuous with membranes of the rough endoplasmic reticulum. Both these structures are filled with a finely filamentous material representing molecular precursors of collagen fibers. N, nucleus. *Dilated vesicles.

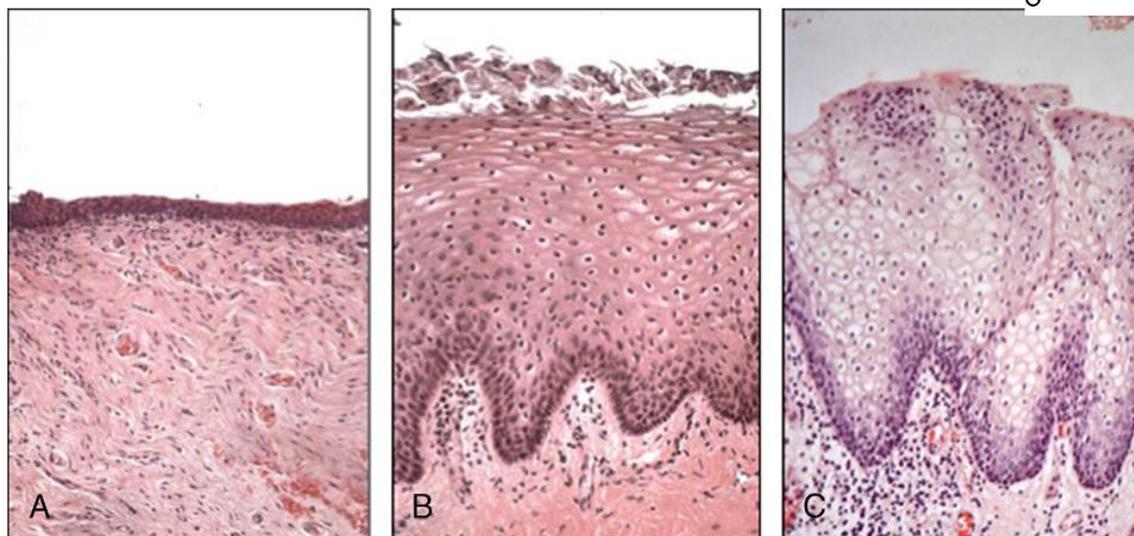
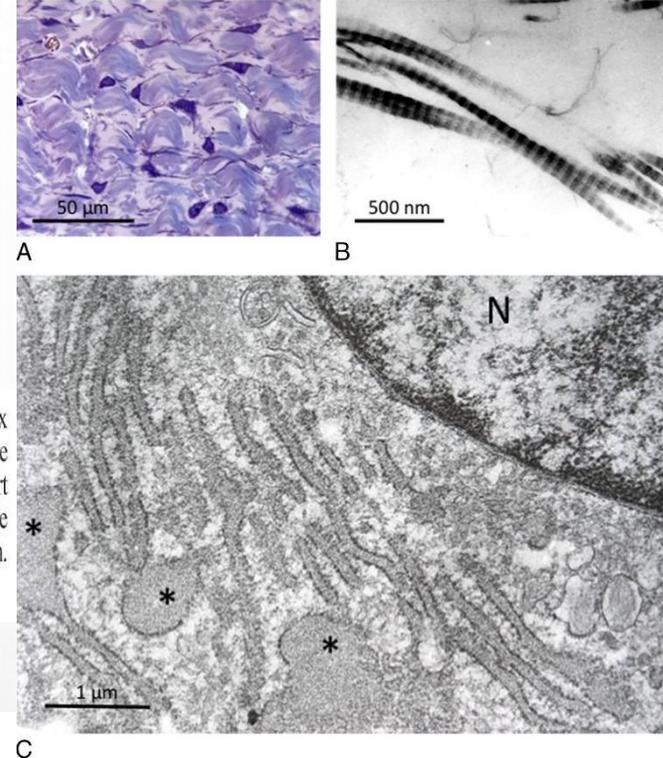


FIG. 3. Morphological findings from clinical practice. (A) Atrophic vaginal mucosa before fractional CO₂ laser treatment. (B) Vaginal mucosa of the same person 2 months after treatment. Note the lamina propria newly formed connective tissue with vessel-rich papillae, the thick stratified squamous epithelium, and normally shedding superficial cells. (C) Normal vaginal mucosa of a fertile-age woman (reported for comparison).

Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment

Nicola Zerbinati · Maurizio Serati · Massimo Origoni · Massimo Candiani · Tommaso Iannitti · Stefano Salvatore · Francesco Marotta · Alberto Calligaro

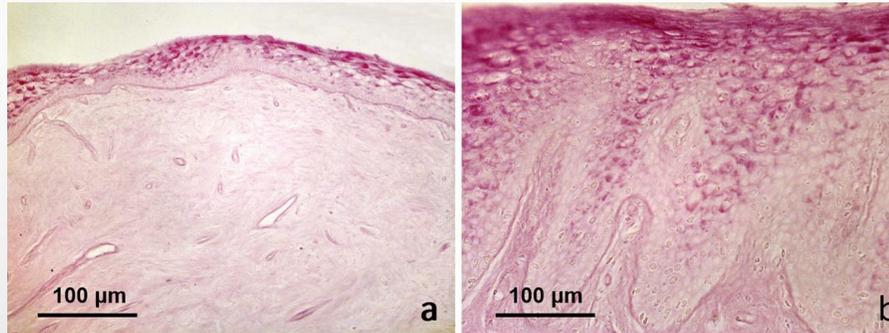
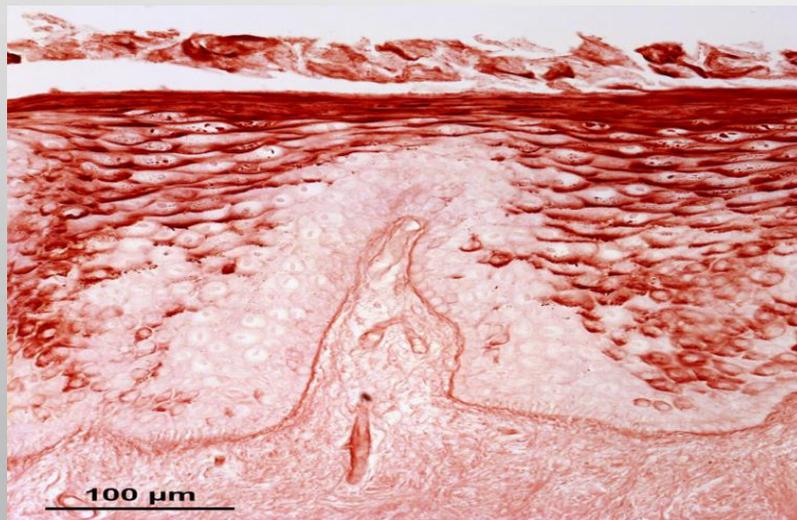


Fig. 2 Histochemical PAS reaction for glycogen identification (red) in the vaginal epithelium before treatment (a) and 2 months after treatment (b). a Atrophic mucosa: glycogen is present in a few superficial cells of the thin epithelium; b remark on high content of glycogen in the epithelial intermediate and superficial layers. Deep papillae of connective tissue indenting the epithelium are also clearly observable



IN THIS STUDY, CARRIED OUT ON BIOPTIC VAGINAL MUCOSA SAMPLES FROM POSTMENOPAUSAL, NONESTROGENIZED WOMEN, WE PRESENT MICROSCOPIC AND ULTRASTRUCTURAL MODIFICATIONS OF VAGINAL MUCOSA FOLLOWING FRACTIONAL CARBON DIOXIDE (CO₂) LASER TREATMENT.

