

FIBROMI UTERINI SINTOMATICI: NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE

Alessandra Graziottin

Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

Docente, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

I fibromi uterini (FU), noti come miomi, leiomiomi e fibromiomi, sono i tumori benigni ginecologici più frequenti nell'età riproduttiva della donna. Aumentano di prevalenza con l'età, per poi diminuire dopo la menopausa (Okolo, 2008; De La Cruz e Buchanan, 2017). Pur essendo **una patologia benigna**, nel 25% dei casi circa si associa a **molteplici sintomi**: sanguinamento mestruale abbondante con dismenorrea, maggiore nelle nullipare, anemia sideropenica e dolore.

Questi sintomi hanno un pesante impatto sulla salute e la qualità di vita delle donne che ne sono affette. Possono anche ridurre l'efficienza professionale, con perdita della produttività (Downes et al, 2010; Al-Hendy et al, 2017). **Tali sintomi sono strettamente correlati al numero, alla posizione e alla dimensione dei fibromi, e variano da paziente a paziente.** Molte donne con FU hanno più di un sintomo. Il sanguinamento mestruale abbondante (*heavy menstrual bleeding*, HMB), il sintomo più comune, si manifesta in circa un terzo delle pazienti. Può esitare in anemia sideropenica anche molto grave, se la fibromatosi non viene accurata tempestivamente e in modo appropriato. Insieme all'HMB, il dolore associato ai fibromi è un altro sintomo frequentemente riportato dalle pazienti. Tuttavia, soprattutto quando la dimensione del fibroma è imponente, o quando esso si trova in sedi particolari, si possono registrare sintomi da compressione di organi vicini, con protrusione addominale, pressione pelvica, urgenza, elevata frequenza minzionale, incontinenza urinaria, costipazione e/o tenesmo (Al-Hendy et al, 2017).

Il **trattamento** dei fibromi uterini prevede soluzioni mediche e chirurgiche. Più recentemente sono emerse **terapie non chirurgiche**, come l'embolizzazione delle arterie uterine. La scelta dell'approccio corretto dovrebbe basarsi su attenta valutazione della paziente e di alcuni fattori come l'età, il desiderio di gravidanza, la severità dei sintomi e il desiderio di preservare l'utero (Downes et al, 2010).

La chirurgia, e in particolare l'isterectomia, è a tutt'oggi il trattamento considerato risolutivo in caso di sintomi gravi. Non sempre, tuttavia, risulta essere la scelta ideale, in quanto può causare rischi e complicanze post-operatorie a breve e lungo termine (Donnez e Dolmans, 2016), oltre alla perdita definitiva della fertilità.

Fibromatosi uterina: terapia farmacologica

Fra i trattamenti farmacologici comunemente utilizzati per i fibromi uterini sintomatici, solo gli analoghi (agonisti) del *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) e l'ulipristal acetato avevano un'indicazione specifica.

Tuttavia, gli **analoghi del GnRH** inducono un ipo-estrogenismo assoluto se utilizzati da soli. Pertanto causano i sintomi tipici della menopausa (vampate di calore, sudorazioni eccessive, insonnia, deflessione dell'umore, secchezza vaginale, dispareunia e perdita della libido). Hanno inoltre un possibile impatto negativo sul *turnover* osseo, con riduzione della densità ossea, maggiore nell'utilizzo prolungato. Per questo motivo non sono considerati sicuri per trattamenti a lungo termine (Donnez e Dolmans, 2016).

Fra le altre opzioni farmacologiche con indicazione autorizzata, l'**ulipristal acetato** è attualmente utilizzabile solo per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa, quando altre opzioni (come l'embolizzazione o il trattamento chirurgico) non risultino appropriate, o non abbiano funzionato (*European Medicines Agency*, 2021).

Molti altri trattamenti, come i contraccettivi ormonali combinati (COC), risultano in realtà *off label*, non avendo robusti dati da specifici studi randomizzati controllati a supporto (Moroni et al, 2015).

