

ENDOMETRIOSI: NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE E FERTILITÀ

Antonella Verrone, Luca Labanca, Antonella Biscione, Stefano Luisi

Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una patologia ginecologica cronica e ricorrente, estrogeno-dipendente, definita come la presenza di ghiandole e stroma endometriali al di fuori della cavità uterina; si stima interessi il 10-15% delle donne in età riproduttiva. A seconda della localizzazione, si possono distinguere tre forme della malattia, spesso coesistenti: **l'endometrioma ovarico, l'endometriosi profonda o deep infiltrating endometriosis (DIE) e l'endometriosi peritoneale superficiale**.

La malattia si manifesta con due sintomi principali: **infertilità e dolore** (dolore pelvico cronico, dispareunia, dismenorrea secondaria, disuria e dischezia). Il tipo di dolore pelvico dipende dalla localizzazione delle lesioni, con una scarsa correlazione tra estensione della malattia e severità dei sintomi (il che spesso può condizionare ritardi diagnostici) e con ripercussioni negative sulla vita quotidiana e lavorativa delle donne affette (Lazzeri et al 2014; Lazzeri et al 2015).

Il dolore pelvico cronico, inoltre, si associa a modificazioni neurologiche centrali, che sarebbero in grado sia di esacerbare i sintomi dolorosi sia di predisporre queste donne allo sviluppo di ulteriori comorbilità croniche, come neoplasie, malattie autoimmuni, asma e patologie cardiovascolari (Brawn et al 2014; Kva-skoff et al 2015).

La patogenesi è ancora in gran parte sconosciuta. La teoria più accreditata rimane quella della mestruazione retrograda, ma sono state via via chiamate in causa la disseminazione di cellule endometriali attraverso la via linfatica ed ematica, l'impianto di cellule staminali endometriali in cavità peritoneale, la metaplasia dell'epitelio celomatico. Indipendentemente dall'origine, sembra che le cellule endometriali ectopiche subiscano una serie di modificazioni biologiche e molecolari favorenti il mantenimento e l'estensione della malattia, mediante l'acquisizione di un fenotipo pro-proliferativo, adesivo, invasivo e neuroangiogenetico (Tosti et al 2015).

DIAGNOSI

Un corretto inquadramento diagnostico è fondamentale per poter definire la migliore strategia terapeutica, medica o chirurgica.

Un'anamnesi accuratissima, con attenzione ai sintomi di **dolore** (dolore pelvico cronico, dispareunia, dismenorrea secondaria, disuria e dischezia) e di **in-**

fertilità, e l'esame obiettivo (con particolare attenzione al dolore alla messa in tensione dei ligamenti utero-sacrali, ad eventuali placche a livello del fornice posteriore, a cisti ovariche e/o a segni di dolore pelvico cronico) restano i pilastri della diagnosi clinica.

L'ecografia pelvica transvaginale costituisce lo strumento diagnostico di prima linea, in quanto ben accetta ed ampiamente disponibile e con un'accuratezza nella diagnosi degli endometriomi molto elevata. L'endometrioma tipico si presenta come una cisti uniloculare o multiloculare (meno di 5 concamerezioni) con contenuto ipoecogeno omogeneo (aspetto "ground glass"), priva di setti, con scarsa vascolarizzazione periferica e assente vascolarizzazione centrale. L'endometrioma atipico, invece, è una cisti uniloculare con ecogenicità *ground glass* e proiezioni papillari nel lume cistico, della lunghezza di 3 mm o più, prive di vascolarizzazione: non si tratta, infatti, di vere papille di tessuto solido ma di immagini create da coaguli di sangue o fibrina adiacenti alla parete della cisti, talora non mobilizzabili a differenza del coagulo osservabile in una cisti emorragica di recente formazione (Exacoustos et al 2014). Gli endometriomi sono spesso associati ad aderenze e lesioni endometriosiche profonde, da ricercarsi nel compartimento anteriore (vescica, regione utero-vescicale ed ureteri) e posteriore (ligamenti utero-sacrali, fornice vaginale posteriore, retto anteriore, giunzione retto-sigma e sigma).

