



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

**CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE  
BIOMEDICHE**

*Coordinatore del Corso: Prof. Andrea Fausto Piana*

**CURRICULUM IN MEDICINA DI GENERE, DELL'UOMO, DELLA  
DONNA E DEL BAMBINO**

*Responsabile di Curriculum: Prof. Giampiero Capobianco*

**XXIX CICLO**

***L'isteroscopia nel percorso diagnostico  
della coppia infertile: tra falsi miti e realtà***

***Coordinatore:***

Prof. Andrea Fausto Piana

***Tutor:***

Prof. Salvatore Dessole

***Tesi di dottorato di:***

Dott.ssa Angelica Santoro

**Anno Accademico 2015 – 2016**

[Digitare il testo]

Dott.ssa Angelica Santoro “L’isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell’uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

# Indice

Introduzione .....	pag. 3
- <i>Isteroscopia diagnostica: indicazioni</i> .....	pag. 5
- <i>Isteroscopia diagnostica: controindicazioni</i> .....	pag. 6
- <i>Complicanze immediate</i> .....	pag. 6
- <i>Complicanze tardive</i> .....	pag. 7
- <i>Isteroscopia e infertilità</i> .....	pag. 7
- <i>Effetti psicosociali dell'infertilità</i> .....	pag. 10
Scopo dello studio .....	pag. 13
Materiali e metodi .....	pag. 16
- <i>Criteri d'inclusione</i> .....	pag. 16
- <i>Isteroscopia office</i> .....	pag. 16
- <i>Dotazione tecnologica</i> .....	pag. 18
- <i>Preparazione della paziente</i> .....	pag. 22
- <i>Tempi di svolgimento dell'esame</i> .....	pag. 24
- <i>Tipi di interventi</i> .....	pag. 25
- <i>Questionario</i> .....	pag. 26
Risultati .....	pag. 27
Conclusioni .....	pag. 38
Bibliografia .....	pag. 41

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Dott.ssa Angelica Santoro “L’isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell’uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

## Introduzione

La storia dell'endoscopia, ebbe il suo inizio nel 1805, quando Bozzini inventò un tubo attraverso cui osservare le cavità umane, come il naso, la vagina e il retto. La sorgente d'illuminazione altro non era che la luce di una candela riflessa in uno specchio. Le prime descrizioni che si trovano sull'argomento sono dovute ad Aubinais (1964).

Nel 1869 Pantaleoni rimosse con successo un polipo della cavità uterina che le causava sanguinamento in post-menopausa e cicatrizzò la ferita con nitrato d'argento. Si attribuisce quindi a lui l'invenzione del primo isteroscopio.

Solo nel ventesimo secolo però l'isteroscopia divenne un efficace strumento diagnostico, i primi dati efficaci risalgono infatti agli anni settanta quando si vide uno sviluppo nelle tecniche di distensione dell'utero ed in quelle di illuminazione che risolsero parte delle difficoltà presenti fino ad allora.

Divenne quindi preponderante la risoluzione del problema "mezzo di distensione" per cui vediamo come, prima Heineberg nel 1914 introdusse l'acqua come mezzo di contrasto e poi Rubin, nel 1925 l'anidride carbonica. I primi veri risultati in tal senso si riconoscono nell'opera di Edstrom e Fenstrom che nel 1970 utilizzarono come mezzo di distensione il destrano al 32%: ciò permise un'eccellente visualizzazione e la possibilità di effettuare sia piccoli interventi chirurgici che biopsie (1). Sempre negli anni '70 Lindemann e Gallinat pubblicarono vari articoli che facevano il punto sui vantaggi dell'anidride carbonica durante l'isteroscopia analizzando per la prima volta anche i possibili rischi e le complicazioni che il gas poteva provocare. L'anidride carbonica divenne quindi il mezzo di distensione per eccellenza nel ventennio successivo (2,3).

Alla fine degli anni '80, l'anidride carbonica venne da alcuni sostituita da una

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

soluzione salina fisiologica o da soluzioni a bassa viscosità.

Inoltre l'introduzione di un sistema di flusso continuo rese possibile una chiara visione della cavità anche in caso di sanguinamenti non eccessivi o in presenza di muco e/o secreti ghiandolari. Una buona visione della cavità uterina, considerata essa uno spazio virtuale, è sempre stata legata alla capacità di allontanare tra esse le sue spesse pareti con un ideale mezzo di distensione.

