

IL DOLORE PELVICO DA ENDOMETRIOSI: QUANDO, COME E PERCHÉ INTERVIENE IL GINECOLOGO CHIRURGO

Marcello Ceccaroni

Presidente ISSA - International School of Surgical Anatomy

Direttore, Dipartimento per la tutela della salute e della qualità di vita della donna, U.O.C di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", Negrar di Valpolicella (Verona)

L'endometriosi è una patologia infiammatoria cronica estrogeno-dipendente che colpisce circa il 10% delle donne in età fertile ed è una delle cause principali di dolore pelvico cronico (Bulun, 2018).

Le **manifestazioni cliniche** sono molto varie: vi sono donne assolutamente asintomatiche e altre che lamentano dolori invalidanti; tuttavia è stato dimostrato che l'entità della sintomatologia non correla direttamente con lo stadio o la gravità della malattia (Vercellini et al, 2007).

La più recente linea guida europea sull'endometriosi afferma che il dolore da endometriosi può essere trattato mediante **tre diverse strategie**: farmaci antinfiammatori, ormoni, chirurgia. Non vi è un trattamento più raccomandato degli altri: la scelta deve essere fatta da paziente a paziente considerando efficacia, costi, effetti collaterali e preferenze individuali (Becker et al, 2022).

Nonostante la chirurgia abbia indubbia efficacia nel ridurre il dolore correlato a questa patologia (Johnson et al, 2013), non è sempre risolutiva e può essere associata a rischi clinici elevati, soprattutto funzionali, come ritenzione urinaria, defecazione ostruita, incontinenza fecale e disfunzioni sessuali (Chapron et al, 1998; Becker et al, 2017).

Per queste ragioni, il **trattamento di prima linea** dell'endometriosi è rappresentato dalla terapia medica, intesa non solo come trattamento ormonale, ma in associazione ad adeguati accorgimenti dietetici e dello stile di vita.

Quando il dolore pelvico diventa non responsivo a terapia medica, anche dopo ripetuti cambiamenti di principi attivi ormonali, vie di somministrazione e dosaggi, o in caso di presenza di controindicazioni assolute a tale terapia, la **chirurgia** è l'unica arma a disposizione. L'asportazione delle lesioni ectopiche consente infatti di eliminare il *trigger* dell'infiammazione cronica, che nelle pazienti con endometriosi tende ad autoalimentarsi, interrompendo così il circolo vizioso che sta alla base del dolore neuropatico.

Altre indicazioni alla chirurgia sono rappresentate da riscontro di danno d'organo causato da endometriosi, come nel caso di noduli intestinali sub-occludenti o di stenosi ureterali con idroureteronefrosi, o da presenza di lesioni sospette, solitamente cisti ovariche, che devono essere valutate istologicamente per confermarne la natura benigna o meno.

L'infertilità non costituisce un'indicazione assoluta alla chirurgia, sebbene le terapie ormonali non siano compatibili con una ricerca della gravidanza: pertanto la strategia terapeutica nella donna infertile deve essere accuratamente valutata tenendo conto della riserva ovarica, delle precedenti chirurgie e delle

possibili ripercussioni che potrebbero avere accessi tardivi a tecniche di procreazione medicalmente assistita o a crioconservazione ovocitaria (*social freezing*) (Casals et al, 2021).

L'obiettivo del ginecologo chirurgo è quello di **combattere il dolore pelvico da endometriosi** dove la terapia medica, nel tentativo di "spegnere" le lesioni attive, ha fallito.