La **RMN** è uno strumento diagnostico di seconda linea e può essere indicata se l'esame ecografico non è conclusivo o se si sospetta una trasformazione maligna delle cisti; costituisce, inoltre, un utile ausilio nell'individuare lesioni endometriosiche profonde, specialmente lesioni intestinali situate al di sopra della giunzione retto-sigma, che costituiscono invece il principale limite dell'ecografia transvaginale. Il momento diagnostico decisivo è, tuttavia, costituito dalla laparoscopia, che consente di osservare direttamente le lesioni e di ottenere una conferma istologica (Exacoustos et al 2014).

TERAPIA MEDICA

L'approccio all'endometrioma dipende prevalentemente dai sintomi e dal desiderio di prole della paziente. Le opzioni includono la terapia medica o chirurgica, e le tecniche di procreazione assistita. Per quanto riguarda la terapia medica, i farmaci attualmente disponibili hanno come bersaglio i recettori per estrogeni e progesterone, con l'effetto di diminuire la quota di estrogeni e di correggere la resistenza al progesterone: l'evento principale alla base della malattia sembrerebbe essere infatti un'alterazione di tali ormoni (Tosti et al 2017).

Gli **analoghi del GnRH** sono efficaci nel controllo del dolore, ma sono ritenuti una terapia di seconda scelta a causa di un alto tasso di ricorrenza e di effetti avversi correlati alla transitoria menopausa farmacologica (perdita di massa ossea, alterazioni del profilo lipidico, *flushing*, atrofia genitourinaria, depressione e riduzione della libido) (Streuli et al 2013). Tuttavia, l'ipogonadismo indotto è

reversibile e può essere minimizzato mediante una *add-back therapy* (sommistrazione esogena di steroidi sessuali). Con questo approccio, la terapia con analoghi del GnRH, inizialmente limitata a 6 mesi, potrebbe essere prolungata fino a 2 anni.

In fase di sviluppo sono gli antagonisti del GnRH e gli inibitori dell'aromatasi.

Gli **antagonisti del GnRH** agiscono legandosi al recettore ipofisario del GnRH, cui si legano anche gli analoghi, e determinando una soppressione immediata della produzione e del rilascio di gonadotropine e steroidi gonadici. In un *trial* randomizzato di fase due, in 155 donne con endometriosi confermata laparoscopicamente, elagolix per via orale ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza accettabile, con minime modifiche della densità minerale ossea (Struthers et al 2009).

Gli **inibitori dell'aromatasi** inibiscono la conversione di androgeni in estrogeni, sopprimendo la produzione di estrogeni ovarica e locale. Gli inibitori di terza generazione (anastrozolo, letrozolo, exemestane e vorozolo) sono più potenti e più specifici per l'enzima aromatasi e sono associati a pochi effetti avversi come cefalea, nausea e diarrea. Letrozolo ed anastrozolo, da soli o in combinazione con progestinici, contraccettivi orali, calcio e/o vitamina D, con una durata di trattamento di circa 6 mesi, hanno dato una riduzione del dolore e un miglioramento del funzionamento sociale e fisico (Tosti et al 2017).

I **progestinici orali** inducono una pseudo-decidualizzazione sia dell'endometrio eutopico che di quello ectopico, evitando i cambiamenti ciclici dell'endometrio (e quindi il sanguinamento e l'infiammazione nei siti ectopici) ed inducendo atrofia delle lesioni.

Il **dienogest (DNG)**, strutturalmente correlato alla famiglia del noretindrone, alla dose di 2 mg/die induce anovulazione sopprimendo moderatamente la produzione di estrogeni, down-regola alcuni fattori proinfiammatori, migliora la resistenza al progesterone nel tessuto endometriosico aumentando l'espressione di PR-B e PR-A e riducendo l'espressione di ER β e ER α (**Tab. 1**). In un *trial* europeo multicentrico, il DNG ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza favorevole, con progressiva riduzione del dolore e delle irregolarità mestruali durante un trattamento continuo, e la riduzione del dolore pelvico è risultata persistere per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento (Petraglia et al 2012).