A tutt'oggi viene riconosciuto che i principali mezzi di distensione sono: l'

- ✓ anidride carbonica,
- ✓ destrano 70 ad alta viscosità,
- ✓ destrano a bassa viscosità,
- ✓ destrosio,
- ✓ soluzione salina;

ognuno di questi ha propri vantaggi ,svantaggi e peculiarità.

Nel 1986 Cornier cercò di migliorare le tecniche isteroscopiche e allo stesso tempo di ridurre i disturbi nelle pazienti attraverso l'introduzione di un isteroscopio flessibile rendendo possibile l'esecuzione dell'esame senza l'utilizzo di anestesia. Tale strumentazione consente in oltre l'inserimento al suo interno di apparecchiature aggiuntive come ad esempio dei cavi laser (4). Fu Hamou che nel 1979, per superare l'ostacolo della cervice, creò il microisteroscopio utilizzando la tecnologia delle ottiche che la STORZ poteva allora offrire (modelli HAMOU I e II). Nel modello Hamou I la capacità di ingrandimento del sistema ottico, con una riduzione del calibro a poco più di 4mm, consentendo sia una visione panoramica che a contatto. In seguito un ulteriore passo avanti fu l'introduzione della fotografia che realizzò un importante supporto per la documentazione della diagnosi e per il confronto tra operatori diversi riducendo così in modo significativo le possibilità di errore (5). Fu poi Kott, nel 1978, rivoluzionò la fotografia in ambito isteroscopico, introducendo l'utilizzo del monitor.

Gli strumenti isteroscopici attuali possono essere usati sia a fini diagnostici che operativi. L'endoscopio ha assunto dimensioni minime (4mm di diametro o

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

addirittura 3,5 o 2,9mm) . Il semplice cambiamento della guaina esterna permette di passare da un isteroscopia diagnostico a uno operativo. Attraverso parti accessorie della camicia operativa, strumenti come bisturi, forbici o fibre laser, possono essere introdotte nell'utero.

Tali sviluppi hanno inoltre reso inutile, oltre l'uso dell'anestesia, anche il ricovero, rendendo così possibile l'isteroscopia anche in ambito ambulatoriale.

L'isteroscopia diagnostica e chirurgica sono ormai diventate “gold standard” nella pratica ginecologica riguardante la patologia uterina organica, disfunzionale e nello studio della sterilità.

Gli interventi di isteroscopia operativa sono considerati tra i più importanti e diffusi nella pratica ginecologica; molte tra le patologie più comuni che prima erano di pertinenza della chirurgia convenzionale ora sono dominio delle tecniche isteroscopiche.

L'isteroscopia è oggi tra le tecniche più conservative per l'integrità dell'apparato ginecologico.

È quindi possibile affermare che siano questi i punti di forza che resero possibile un uso sempre più frequente dell'isteroscopia facendo sì che essa sia diventata la metodologia più utilizzata nella diagnostica della patologia endouterina.

### **Isteroscopia diagnostica: indicazioni**

1. Sanguinamenti uterini anomali in puerperio, età fertile, pre e post-menopausa e in pazienti che sono in cura dopo interventi per cancro alla mammella
2. ETV con sospetto di una alterazioni endocavitarie ( ispessimento dell'endometrio, polipi, fibromi, iperplasia, K endometrio, istmocele)
3. Diagnosi precoce di iperplasia endometriale a basso rischio ( semplice, cistica, poliposa, complessa senza atipie )
4. Diagnosi precoce di iperplasia atipica e di K endometrio
5. Stadiazione del K endometrio (valutazione dell'estensione rispetto all'istmo)
6. Sospetto di malformazioni uterine (6)

Dott.ssa Angelica Santoro “L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

7. Polipi cervicali
8. Sterilità e infertilità (7)
9. Pap test ed esami citologici alterati
10. Sospetto di Sdr di Asherman
11. RDT con risultati dubbi o negativi
12. PZ in TOS o terapia con TMX (8)
13. Screening pre-postchirurgico
14. Lost IUD (9)
15. Residui corioplacentari post-abortivi o post-partum
16. Isterosalpingografie patologiche
17. Monitoraggio delle pazienti a rischio oncologico (obesità, diabete, policistosi ovarica)
18. Controllo dopo isteroscopie operative (miomectomie, ablazione endometriale e sinechiolisi per prevenire la formazione di sinechie

#### **Isteroscopia diagnostica: controindicazioni**

- ✓ flogosi pelvica in atto o recente: ISC può comportare diffusione o riacutizzazione della flogosi;
- ✓ K portio invasivo: ISC a rischio di lesione delle pareti cervicali;
- ✓ gravidanza in atto
- ✓ sanguinamento in atto (compromissione della visione della cavità)