WE OBSERVED THE RESTORATION OF THE VAGINAL THICK SQUAMOUS STRATIFIED EPITHELIUM **WITH A SIGNIFICANT STORAGE OF GLYCOGEN IN THE EPITHELIAL CELLS AND A HIGH DEGREE OF GLYCOGEN-RICH SHEDDING CELLS AT THE EPITHELIAL SURFACE.** MOREOVER, IN THE CONNECTIVE TISSUE CONSTITUTING THE **LAMINA PROPRIA, ACTIVE FIBROBLASTS SYNTHESIZED NEW COMPONENTS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX INCLUDING COLLAGEN AND GROUND SUBSTANCE (EXTRAFIBRILLAR MATRIX) MOLECULES.** DIFFERENTLY FROM ATROPHIC MUCOSA, **NEWLY-FORMED PAPILLAE OF CONNECTIVE TISSUE INDENTED IN THE EPITHELIUM AND TYPICAL BLOOD CAPILLARIES**

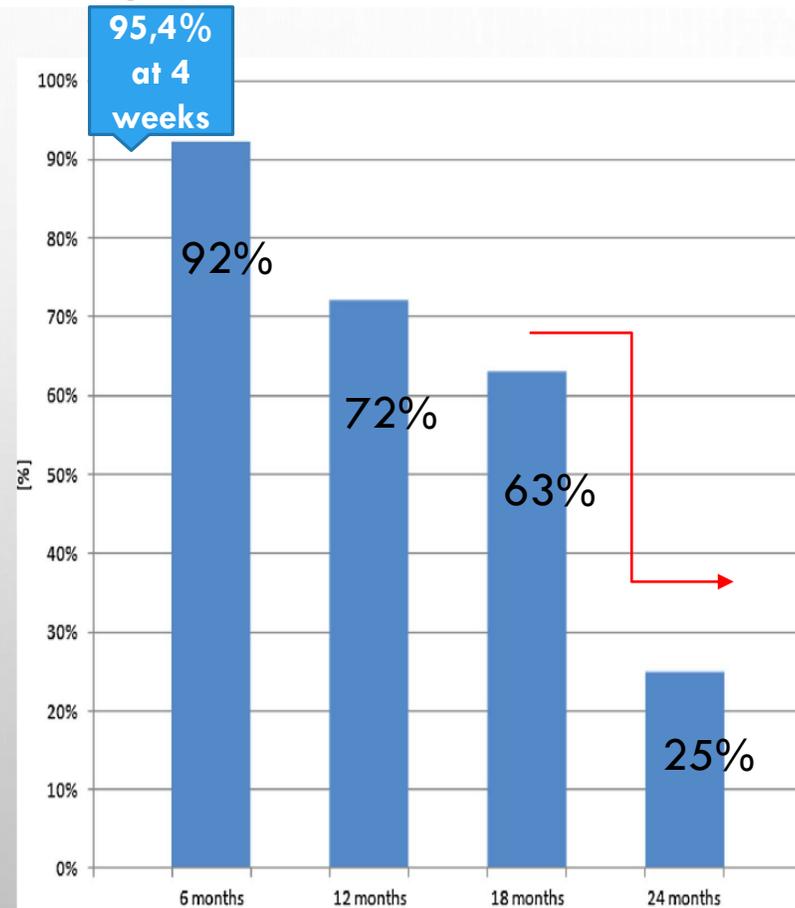
MONNA LISA TOUCH TM

- **STUDIO SU 184 PAZIENTI IN MENOPAUSA, ETA' MEDIA 56 ANNI**
- **128 IN MENOPAUSA SPONTANEA 56 MENOPAUSA ONCOLOGICA**
- **TUTTE SOPPOSTE A LASER TERAPIA CON MONNA LISA TOUCH**
- **MIGLIORAMENTO: SODDISFAZIONE 1(T4),6,12,18° 24 MESI LIKERT SCALE) T4 95%**
- **DURATA DEL BENESSERE MAGGIORE NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE PARI A 24 MESI RISPETTO AL GRUPPO DELLE DONNE IN MENOPAUSA SPONTANEA 18 MESI**
- **T6 92%-94%, T12 69%-80%, T18 44%-86%, T24 0-50%.**
- **83,7% DI TUTTE LE DONNE HANNO RICHIESTO DI RIPETERE IL TRATTAMENTO**

- **PIERALLI A. ET AL. " LONG-TERM RELIABILITY OF FRACTIONED CO2 LASER AS TREATMENT FOR VVA SYMTOMS" ARCH,GYNECOL.OBSTET. SETTEMBRE 2017**