Il **danazolo**, un derivato del 17 α -etiniltestosterone, ha una lieve azione androgenica ma una potente azione antiestrogenica. La scarsa tollerabilità rappresenta il principale inconveniente del danazolo orale: le sue proprietà androgeniche ed anaboliche si associano ad incremento ponderale, acne, seborrea, cefalea, cambiamenti del profilo lipidico e della funzionalità epatica, atrofia vaginale, modificazioni endometriali, interferenza sulla regolarità dei cicli mestruali. Sono state per questo ricercate formulazioni diverse da quella orale: i

	AZIONE DEL DIENOGEST
1. Progesterone resistenza	Migliora resistenza al progesterone
2. Effetto anti-estrogenico	Riduzione della proliferazione cellulare Inibizione locale dell'aromatasi
3. Effetto pro-apoptotico 4. Effetto anti-infiammatorio	Inibizione della sintesi di COX2 e PGE2
5. Effetto anti-neuroangiogenetico	Inibizione dei fattori di crescita

Tab. 1 - Meccanismo d'azione del dienogest

sistemi intrauterini (Igarashi et al 2000) e gli anelli vaginali (Igarashi et al 1998) a rilascio di danazolo riducono significativamente il dolore, con una minore concentrazione sierica rispetto alla via orale e minori effetti collaterali.

I **modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRM)** offrono una maggiore efficacia e flessibilità grazie a: 1) inibizione selettiva della proliferazione endometriale, senza effetti sistemici da deprivazione estrogenica; 2) soppressione reversibile del sanguinamento endometriale, attraverso un effetto diretto sui vasi sanguigni dell'endometrio; 3) capacità di sopprimere la produzione endometriale di prostaglandine in modo tessuto-specifico. Il mifepristone (50 mg/die) si è dimostrato in grado di migliorare il dolore e di indurre la regressione degli impianti endometriosici, con effetti avversi come cefalea e dolore addominale (Kettel et al 1996).

Gli **estroprogestinici (EP)** inibiscono la produzione gonadica di estrogeni attraverso un feedback ipofisario negativo. Possono anche ridurre la produzione di prostaglandine secondaria ad estrogeni endogeni, riducendo lo stato infiammatorio. Gli EP migliorano sia la dismenorrea sia il dolore pelvico non mestruale, con una maggiore efficacia della terapia in continuo rispetto alla terapia ciclica.

TERAPIA CHIRURGICA

La terapia chirurgica degli endometriomi è indicata nel caso di sintomi resistenti a terapia medica o nel caso in cui essi aumentino di dimensioni o siano superiori a 3 cm di diametro nelle pazienti infertili. È sconsigliata, invece, in adolescenti e giovani donne non desiderose di gravidanza e asintomatiche.

Le **tecniche laparoscopiche** comprendono l'escissione completa o enucleazione della parete cistica e la fenestrazione con successiva ablazione/coagulazione della capsula. L'escissione della cisti endometriosica è la tecnica più utilizzata e la migliore in termini di riduzione del numero di recidive, persistenza/ricomparsa del dolore pelvico, ed è associata a un aumento del tasso

di gravidanze spontanee sia nel breve che nel lungo termine. Al fine di ridurre il danno al tessuto ovarico residuo, per cisti situate nella regione ilare dell'ovaio ampiamente vascolarizzata, si può ricorrere a tecniche ibride: escissione dell'endometrioma, esclusa la porzione più adesa all'ilo che viene diatermocoagulata successivamente.