#### **Complicazioni immediate**

- perforazioni uterine
- sindrome vagale (pallore, sudorazione fredda, bradicardia e ipotensione)
- sintomatologia dolorosa riferita nel 30 % dei casi è riferita alla distensione della cavità uterina e al momento dell'introduzione dell'isteroscopio.
- sindrome da intravasazione ("fluid overload") del mezzo liquido di distensione (possibile se la P intracavitaria è troppo elevata o i tempi operatori sono molto

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

lunghi o anche in assenza di questi due fattori) (10)

- lesioni traumatiche del canale cervicale
- perforazione uterina
- lesioni vescicali
- lesioni termiche
- emorragie

### **Complicazioni tardive:**

- infezioni (endometriti, salpingiti)
- sinechie post-chirurgiche

### **Infertilità e isteroscopia**

L'infertilità è una componente fondamentale della salute riproduttiva nonché di grande rilevanza sociale.

È stato stimato che 72,4 milioni di coppie sono sterili in tutto il mondo e che 40,5 milioni di queste sono attualmente alla ricerca di trattamento per infertilità (Boivin et al., 2007).

Attualmente, la definizione di infertilità è un tema molto caldo che non ha ancora trovato un accordo comune. Le linee guida NICE (2013) definiscono l'infertilità come un fallimento nel concepire dopo un periodo di 2 anni, mentre Gnoth et al. (2003) sostengono che la questione della subfertilità dovrebbe essere sollevata già dopo sei mesi di rapporti sessuali non protetti senza concepimento, indipendentemente dall'età.

La definizione più comunemente accettata di infertilità è quello del Comitato Internazionale per il monitoraggio fecondazione assistita (ICMART) e della WHO che descrivono l'infertilità come “una malattia del sistema riproduttivo definito dal mancato raggiungimento di una gravidanza clinica dopo 12 mesi o più di regolari rapporti sessuali non protetti”.

Dott.ssa Angelica Santoro “L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Tra le cause includiamo:

- infertilità ovulatoria (30%),
- di sesso maschile (25%),
- delle tube (25%),
- problemi del coito (5%)
- e cervicali ( 5%).

Tutti questi fattori possono agire singolarmente o in varie combinazioni (Impey e figlio,2008).

Se non vengono rilevate cause specifiche di infertilità dopo il completamento di indagini standard di fertilità, è utilizzata l'espressione infertilità 'inspiegabile' (Smith et al., 2003). Le potenziali cause di infertilità inspiegabile sono: patologie endocrine, immunologiche, genetiche e della riproduzione (Pellicer et al., 1998).

La valutazione iniziale della coppia infertile si basa su indagini specifiche, compresi i test di ovulazione e pervietà delle tube, nonché analisi dello sperma.

Un altro studio di donne infertili è la valutazione del “fattore uterino”, poiché la cavità uterina e il suo strato interno, l'endometrio sono considerati fondamentali per l'impianto dell'embrione e placenta normale (Valli et al, 1995;. Fabres et al., 1998; Polisseni et al., 2003; Cicinelli et al., 2005; Taylor et al., 2008; Revel, 2012; linee guida SEGI, 2014).

Attualmente, la tecnica gold standard per la valutazione fattore uterino è isteroscopia, in quanto consente:

- visualizzazione diretta della cavità uterina,
- valutazione dei disturbi patologici pertinenti,
- trattamento di qualsiasi anomalia rilevata;

a differenza delle altre tecniche indirette e puramente diagnostiche quali:

- ecografia transvaginale (TVS),
- isterosalpingografia (HSG)
- SIS / GIS (instillazione ecoguidata di soluzione salina in infusione / gel)

(Bettocchi et al., 2002; Bakour et al., 2006; Sagiv et al., 2006; Di Spiezio Sardo et al., 2010).

Dott.ssa Angelica Santoro “L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Tuttavia, l'uso dell'isteroscopia come procedura di routine in infertilità è ancora in discussione e non vi è univocità sulla sua efficacia e l'efficienza nel migliorare la prognosi le coppie di infertili.

Le linee guida NICE sulla valutazione e nel trattamento della fertilità annoverano che alle donne non dovrebbe essere offerta isteroscopia da sola ma come parte dell'indagine iniziale salvo che clinicamente indicato, poiché l'efficacia di questa tecnica per migliorare esito riproduttivo non è ancora stabilita (NICE, 2013).