I soli progestinici, utilizzati in passato, non sono più consigliati, dal momento che il progesterone e i recettori del progesterone giocano un ruolo importante nella patogenesi dei fibromi (Donnez e Dolmans, 2016).

Il **trattamento ideale** dovrebbe, ove possibile, essere:

- non invasivo;
- semplice da somministrare;
- capace di risolvere rapidamente i sintomi;
- caratterizzato da una buona accettabilità e da un buon profilo di sicurezza;
- utilizzabile nel lungo termine.

Tra le opzioni farmacologiche recentemente approvate in Italia, vi è una nuova combinazione a base di **relugolix** (40 mg), un antagonista del recettore per il GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) che agisce bloccando il GnRH endogeno, in associazione a **estradiolo** (E2, 1 mg) e **noretisterone acetato** (NETA, 0,5 mg). Quest'associazione è nota anche come **Add Back Therapy** (ABT). Il farmaco è formulato in unica compressa per via orale, con l'obiettivo di trattare la sintomatologia moderata e severa del fibroma uterino.

Il vantaggio di utilizzare un antagonista del GnRH, insieme a una ABT (GnRH + ABT) contenuta nello stesso farmaco, si basa sul concetto di "**soglia estrogenica**" (Barbieri, 1992). La strategia è unire l'efficacia dell'antagonista, che garantisce il rapido blocco ipotalamo-ipofisi-ovarico, utile per trattare la fibromatosi sintomatica, con basse dosi di estrogeno e progestinico, necessarie per mitigare i sintomi e i segni di soppressione ormonale causati dall'antagonista. E, in parallelo, offrire un'efficace protezione alla perdita della massa ossea, silenziosa e inquietante (Al-Hendy et al, 2021). Tale terapia combinata permette infatti di mantenere un appropriato *range* di livelli ormonali plasmatici, conferendo un giusto bilanciamento tra efficacia terapeutica e sicurezza anche a lungo termine. Questa combinazione terapeutica (relugolix + E2/NETA) ha infatti dimostrato di mantenere negli studi clinici di fase 3 **concentrazioni mediane di estradiolo** di circa 33 pg/mL dopo **24 settimane**, conformi quindi alle concentrazioni associate alla fase follicolare precoce del ciclo mestruale.

Inoltre, tale combinazione fornisce **una contraccezione adeguata** quando as-

sunta per almeno un mese. In un singolo studio di coorte su donne sane in premenopausa, la somministrazione del farmaco una volta al giorno per 84 giorni ha soppresso in modo sostanziale la crescita follicolare per tutto il periodo di trattamento (dimensione media del follicolo dominante di circa 6 mm). L'ovulazione è stata inibita nel 100% delle donne, come valutato dal punteggio di Hoogland-Skouby. Dopo l'interruzione del trattamento, tutte le donne valutate (66 su 67) sono tornate all'ovulazione entro 43 giorni (media 23,5 giorni).

L'efficacia e la sicurezza di relugolix + E2/NETA (una somministrazione singola giornaliera per via orale) sono state valutate in **due studi internazionali di fase III**, randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 24 settimane (6 mesi), in donne non in menopausa (età compresa fra i 18 e i 50 anni) con sanguinamento abbondante causato da fibromi uterini: *Liberty 1* e *Liberty 2* (Al-Hendy et al, 2021).

In sintesi, si è osservata una risposta al trattamento con relugolix + E2/NETA nel 73% delle partecipanti al *trial Liberty 1* e del 71% nel *trial Liberty 2*, definendo come *responder* le pazienti che tornavano ad avere un volume di **perdita ematica** inferiore a 80 ml insieme a una riduzione almeno del 50% del volume di sanguinamento rispetto al basale, nonché rispetto al gruppo di confronto con placebo ($P < 0.001$). Si sono inoltre registrati risultati significativi su diversi *end-point* secondari dello studio, ossia:

- una riduzione di perdita ematica mestruale: 84,3% di riduzione media nei due studi ($P < 0.001$ rispetto al placebo);
- una significativa percentuale di pazienti in amenorrea al termine del trattamento: 52% e 50%, rispettivamente, in *Liberty 1* e *Liberty 2* ($P < 0.001$ verso placebo);
- una significativa percentuale di pazienti anemiche al basale con un incremento dei livelli di emoglobina dopo trattamento superiore a 2 g/dl (più del 50%);
- una riduzione significativa del volume complessivo dell'utero.