Sono attualmente in studio tecniche di **vaporizzazione laser Co2** combinate con tecnica escisionale: larga parte della capsula viene enucleata mediante *stripping*, dopodiché si procede a vaporizzazione del restante 10-20% di capsula adesa alla porzione ilare dell'ovaio. Ciò permetterebbe una maggiore preservazione della vascolarizzazione del tessuto ovarico e della riserva ovarica rispetto alla cistectomia.

Gli endometriomi sono spesso associati ad altre lesioni endometriosiche, quali aderenze e DIE, non semplici da diagnosticare; e sottostimare estese aderenze è una delle principali motivazioni per cui la chirurgia degli endometriomi è spesso incompleta, con necessità di reintervento. Da qui l'importanza di un'adeguata valutazione preoperatoria di queste pazienti (Exacoustos et al 2014).

INFERTILITÀ

Nello stadio di malattia moderata o grave (stadio III-IV), l'associazione con l'infertilità sembra essere riconducibile alla presenza di tenaci aderenze pelviche, con conseguente ostruzione tubarica, agglutinazione fimbrica e distorsione della normale anatomia pelvica. Nell'endometriosi di stadio minimo o lieve (stadio I-II), invece, la relazione tra infertilità e malattia non è così chiara, poiché potrebbero non crearsi aderenze pelviche tali da creare un grave sovvertimento anatomico. Altri meccanismi alla base dell'infertilità negli stadi iniziali di malattia potrebbero essere: un'aumentata concentrazione nel liquido peritoneale di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF α) e prostaglandine in grado di influenzare la motilità degli spermatozoi, il *binding* alla zona pellucida, la fertilizzazione dell'ovocita, lo sviluppo dell'embrione o la motilità delle tube di Fallopio; un'alterata recettività endometriale all'impianto per anomalie dei livelli di anticorpi e linfociti nell'endometrio; alterazioni della fase luteale e follicolare; anomalie dell'impianto per ridotta espressione di alcune molecole di adesione coinvolte in questo processo (**Tab. 2**).

La diffusa tendenza a procrastinare nel tempo il momento riproduttivo può ulteriormente ridurre le possibilità di concepimento di queste donne, che possono avere già di per sé una riserva ovarica ridotta.

A ciò si aggiunga il fatto che le pazienti con sintomatologia non responsiva a terapia medica spesso sono sottoposte a estesi interventi di chirurgia pelvica, che possono o meno coinvolgere le ovaie. L'asportazione di endometriomi si associa a una perdita di riserva follicolare e la quantità di tessuto sano asportato inavvertitamente è maggiore nel caso dell'escissione di endometriomi bilaterali ed è anche correlata alla coagulazione elettrochirurgica e all'infiam-

SEDE	CAUSA
Ovaio	<ul style="list-style-type: none"> • tessuto ovarico funzionale ridotto per la presenza di endometriomi o per pregressa chirurgia • risposta alterata ad iperstimolazione ovarica controllata
Cavità peritoneale	<ul style="list-style-type: none"> • modificazioni pro-infiammatorie nel liquido peritoneale • cambiamenti nel liquido peritoneale possono influire sull'interazione tra spermatozoi e ovociti
Utero	<ul style="list-style-type: none"> • attivazione di fattore steroidogenico 1 ed aromatasi • alterata recettività endometriale

Tab. 2 - Cause di infertilità nelle donne con endometriosi

mazione locale associata alla procedura. Altro aspetto da considerare è che le pazienti giovani presentano una maggiore ricorrenza degli endometriomi (30-50%), con conseguente necessità di interventi chirurgici ripetuti. Anche un'estesa adesiolisi, pur in assenza di chirurgia ovarica, è associata a una riduzione della riserva follicolare per possibile danneggiamento della vascolarizzazione ovarica. Sono stati inoltre riportati alcuni casi di menopausa precoce iatrogena dopo chirurgia.