Il dolore in queste pazienti è infatti spesso **multifattoriale**, dove mestruazione retrograda e sanguinamenti ectopici sono solo la punta dell'iceberg. L'infiammazione cronica e la crescita degli impianti endometriosici è spesso responsabile, negli anni, di **una reazione fibrotico-cicatrizzale massiva**, che coinvolge i legamenti uterini e i tessuti circostanti, gli annessi, a loro volta dislocati e distorti da voluminose masse ovariche o da ematosalpingi, e spesso anche gli organi limitrofi quali intestino, ureteri e vescica. La **distorsione dell'anatomia pelvica** che si riscontra nei casi di "*frozen pelvis*" è spesso responsabile di un dolore cronico che difficilmente la terapia medica riesce a controllare. Il ripristino di una normale anatomia pelvica, in associazione all'eliminazione delle lesioni attive e dei tessuti fibrotici e retratti circostanti, valutando anche l'isterectomia nei casi di importante adenomiosi, consente di **"radere al suolo" i trigger infiammatori**, non solo di spegnerli. Tuttavia, essendo l'endometriosi una malattia dell'età fertile, è necessario che ogni chirurgia si accompagni a una terapia medica post-operatoria per mantenere questi esiti a lungo termine e tenere a bada l'infiammazione cronica. Il primo passo per migliorare l'approccio terapeutico alla paziente con endometriosi è quindi prima di tutto **agire sul "primo tempo" della malattia**, la prevenzione primaria, e poi ridurre il ritardo diagnostico per garantire una precoce presa in carico ed evitare di trovarsi di fronte a pazienti la cui storia è spesso costellata da algie pelviche croniche, molteplici consulenze precedenti, infertilità, pregresse mancate terapie, pregresse multiple chirurgie, disfazioni pelviche, e che al Centro di Riferimento non chiedono altro che **essere operate**, sperando di trovare finalmente una soluzione al loro peregrinare e soffrire.

È proprio a queste pazienti che deve essere prestata la maggior attenzione, in quanto il mancato riconoscimento della loro malattia ha comportato uno stato infiammatorio pelvico così elevato che la semplice terapia ormonale spesso non è sufficiente, ma allo stesso tempo nemmeno accedere alla chirurgia in una pelvi così flogosata è raccomandato, per la presenza di neovascolarizzazione aberrante tissutale, e conseguenti rischi chirurgici, e per l'iperattività agli stimoli dolorosi (iperalgisia e allodinia tipiche del dolore neuropatico) che si manifesterebbe nel post-operatorio.

Ancora una volta, anche in presenza di indicazione chirurgica, **conviene "spegnere" le lesioni con una terapia medica pre-operatoria**, che prevede l'utilizzo di ormoni e di altre terapie o misure di supporto, come la fisioterapia del pavimento pelvico, la dieta, l'attività fisica e l'impiego di integratori specifici.

Il **fallimento del trattamento chirurgico** esiste ed è spesso legato a una non adeguata conoscenza della malattia e a un'inesperienza chirurgica che non ne permettono la radicalità, prediligendo un approccio "*lesion oriented*" e facilitando così le recidive di malattia, e quindi le chirurgie ripetute. Sono proprio queste chirurgie multiple a essere spesso responsabili della compromissione irreversibile della riserva ovarica e di rischi chirurgici elevatissimi. Infatti, effettuare

un'ureterolisi in un uretere precedentemente isolato, e pertanto in parte devascularizzato, espone a un rischio fortemente aumentato di fistola per ischemia. Lo stesso vale per le ripetute chirurgie intestinali o del setto retto-vaginale (Saridogan et al, 2017).

Le **complicanze chirurgiche funzionali** sono invece legate, da un lato, all'entità d'infiltrazione della malattia, che coinvolge spesso strutture parametriali profonde densamente innervate, aggravata dalle chirurgie ripetute, responsabili di una fibrosi cicatriziale che può arrivare a coinvolgere i nervi pelvici causando danni neurologici spesso misconosciuti; e, dall'altro, alla ridotta conoscenza medica dell'anatomia pelvica e chirurgica, fondamentali per una chirurgia "nerve-sparing".

Quando si affronta un intervento chirurgico, soprattutto nei casi di endometriosi profondamente infiltrante, è necessario un approccio metodologico alla malattia e multidisciplinare, in particolare in caso di coinvolgimento multi-organo, cercando di essere radicali ma allo stesso tempo evitando danni non intenzionali al sistema nervoso autonomo, che fornisce il controllo neurogeno delle funzioni degli organi pelvici, **preservando il più possibile la funzionalità vescicale, intestinale e sessuale** (Magrina et al, 2021; Ceccaroni et al, 2020; Bendifallah et al, 2021).