Non si è invece raggiunta una differenza statisticamente significativa relativamente alla riduzione del volume del fibroma principale.

Oltre al sanguinamento abbondante, il secondo sintomo più comune riferito dalle donne che soffrono di fibromi uterini è il **dolore**, riferito da quasi il 50% delle donne con fibromi (David et al, 2016; Fuldeore e Soliman, 2017; Foth et al, 2017; Monleon et al, 2018; Zimmermann et al, 2012). Il dolore che le donne riferiscono può essere estremamente variabile, espresso come dolore durante il ciclo (dismenorrea severa) oppure dolore pelvico, addominale o alla schiena, o dolore durante i rapporti o nella defecazione, con circa il 75% delle donne che riferisce dolore associato al ciclo e, un terzo, dolore non mestruale.

Gli studi *Liberty 1* e *Liberty 2* hanno quindi valutato gli effetti di relugolix + E2/NETA anche sul dolore (Stewart et al, 2022). Tale valutazione è stata eseguita su una sottopopolazione di donne che presentava nel periodo di *screening*, prima di iniziare i trattamenti in studio, un livello di dolore, sia associato al ciclo sia *extra-mestruale*, non inferiore a 4 su una scala numerica validata da 0 a 10 (*Visual Analogue Scale*, VAS). In particolare, si è considerata la proporzione di donne che raggiungeva un livello di dolore minimo o assente ($VAS \leq 1$) al termine del trattamento.

Al basale:

- la quasi totalità delle donne riferiva dolore da moderato a severo (92,9% nel gruppo trattato con il farmaco in studio e 96,0% nel gruppo trattato con placebo), con un punteggio medio di 7.2 e 6.9, rispettivamente;
- circa metà delle donne (51.6% e 49.0%, rispettivamente) riferiva dolore da moderato a severo in periodo non mestruale, con un punteggio medio di 6.7 e 6.3;
- il 44.4% e il 45.0% di donne riferivano dolore da moderato a severo sia nei giorni delle mestruazioni che nel periodo non mestruale.

Al termine del periodo di trattamento:

- la proporzione di donne con dolore minimo o assente ($VAS \leq 1$) è risultata maggiore nel gruppo trattato con relugolix + E2/NETA (45.2%; 95% CI: 36.4-54.3) rispetto al gruppo placebo (13.9%; 95% CI: 8.8-20.5; $p < .001$);
- la proporzione di donne con dolore minimo o assente ($VAS \leq 1$) durante i giorni delle mestruazioni e nel periodo non mestruale era significativamente maggiore nel gruppo trattato con relugolix + E2/NETA (65.0% [95% CI: 55.6-73.5] e 44.6% [95% CI: 32.3-57.5], rispettivamente) in confronto al gruppo placebo (19.3% [95% CI: 13.2-26.7], $P < .001$, e 21.6% [95% CI: 12.9-32.7], $P = .004$, rispettivamente).

La maggior parte dell'effetto sul dolore è stata osservata già **dopo le prime 4 settimane di trattamento**, con il massimo risultato raggiunto dopo 8 settimane e sostenuto fino al termine del trattamento.

Riepilogando, la combinazione relugolix + E2/NETA si è dimostrata efficace nella cura dei diversi sintomi legati ai fibromi uterini, fra cui il sanguinamento abbondante e il dolore, mestruale e non mestruale.

L'efficacia è interessante anche sul **fronte osseo**. I dati raccolti dai diversi studi effettuati durante l'intero sviluppo clinico del farmaco dimostrano che i valori di densità minerale ossea si sono mantenuti e sono infatti risultati simili tra il gruppo attivo e il gruppo trattato con placebo, sia a livello lombare sia nell'anca.