Durante il colloquio con la paziente, andrebbe pertanto evidenziata l'importanza di perseguire una gravidanza in giovane età e andrebbe offerto un adeguato *counselling* sulla fertilità presente e futura. Le pazienti giovani con buona riserva ovarica, senza endometriomi bilaterali, senza necessità di chirurgia ovarica imminente estesa o ripetuta, e quelle affette da endometriosi minima/moderata, possono essere gestite conservativamente fino ai 34-36 anni, dopodiché andrebbero riconsiderate le tecniche di preservazione della fertilità poiché la loro efficacia si riduce con l'avanzare dell'età. Tali tecniche andrebbero offerte anche a pazienti con endometriosi moderata che presentano una **riserva ovarica ridotta**, destinate a interventi di chirurgia pelvica estesa o bilaterale e con un'età riproduttiva maggiore. La tecnica più indicata sembra essere la crioconservazione di embrioni o di ovociti, che non influenza negativamente la riserva ovarica ed è meno invasiva di altre tecniche. Possono essere necessari, però, molteplici cicli di stimolazione anche in pazienti giovani e soprattutto in quelle con ridotta riserva ovarica, al fine di raccogliere un adeguato numero di ovociti. Un possibile rischio dell'aspirazione di ovociti in presenza di endometriomi è l'insorgenza di infezioni pelviche o la formazione di ascessi ovarici, eventi che andrebbero discussi con le pazienti. Per quanto riguarda la crioconservazione di tessuto ovarico sano, il prelievo laparoscopico è tecnicamente molto difficile, comporta rischi operatori aggiuntivi in caso di aderenze pelviche e può ulteriormente deteriorare la riserva ovarica. Tuttavia, durante l'asportazione di endometriomi è possibile isolare e crioconservare frammenti di tessuto ovarico sano adiacenti alla cisti (Carrillo et al 2016).

CONCLUSIONI

L'endometriosi è una patologia estremamente invalidante nelle donne in età riproduttiva, in cui va considerato non solo l'aspetto ginecologico ma anche la possibile associazione con altre comorbilità, richiedendo un approccio globale e multidisciplinare. Data la migliore tollerabilità, i progestinici e i contraccettivi orali combinati in continua sono considerati la terapia di prima scelta, anche come strategia per evitare l'intervento. La chirurgia è indicata in caso di sintomi non responsivi a terapia medica o nel caso di idronefrosi e alterazioni dell'alvo. Qualunque sia la tecnica utilizzata, il danno al tessuto ovarico residuo è inversamente proporzionale all'abilità del chirurgo e maggiore nel caso di endometriomi bilaterali. Alcuni studi evidenziano che i tassi di fertilità aumentano dopo chirurgia, suggerendo di eseguire cicli di IVF nell'immediato post-operatorio. Infine, nelle pazienti in cui si prevede un intervento esteso e con riserva ovarica già ridotta, può essere considerata la crioconservazione di ovociti o embrioni prima dell'intervento.

Bibliografia

- Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, et al. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:737-47.
- Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33:317-23.
- Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*. 2014;28:655-81.
- Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, et al. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril*. 2000;74:851.
- Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 1998;13:1952-6.
- Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Treatment of endometriosis with the antiprogestrone mifepristone (RU486). *Fertil Steril*. 1996;65:23-28.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015;21:500-16.
- Lazzari L, Di Giovanni A, Exacoustos C, et al. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci*. 2014;21:1027-33.
- Lazzari L, Vannuccini S, Orlandini C, et al. Surgical treatment affects perceived stress differently in women with endometriosis: correlation with severity of pain. *Fertil Steril*. 2015;103:433-8.
- Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:167-73.
- Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:291-305.
- Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J ClinEndocrinolMetab* 2009;94:545-51.
- Tosti C, Biscione A, Morgante G, et al. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet GynecolReprod Biol*. 2017;209:61-66.
- Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, et al. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci*. 2015;22:1053-9.