La **chirurgia "nerve-sparing"** consiste nell'identificare i nervi pelvici (plesso ipogastrico superiore, nervi ipogastrici, nervi splanchnici pelvici, plessi pelvici) e nel ridurre al minimo la neuroablazione chirurgica delle fibre viscerali autonome orto- e parasimpatiche contenute nei legamenti parametriali della pelvi (legamenti uterosacrali [USL], legamenti rettovaginali [RVL], legamenti laterali del retto [LRL]), preservando anche vasi (arteria e rami ipogastrici, vena uterina profonda, arteria rettale media) e organi pelvici (ureteri, utero, cervice, tube, ovaie, vescica, retto) (Ceccaroni et al, 2012). Il tutto senza ridurne la radicalità o compromettere l'obiettivo principale della procedura chirurgica.

Questo approccio è stato descritto per la prima volta nella chirurgia pelvica radicale oncologica (Trimbos et al, 2001; Ceccaroni et al, 2010) ed è stato adottato con successo per l'eradicazione laparoscopica dell'endometriosi, dimostrando **un tasso di complicanze viscerali significativamente inferiore rispetto a tecniche non nerve-sparing**, a fronte del medesimo miglioramento sintomatologico soggettivo e della qualità di vita percepita a lungo termine (Possover et al, 2005).

Alla luce delle possibili ripercussioni anche a lungo termine che questa malattia e i suoi trattamenti possono dare, già dal primo colloquio medico in previsione di un intervento ad alta complessità **le pazienti devono essere informate** circa le potenziali complicanze funzionali **ed essere consapevoli** dell'esistenza di specifiche tecniche di chirurgia *nerve-sparing*. A tale proposito l'*International School of Surgical Anatomy* (ISSA) di Negrar ha ideato **un'informativa dettagliata** di circa 20 pagine che viene consegnata a ogni paziente in occasione della prima visita per endometriosi e nella quale vengono affrontate in dettaglio le maggiori criticità legate sia alla terapia medica che a quella chirurgica, con i relativi rischi e benefici e le possibili complicanze.

In caso di sospette disfunzioni neurologiche presenti già nel pre-operatorio, è di cruciale importanza un inquadramento accurato, ottenibile con un adeguato

pannello di esami strumentali (esame urodinamico invasivo, manometria anoretale), in grado di definire il livello di compromissione delle funzioni viscerali già presenti.

Allo stesso tempo, dopo una chirurgia complessa, con interessamento parametricale profondo, è necessario un **follow-up a lungo termine** circa le possibili disfunzioni che si possono sviluppare, valutando *in primis* la funzione di svuotamento vescicale, ma anche la funzionalità rettale e sessuale, con:

- adeguati questionari da somministrare periodicamente alle pazienti;
- test strumentali e di *imaging*.

I risultati dei questionari e degli esami obiettivi indirizzano il curante alla necessità o meno di una riabilitazione del pavimento pelvico piuttosto che di una neuromodulazione sacrale.

L'approccio laparoscopico "*nerve sparing*" per endometriosi profonda richiede una vasta conoscenza dell'anatomia pelvica e della neuroanatomia, grande esperienza e competenze avanzate in chirurgia ginecologica, coloretale e urologica e dovrebbe essere eseguito da un team multidisciplinare in un Centro di Endometriosi di terzo livello.