D'altra parte lo stato dell'arte ci fa porre una crescente attenzione al 'timing della gravidanza', rappresentando 'un concetto essenziale nella riproduzione umana' (Velde et al., 2000).

La procrastinazione della gravidanza sta diventando una questione cruciale nella gestione della sterilità a causa del drammatico aumento dell'età media delle donne che tentano il concepimento spontaneo o tramite ART. Questo fenomeno sociale deve essere data considerazione alla luce dell'accelerazione dell'invecchiamento ovarico nonché dell'aumento del tasso di aneuploidie sopra i 35 anni di età (Munne' et al., 2012).

La comunità scientifica sta rivalutando la rilevanza clinica dell'isteroscopia nella diagnosi e nel trattamento del fattore uterino e il suo ruolo nella sterilità work-up, grazie al suo potenziale e alla sua capacità di migliorare i risultati riproduttivi e riducendo il tempo di attesa per l'instaurarsi di una gravidanza.

Una revisione Cochrane (Bosteels et al., 2013) ha valutato gli effetti dell'isteroscopia operativa sul tasso di gravidanza confrontando con nessun intervento nelle donne con infertilità inspiegata prima che fossero sottoposte a: inseminazione intrauterina (IUI), IVF o ICSI in serie.

Altre tre reviews sistematiche (El-Toukhy et al, 2008; Bosteels et al, 2010. Potdar et al, 2012) hanno valutato l'effetto di isteroscopia diagnostica e/o operativa sull'esito riproduttiva in donne al primo o successivo tentativo di IVF / ICSI.

Più di recente, la revisione sistematica di Pundir et al. (2014) ha valutato l'uso di isteroscopia di routine prima del primo ciclo / ICSI-FIV. Tutti questi autori si sono trovati di fronte a scarse evidenze disponibili, costituite da studi che mostravano una scarsa efficacia o addirittura una totale assenza di efficacia.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Mentre prima di determinare se un intervento produce il risultato atteso in un gruppo selezionato di pazienti trattati sotto condizioni ideali, quest'ultimo misura il grado di effetto benefico nel 'Mondo reale' di pratica clinica.

Anche se l'efficacia e l'efficienza esistono su un continuum, la generalizzazione dei risultati di prova dipende in gran parte il punto di vista dell'osservatore e dalle condizioni in oggetto.

Di conseguenza, qualsiasi intervento sanitario è raramente consigliato quando mancano prove prammatiche.

In queste circostanze, poiché le prove disponibili valutano l'efficacia di isteroscopia in popolazioni selezionate di donne sterili, solo nell'ambito 'artificiale' del processo, nessuno degli autori è stato in grado di trarre conclusioni definitive sul ruolo dell'isteroscopia diagnostica e operativa nel trattamento della sterilità.

### **Effetti psicosociali dell'infertilità**

Sebbene i tassi di infertilità varino in base a razze e gruppi etnici, si stima che circa una coppia su dieci sia infertile [11].

Le tecniche avanzate di PMA sono oggi in grado di offrire una speranza a molte coppie, ma i trattamenti per la cura dell'infertilità hanno involontariamente generato conseguenze sociali e psicologiche per l'individuo, come:

- isolamento,
- stress,
- insoddisfazione,
- sofferenza,
- perdita di controllo sulla propria vita,
- stigmatizzazione sociale [11,12].

L'incapacità di concepire è vissuta come una situazione di stress che coinvolge sia il singolo sia la coppia con notevoli ripercussioni sociali e sofferenza personale.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Ad esempio, in alcune culture la maternità è vista come l'unico modo per le donne di migliorare lo status della loro famiglia e della comunità.

Grazie ai progressi scientifici è diventato molto più semplice diagnosticare e trattare casi di infertilità, portando però a valutarla come una condizione esclusivamente fisica piuttosto che psicologica e sociale [13].

Le pazienti sono spesso rassicurate dai medici riguardo il loro livello di stress, ma gli aspetti psicologici sono relegati in secondo piano. Come risultato, lo stato psicologico dei pazienti può essere trascurato, nonostante una ricca letteratura clinica sulle conseguenze psicosociali dell'infertilità [13,14].

Nelle donne il processo di valutazione di diagnosi di sterilità può includere frequenti controlli dei livelli ormonali nel sangue e monitoraggi quotidiani del ciclo mestruale attraverso ecografie transvaginali; procedure diagnostiche più invasive includono, oltre all'isteroscopia, isterosalpingografia e laparoscopia [15]. Negli uomini invece è prevista l'analisi del liquido seminale, dei livelli ormonali, se necessario, e in alcuni casi l'esecuzione di ecografia e, solo nei casi più complessi, biopsia testicolare.