Tali parametri si sono mantenuti ben oltre i limiti temporali delle prime sperimentazioni, come dimostrano lo studio *Liberty 3*, con indicazioni positive per altre **28 settimane**, e lo studio *Withdrawal*, per ulteriori **52 settimane** (e quindi per 104 settimane di trattamento complessivo).

Infine, la combinazione relugolix + E2/NETA è risultata **ben tollerata**, con un'incidenza di eventi avversi simile nei due gruppi di trattamento, soprattutto per quanto riguarda le vampate (8% nel gruppo placebo e 11% nel gruppo trattato nello studio *Liberty 1*; 4% e 6% nello studio *Liberty 2*). Non sono stati segnalati casi di iperplasia endometriale (Al-Hendy et al, 2021).

Conclusioni

Questa nuova opzione, che bilancia l'efficacia dell'antagonista relugolix con la tollerabilità dell'*Add Back Therapy*, si è dimostrata efficace nel contrastare i sintomi legati alla presenza dei fibromi uterini, e in particolar modo il sanguinamento mestruale abbondante, l'anemia e il dolore pelvico.

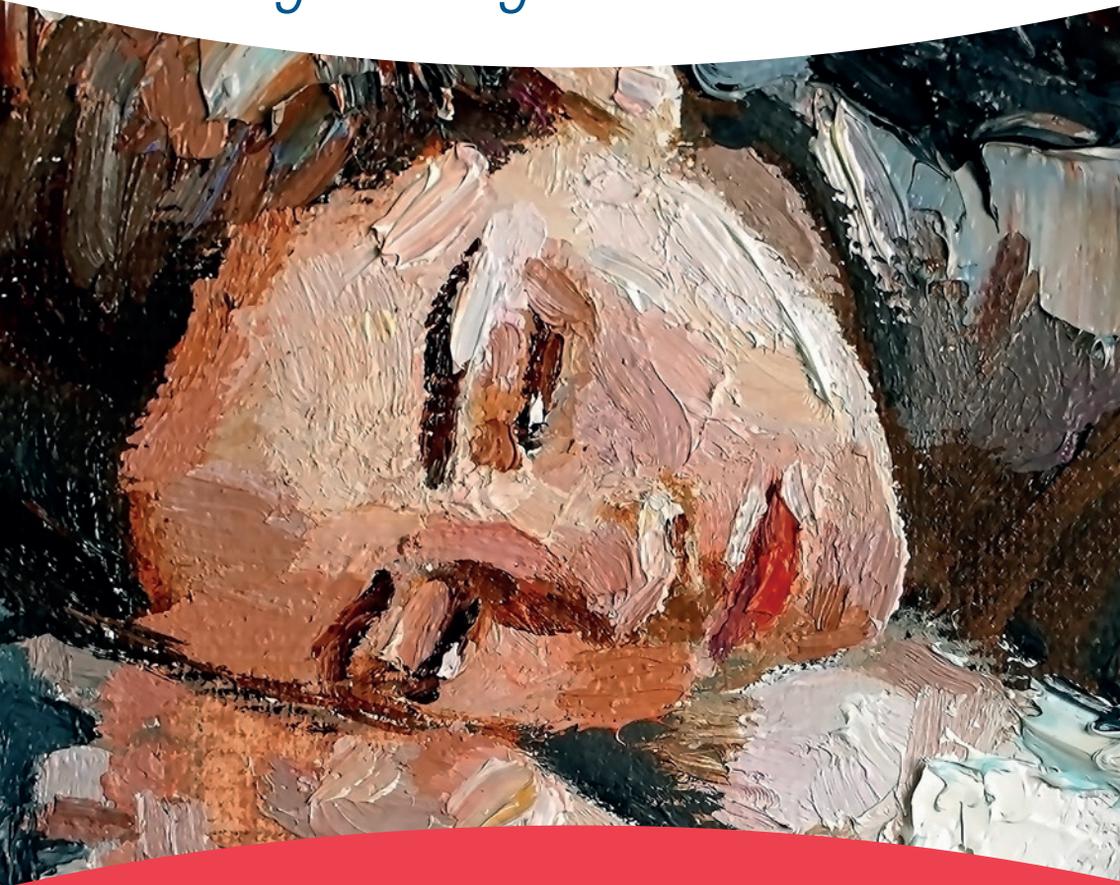
Il trattamento si è dimostrato ben tollerato e in grado di preservare la densità minerale ossea e di minimizzare l'incidenza delle vampate di calore, tipicamente associate alla terapia con il solo antagonista del GnRH.

