

LASER VULVO-VAGINALE: QUANDO E PER CHI

Filippo Murina

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

Introduzione

La tecnologia laser con finalità ablativo di carbonizzazione e asportazione è utilizzata da molto tempo in ambito ginecologico per il trattamento di lesioni 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)**. Il razionale 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 produzione di nuovo collagene di tipo trabecolare e un ispessimento epiteliale con allungamento papille dermiche (Tadir et al, 2017). Sebbene numerosi studi ne abbiano dimostrato l'efficacia in questo ambito, permangono ancora alcuni quesiti che possono far scaturire criticità nella corretta applicazione della tecnica.

Come agisce il laser rigenerativo e qual è la differenza tra le differenti tecnologie disponibili?

L'effetto del laser rigenerativo si realizza attraverso **una termomodulazione tissutale**. L'incremento localizzato e controllato della temperatura induce una vasodilatazione e un rimodellamento del collagene per attivazione delle "heat shock protein", con neosintesi di collagene ed elastina. Si assiste, inoltre, all'attivazione di numerosi fattori di crescita come il *Transforming Growth Factor* β (TGF β) e l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) (Zerbinati et al, 2015). 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 di **far penetrare "calore" nel tessuto vaginale per stimolare un'attivazione del collagene**, ripristinando una condizione maggiormente fisiologica.

Le tecnologie laser rigenerative CO₂ ed Erbium sono quelle maggiormente utilizzate in ginecologia e per le quali esiste il maggior numero di studi validati.

La modalità a CO₂ prevede (*D-pulse* e *Pixel*) un picco di energia **con rapida microablazione superficiale** e una seconda fase a minore energia, **ma maggiore persistenza**, che consente una diffusione termica tissutale più elevata (Tadir et al, 2017). La tecnologia Erbium (modalità *smooth*), invece, agisce tramite una sequenza di impulsi a bassa fluensa con forma allungata che consente all'energia termica di penetrare profondamente (Tadir et al, 2017).

Quanto è efficace e sicuro il laser rigenerativo nella terapia della GSM?

Tutti i dati ottenuti sono concordi nell'evidenziare **una riduzione d'intensità dei**

sintomi della GSM, con miglioramento di secchezza, bruciore e dispareunia, come pure **una variazione dei parametri obiettivi vaginali** (Pitsouni et al, 2017).

La maggior parte degli studi ha valutato una variazione soggettiva dei sintomi tramite scala analogica visiva (VAS) e una modificazione del *Vaginal Health Index*, che esamina parametri oggettivi del trofismo vaginale (es. elasticità, pH, secrezioni e integrità epiteliale). È tuttavia osservabile un'eterogeneità degli studi, che nella maggior parte dei casi sono prospettici e non randomizzati e controllati *versus* placebo, e 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, e un singolo *trial* con *follow-up* a 24 mesi in 102 donne riporta un miglioramento dei sintomi prevalenti nell'84% dei casi (Streicher 2018).

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**.

Estrema attenzione deve essere posta nell'esecuzione della tecnica **in pazienti con esiti di chirurgia pelvica urologica con utilizzo di supporti protesici**, come pure nell'escludere **infezioni vulvovaginali o stenosi introitali di tipo organico o funzionale** (ipertonio della muscolatura pelvica) (Streicher 2018).

Esistono protocolli di cura riguardanti l'uso del laser rigenerativo in ginecologia?

Le indicazioni originarie raccomandate per l'uso del laser rigenerativo nel trattamento della GSM sono così riassumibili:

- persistenza dei sintomi malgrado la terapia ormonale locale e/o sistemica;
- volontà di evitare una terapia a base di estrogeni;
- scarsa *compliance* all'uso di trattamenti di lunga durata;
- pazienti con pregresso tumore ormono-sensibile.

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 abbiano un tasso di efficacia sovrapponibile nei confronti della secchezza e del bruciore vulvovaginale (Paraiso et al, 2020). Analogamente, il laser vaginale si è dimostrato parimenti efficace all'uso di promestriene in crema 3 volte/settimana per 12 settimane (Politano et al, 2019).

Entrambi gli studi hanno però 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 che applicare il laser rigenerativo in sede vestibolare comporta **una riduzione significativa della dispareunia postmenopausale** (Murina et al, 2016). In questo caso è fondamentale 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** (Murina et al, 2020).

Tali evidenze rafforzano un concetto moderno riguardo il trattamento laser rigenerativo nella GSM come terapia integrata in un percorso di cura con altre opzioni sia ormonali che non a base di ormoni.

Esistono 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**, e in particolare per il trattamento del **lichen scleroso**. La terapia topica steroidea del lichen scleroso appare spesso scarsamente efficace nei confronti delle modificazioni morfo-architeturali che influiscono negativamente sulla funzionalità della regione vulvare. La substenosi alla commessura labiale anteriore, ad esempio, tipica delle forme di dermatosi di tipo "cicatizzante" 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 ci sono ancora dati univoci. Un recente studio su 20 pazienti con lichen scleroso ha dimostrato un miglioramento sintomatologico nel 70% circa delle pazienti, ma con una variazione morfologica solo nel 20% dei casi (Balchander et al, 2020). È importante ricordare che tale approccio non è un'alternativa all'uso degli steroidi topici, che presentano un differente *target 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.

Bibliografia

- Balchander D, Nyirjesy P. Fractionated CO2 Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosus. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):225-228.
- 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 Dec;13(12):1915-1917.
- Murina F, Felice R, Di Francesco S, Nelvastellio L, Cetin I. Ospemifene plus fractional CO2 laser: a powerful strategy to treat postmenopausal vulvar pain. Gynecol Endocrinol. 2020 May;36(5):431-435.
- Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, Iglesia CB. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. Menopause. 2020 Jan;27(1):50-56
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2017 Sep;103:78-88. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.029. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28778337.
- Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. Menopause. 2019 Aug;26(8):833-840.
- Streicher LF. Vulvar and vaginal fractional CO2 laser treatments for genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2018 May;25(5):571-573.
- Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. Lasers Surg Med. 2017 Feb;49(2):137-159.
- Zerbinati N, Serati M, Origioni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. Lasers Med Sci 2015;30(1):429-436.