L'esperienza di Centri Specializzati permette inoltre di prendere in esame le possibili soluzioni terapeutiche e di scegliere quelle più idonee, customizzando il trattamento sulla singola paziente. La conoscenza di questa malattia e della sua evoluzione permettono talora, anche in casi di coinvolgimento multiorgano, di optare per un trattamento medico, come una menopausa farmacologica, poiché i possibili rischi disfunzionali da chirurgia sono troppo elevati, a patto che la paziente sia asintomatica e che abbia una buona tolleranza alla terapia. Un altro aspetto importante è il **timing della chirurgia**, che in alcuni casi deve essere discusso a livello multidisciplinare con esperti in Medicina della Riproduzione, in particolare nei casi complessi con una "*frozen pelvis*" e importante coinvolgimento annessiale, oppure nei casi di adenomiosi severa dove è possibile, in situazioni selezionate, adottare un approccio conservativo utilizzando la radiofrequenza uterina e preservando così l'utero. In altri casi, invece, conviene insistere con la terapia medica e posticipare la chirurgia di qualche anno per garantirne la radicalità in un'unica soluzione, comprendendo l'isterectomia. Dal momento che le opzioni terapeutiche sono molteplici, **è fondamentale che la combinazione e il timing di ciascuna procedura sia ritagliato sulla paziente**, offrendo il miglior trattamento possibile con il minor impatto sulla qualità di vita di una donna che spesso ha la prima diagnosi (sebbene molte volte tardiva) in giovane età e non ha come prima scelta la chirurgia demolitiva.

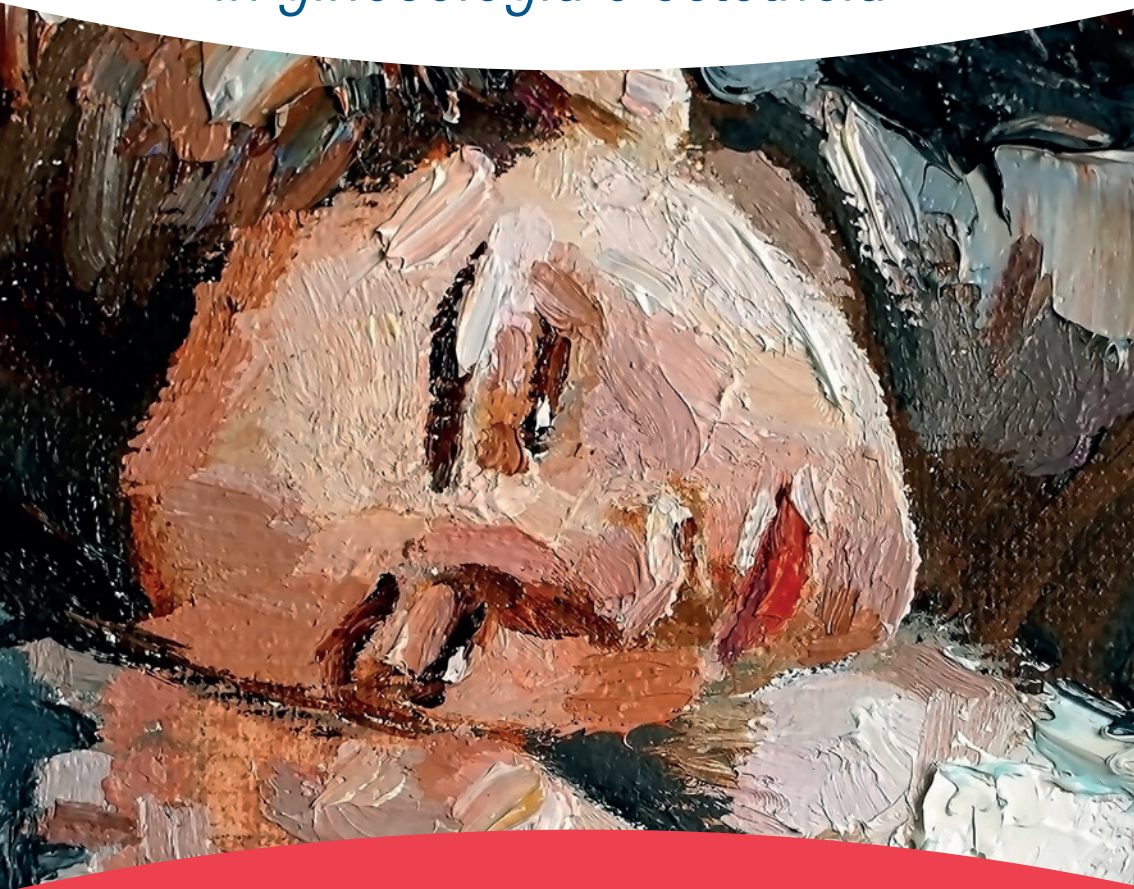
L'eradicazione dell'endometriosi non è il fine del bravo chirurgo, bensì il mezzo per raggiungere un fine più grande: il miglioramento del dolore pelvico cronico e della qualità di vita delle donne.