La combinazione relugolix + E2/NETA costituisce quindi una promettente opzione per il trattamento delle donne che soffrono per sintomi moderati o severi causati da fibromi uterini.

Bibliografia

- Al-Hendy A, Myers ER, Stewart EA. Uterine fibroids: burden and unmet medical need. *Semin Reprod Med.* 2017 Nov;35(6):473-480. doi: 10.1055/s-0037-1607264. Epub 2017 Nov 3
- Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter 3rd AN, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, Li Y, McKain L, Arjona Ferreira JC, Langenberg AGM, Wagman RB, Stewart EA. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Feb;166(2):740-5. doi: 10.1016/0002-9378(92)91706-g
- David M, Pitz CM, Mihaylova A, Siedentopf F. Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr;199:137-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.026. Epub 2016 Feb 21
- De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2017 Jan 15;95(2):100-107
- Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):665-686. doi: 10.1093/humupd/dmw023. Epub 2016 Jul 27
- Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles G, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Sep;152(1):96-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012. Epub 2010 Jul 3
- European Medicines Agency (EMA), Ulipristal acetato nella cura dei fibromi uterini: l'EMA raccomanda di limitarne l'uso, EMA/24778/2021
- Foth D, Röhl FW, Friedrich C, Tylkoski H, Rabe T, Römer T, Kitay A, Ahrendt HJ. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Feb;295(2):415-426. doi: 10.1007/s00404-016-4239-y. Epub 2016 Nov 21
- Fuldeore MJ, Soliman AM. Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis. *Int J Womens Health.* 2017 Jun 7;9:403-411. doi: 10.2147/IJWH.S133212
- Monleon J, Cañete ML, Caballero V, Del Campo M, Doménech A, Losada MA, Calaf J, EME Study Group. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jul;226:59-65. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.026. Epub 2018 May 21
- Moroni RM, Martins WP, Dias SV, Vieira CS, Ferriani RA, Nastri CO, Brito LG. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):145-52. doi: 10.1159/000369390. Epub 2015 Feb 6
- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):571-88. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.04.002. Epub 2008 Jun 4
- Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Relugolix combination therapy for uterine leiomyoma-associated pain in the LIBERTY randomized trials. *Obstet Gynecol.* 2022 Jun 1;139(6):1070-1081. doi: 10.1097/AOG.0000000000004787. Epub 2022 May 2
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 2012 Mar 26;12:6. doi: 10.1186/1472-6874-12-6

**DOLORE, INFIAMMAZIONE
E COMORBILITÀ**
in ginecologia e ostetricia



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

PROGRAMMA

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 comorbilità: 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 comorbilità**
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 **Contracezione 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	Letture - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Letture - 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	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	<i>Pag. 10</i>
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	<i>Pag. 14</i>
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	<i>Pag. 18</i>
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	<i>Pag. 23</i>
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	<i>Pag. 28</i>
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	<i>Pag. 38</i>
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	<i>Pag. 49</i>
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	<i>Pag. 57</i>
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	<i>Pag. 68</i>
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	<i>Pag. 69</i>
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	<i>Pag. 75</i>
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	<i>Pag. 80</i>
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	<i>Pag. 85</i>
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	<i>Pag. 89</i>
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	<i>Pag. 95</i>

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>