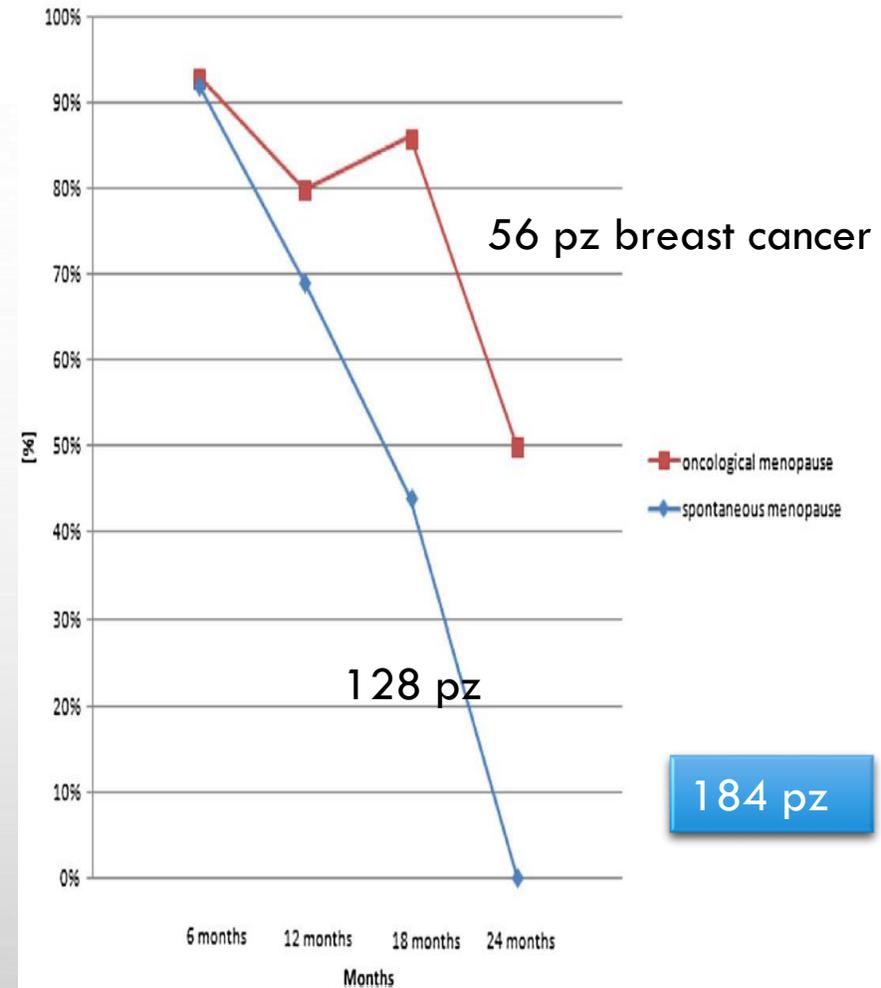
Long-term reliability of fractioned CO₂ laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms

Annalisa Pieralli¹ · Claudia Bianchi¹ · Manuela Longinotti¹ · Serena Corioni¹ · Noemi Auzzi¹ · Angelamaria Becorpi¹ · Maria Grazia Fallani¹ · Giuseppe Cariti¹ · Felice Petraglia¹



Patients' satisfaction rate during the follow-up period. We observed a **decline** in patient's satisfaction between 18 and 24 months after laser therapy