Per le coppie quindi è stressante, doloroso e umiliante sottoporsi a tali procedure.

Le tecniche attualmente in pratica nei centri di PMA prevedono: IUI (inseminazione intrauterina), FIV-ET, ICSI. Forse una delle conseguenze emotive più difficili nell'infertilità è la perdita di controllo sulla propria vita [16].

Per molte coppie l'infertilità diventa il punto focale dei discorsi e dei compiti quotidiani, spesso con l'esclusione di altri aspetti importanti della vita [17].

La maggior parte dei pazienti che afferiscono ai Centri di infertilità, in particolare le donne, considera la valutazione e i trattamenti dell'infertilità l'esperienza più sconvolgente della propria esistenza [18].

Psicologicamente l'infertilità ha un impatto a vari livelli sulla vita di una donna. Nei colloqui con le donne infertili i temi emotivi più comunemente menzionati sono il lutto e la depressione, la rabbia, la colpa, lo shock emotivo e il conseguente rifiuto ad accettare la situazione.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Il proprio senso di competenza e l'autostima sono subito compromessi, poiché le donne si sentono incapaci di affrontare quello che le altre sembrano fare con apparente facilità [19].

Anche gli uomini hanno ripercussioni psicologiche, ma la loro esperienza sembra essere trascurata nella letteratura clinica [20,21]. Una ricerca americana indica che gli uomini aumentano il loro coinvolgimento nel lavoro e in altre attività; sono più ottimisti e sono meno inclini ad accettare un supporto psicologico esterno [22]. Sembrano predisporre alla transizione verso uno stile di vita senza figli più facilmente rispetto alle loro partner [16,23].

L'aspetto comunque più citato in letteratura è la conferma di una manifestazione più accentuata di stress emotivo da parte degli uomini, che si avvicina a quello provato dalle donne infertili quando sono i responsabili dell'infertilità; al contrario, la loro reazione è significativamente più lieve se la diagnosi è per ambedue i partner. Sembra che non sia la diagnosi di per sé a determinare il peso dello stress emotivo nell'uomo, ma che sia, invece, la tendenza ad accettare o meno la responsabilità della situazione a influenzare il livello di coinvolgimento maschile.

## Scopo dello studio

La donna tradizionalmente guida le scelte riguardanti gli stili di vita della famiglia e “si prende cura” della salute della propria famiglia. Dall'alimentazione ai controlli medici, se le scelte e le azioni attuate sono adeguate e corrette, esse diventano uno strumento attivo di buone pratiche di prevenzione e di promozione della salute per tutti i componenti del nucleo familiare: adulti, bambini e spesso anziani.

*E' attraverso la salute della donna che passa la salute della famiglia e di una società.*

Le donne rivestono quindi il ruolo di "*guida della salute*" infatti, sono proprio le misure di prevenzione adottate per se stesse e per i propri familiari che possono influire e condizionare lo stato di salute presente e futuro, anche se troppo spesso questo ruolo viene sottovalutato o addirittura ignorato.

E' attraverso la salute della donna che passa la salute della famiglia e di una società. Solo a titolo di esempio basti pensare alla decisione di assumere acido folico in previsione di una gravidanza, alla scelta di vaccinare o no un figlio, alle scelte alimentari e alla scelta dell'attività sportiva di un figlio o di attività più o meno attive, che incidono sullo sviluppo di obesità e così via.

La donna però non è solo una "guida per la salute", spesso è anche colei che si prende cura del familiare fragile perché malato, disabile o anziano la così detta "*caregiver*"; il 46° rapporto del CENSIS sulla situazione sociale del paese ha evidenziato che tale ruolo è ricoperto da donne nel 70% dei casi.

Mentre però nel ruolo di *health driver*, soprattutto per quanto riguarda la promozione della salute dei figli, generalmente la donna ha dalla sua parte l'età e le forze per farlo e spesso anche il sostegno del partner ed un contesto sociale favorevole a supportarla, nel ruolo di *caregiver*, figura di riferimento essenziale per il soggetto non autosufficiente, la situazione è spesso completamente diversa.