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE E DOLORE:



come scegliere
il meglio fra terapie
mediche
e chirurgiche

MILANO
25 MAGGIO 2018

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

- 8.00 - 8.45** Registrazione
8.45 - 9.00 Apertura dei lavori
Lettura magistrale
9.00 - 9.30 L'adolescente con dolore ginecologico:
quando la prima scelta è la terapia medica
Vincenzina Bruni (Firenze)
Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 - 11.00 **Il dolore mestruale e pelvico nella donna giovane: la prospettiva chirurgica**

Moderatori: Filippo Murina (Milano) e Rodolfo Sirito (Genova)

- 9.30-9.50** Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche
Marcello Ceccaroni (Verona)
9.50-10.10 Dolore pelvico nell'adolescente: quando la prima scelta è chirurgica
Mario Meroni (Milano)
10.10-10.30 I trigger anorettali del dolore pelvico
Aldo Infantino (Pordenone)
10.30-10.45 Discussione
10.45-11.00 Coffee Break

Letture magistrali

- 11.00-11.30** Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino
Vincenzo Stanghellini (Bologna)
Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)
e Riccardo Torta (Torino)
11.30-12.00 Lettura magistrale
Endometriosi: il punto sul dolore e gli errori da non commettere
Edgardo Somigliana (Milano)
Introducono: Vincenzina Bruni (Firenze) e
Mario Meroni (Milano)

12.00 - 13.15 **Endometriosi e dolore: come scegliere fra terapia medica e terapia chirurgica**

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano) e Aldo Infantino (Pordenone)

- 12.00-12.20** Strategie terapeutiche di nuova generazione e protezione della fertilità
Stefano Luisi (Siena)
12.20-12.40 Prevenzione delle compitanze nella chirurgia per endometriosi
Marcello Ceccaroni (Verona)
12.40-13.00 Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche
Alessandra Graziottin (Milano)
13.00-13.15 Discussione

13.15-14.00 Lunch

Lettura magistrale

14.00
14.30

- 14.00-14.30** **Contracezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna**
Franca Fruzzetti (Pisa)
Introducono: Alessandra Kustermann (Milano) e Stefano Luisi (Siena)

14.30
15.40

Fibromi uterini: strategie di personalizzazione terapeutica

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa) e Alessandra Graziottin (Milano)

14.30-14.50 **Fibromi uterini e infertilità**

Alessandro Fasciani (Genova)

14.50-15.10 **Fibromatosi uterina: ruolo della miolisi in radiofrequenza**

Rodolfo Siritu (Genova)

15.10-15.30 **Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici**

Alessandra Graziottin (Milano)

15.30-15.40 **Discussione**

15.40
18.00

Il dolore pelvico, vulvare e vaginale: prospettive terapeutiche

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)

15.40-16.00 **Dolore pelvico neuropatico, tra sistema nervoso centrale e cervello viscerale: quali terapie farmacologiche?**
Riccardo Torta (Torino)

16.00-16.20 **Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici**
Filippo Murina (Milano)

16.20-16.40 **Dolore vulvo-vaginale, atrofia vulvo-vaginale e comorbilità sessuali, proctologiche, vescicali, sistemiche: terapie farmacologiche su indicazioni del Progetto Vu-Net**
Alessandra Graziottin (Milano)

16.40-17.00 **Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche**
Arianna Bortolami (Padova)

17.00-17.30 **Discussione plenaria**

17.30-18.00 **Conclusioni**

Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Siritu (Genova) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)

18.00 **Test ECM**

INDICE

Prefazione e ringraziamenti	Pag. 07
Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche	Pag. 08
Dolore pelvico nell'adolescente, quando la prima scelta è chirurgica	Pag. 09
I trigger anorettali del dolore pelvico	Pag. 15
Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino	Pag. 21
Endometriosi: nuove strategie terapeutiche e fertilità	Pag. 27
Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi	Pag. 34
Contracezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna	Pag. 35
Miomi e fertilità	Pag. 39
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica - In singolo o multi-accesso	Pag. 47
Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici	Pag. 51
Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici	Pag. 56
Vu-Net: Dati preliminari del primo Progetto italiano per lo studio e la formazione medica sul dolore vulvare	Pag. 60
Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche	Pag. 66
Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche	Pag. 71