Bibliografia

- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
- Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertil Steril 2017;108:125-136
- Bendifallah S, Puchar A, Vesale E, Moawad G, Daraï E, Roman H. Surgical outcomes after colorectal surgery for endometriosis:

- a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar;28(3):453-466
- Bulun S.E. Endometriosis. In: Yen & Jaff s Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management; Elsevier Inc, Amsterdam, The Netherlands, 2018; pp. 609-642
 - Casals G, Carrera M, Dom nguez JA, Abr o MS, Carmona F. Impact of surgery for deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Jul;28(7):1303-1312
 - Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc.* 2012 Jul;26(7):2029-45
 - Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G. Nerve-sparing surgery for deep infiltrating endometriosis: laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with rectal and parametrial resection according to the Negrar method. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Feb;27(2):263-264
 - Ceccaroni M., Pontrelli G., Spagnolo E., Scioscia M., Bruni F., Paglia A. Parametrial dissection during laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: a new approach aims to improve patients' postoperative quality of life. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010 Mar;202(3):320.e1-2
 - Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, Dubuisson JB. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998;13:867-872
 - Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013. 28(6). p.1552-1568
 - Magrina J, Yang J, Yi J, Wasson M. Nerve-sparing in gynecologic surgery: a perspective. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar;28(3):475-480
 - Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg.* 2005 Dec;201(6):913-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.07.006. Epub 2005 Oct 10
 - Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, Nisolle M, Tanos V, Ulrich UA, Vermeulen N, De Wilde RL, Working group of ESGE, ESHRE, and WES. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surg.* 2017;14(1):27. doi: 10.1186/s10397-017-1029-x. Epub 2017 Dec 19
 - Trimpos J.B., Maas C.P., Deruiter M.C., Peters A.A., Kenter G.G. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in western patients. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2001. 11(3)
 - Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22:266-271

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBITÀ *in ginecologia e ostetricia*



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-11:00	Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-09:25	Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break
11:15-13:40	Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura - PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbidità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022 Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)
11:15-11:30	Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? Alessandra Graziottin (Milano)
11:30-11:45	Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? Angela Cuccarollo (Verona)
11:45-12:00	Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità Elisa Maseroli (Firenze)
12:00-12:15	Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità Silvia Baggio (Verona)
	- SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)
12:15-12:30	Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente Metella Dei (Firenze)
12:30-12:45	Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta Annamaria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	LARC ed endometriosi: ragioni della scelta Giovanni Grandi (Modena)
13:00-13:25	Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo Marcello Ceccaroni (Verona)
13:25-13:40	Discussione

13:40-14:30	Lunch
14:30-15:30	Sessione - Dolore pelvico e comorbidità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	Lettura - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Lettura - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
15:30-17:30	Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C.
16:30-16:45	Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
17:30-18:40	Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	Conclusioni e compilazione questionario ECM

Prefazione	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 09
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	Pag. 10
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	Pag. 14
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	Pag. 18
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	Pag. 23
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	Pag. 28
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	Pag. 38
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	Pag. 49
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	Pag. 57
Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	Pag. 68
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	Pag. 69
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	Pag. 75
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	Pag. 80
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	Pag. 85
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	Pag. 89
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	Pag. 95

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	<i>Pag. 100</i>
Depressione e dolore dopo il parto	<i>Pag. 110</i>
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	<i>Pag. 115</i>
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	<i>Pag. 117</i>
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	<i>Pag. 120</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	<i>Pag. 126</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	<i>Pag. 131</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	<i>Pag. 139</i>
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	<i>Pag. 148</i>
Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	<i>Pag. 155</i>
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	<i>Pag. 161</i>