2017



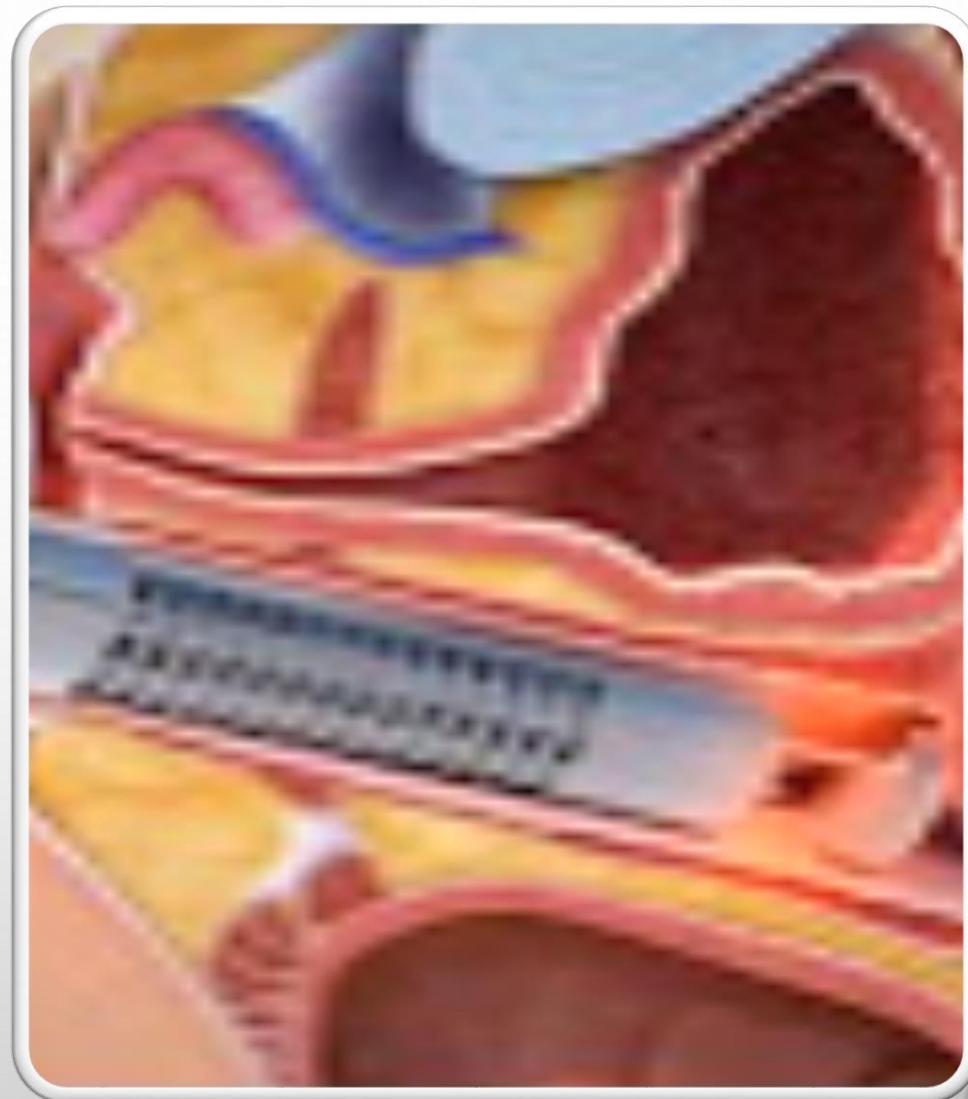
Patients' satisfaction rate during follow-up period in two groups: spontaneous and oncological menopause

MONALISA TOUCH

LASER CO2

**STIMOLAZIONE DI DIVERSI
FATTORI DI CRESCITA CHE
RIGENERANO LA
STRUTTURA E QUINDI LA
FUNZIONALITA' DEI
TESSUTI VAGINALI**

MEDICINA RIGENERATIVA



CONCLUSIONI

- LA PRESERVAZIONE E LA DIFESA DELLA **QUALITA' DELLA VITA** NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE DEVE DIVENTARE UN IMPEGNO IMPRESCINDIBILE PER TUTTI GLI OPERATORI SANITARI
- **COUNSELING ONCOLOGICO CORRETTO E COMPLETO**
- DARE LA MASSIMA ATTENZIONE ALLE RICHIESTE SPESSO NON ESPRESSE DALLE PAZIENTI PER GARANTIRE LORO LA CURA PIU' EFFICACE E LIMITARE GLI EFFETTI COLLATERALI NEGATIVI DELLE CURE
- MASSIMA COLLABORAZIONE TRA I DIVERSI SPECIALISTI (ONCOLOGI, CHIRURGHI, RADIOTERAPISTI, GINECOLOGI, PSICONCOLOGI, SESSUOLOGHI etc.)