Dott.ssa Angelica Santoro “L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

In presenza di un familiare affetto da una malattia grave, la *caregiver* si fa carico della nuova realtà aggiuntiva ad una quotidianità già complessa e faticosamente gestibile (conciliazione lavoro, casa, il resto della famiglia ETC ) con dispendio di energie e risorse fisiche e psichiche che non vengono reintegrate in alcun modo. In questi casi le donne dovrebbero poter contare su figure di supporto all'assistenza domiciliare, dovrebbero rispettarsi, tutelare le proprie condizioni e trovare degli spazi per se stesse, proprio per la salvaguardia della propria salute fisica e psichica, un po' come ci viene insegnato quando saliamo a bordo di un aereo: in caso di difficoltà pensa prima a te stesso per essere in grado di aiutare poi gli altri.

Proprio ponendo l'accento su tali brevi ma essenziali concetti, che questo studio si pone come obiettivo fondamentale quello di evidenziare come, in un percorso già molto impegnativo fisicamente e psicologicamente, si renda necessario attuare strategie diagnostico-terapeutiche che risultino il meno impattanti possibile sul benessere della donna e sulla sua vita privata/professionale.

Tale studio, comprendendo solo una popolazione femminile, non tende ovviamente a studiare alcuna differenza di genere, ma a trovare metodiche che migliorino l'aderenza della paziente alla terapia, ottimizzando il rapporto costo-benefici e mirando, in futuro, a sviluppare campagne d'informazione che possano essere le più realistiche possibili.

In questa ottica ci proponiamo di migliorare i canali d'informazione, rendendoli il più possibile aderenti alla realtà, tali da poter assicurare la donna su:

- reali tempi di esecuzione dell'esame
- reale possibilità di discomfort legato alla procedura isteroscopia ambulatoriale
- reale possibilità di risoluzione del problema collaterale che ha portato la donna a procedere all'esecuzione dell'isteroscopia
- miglioramento dei canali informativi ufficiali (personale sanitario)

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Con gli obiettivi dello studio appena esposti, abbiamo dunque osservato nella nostra popolazione i seguenti parametri:

- compliance della paziente
- aderenza allo studio
- efficacia della procedura isteroscopica
- tasso di ricoveri legati alla procedura
- tasso di natalità diretta, nascita di feto vivo a termine o pretermine
- tasso di abortività (perdita spontanea di una gravidanza clinica prima di 20 settimane di gestazione)
- complicazioni correlate alla procedura (qualsiasi complicazione determinata dall'isteroscopia)
- fattore maschile.

## **Materiali e metodi**

Abbiamo condotto uno studio osservazionale conoscitivo selezionando 196 soggetti tra le 820 pazienti sulle quali ho personalmente eseguito isteroscopia ambulatoriali c/o il servizio della Clinica Ostetrico Ginecologica tra il 2013 e il 2015.

I dati saranno analizzati utilizzando tecniche di statistica descrittiva e inferenziale. In particolare per le quantità numeriche saranno svolti modelli ANOVA (analisi normalizzata di varianza) per testare la significatività di eventuali differenze.

### **Criteri di inclusione:**

Sono state selezionate tutte le donne con diagnosi di infertilità/sterilità per un totale di 196 pazienti:

- ✓ sulle quali è stato possibile eseguire isteroscopia office,
- ✓ che avessero dato il loro assenso all'esecuzione dell'esame mediante firma del consenso informato,
- ✓ che avessero dato il consenso alla partecipazione allo studio
- ✓ con o senza anomalie cavità uterina,
- ✓ al primo tentativo di PMA o già sottoposte a uno o più falliti tentativi di IUI / IVF / ICSI falliti.

### **Isteroscopia office**

- ✓ esame di II livello che viene eseguita regime ambulatoriale,
- ✓ senza digiunare,
- ✓ senza alcun tipo di anestesia o preparazione farmacologia, (profilassi antibiotica nelle pazienti portatrici di valvulopatie cardiache),
- ✓ senza esami del sangue,
- ✓ senza dover applicare lo speculum, (TECNICA "NO TOUCH"),
- ✓ il collo dell'utero non viene afferrato con le pinze né dilatato e neppure sondato

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

con l'isterometro.

Viene cioè eliminato ogni espediente che può provocare ansia, paura e soprattutto dolore. Con questi semplici accorgimenti viene ridotta la possibilità di provocare dolore nella paziente.

- l'esame, se correttamente eseguito, dura in genere 1 o 2 minuti e può lasciare solo un dolore crampiforme simil-mestruale sopra il pube o all'altezza della spalla che scompare in pochi minuti senza bisogno di alcuna terapia
- per distendere la cavità dell'utero e rendere possibile visualizzarne l'interno, si utilizza un mezzo liquido come una soluzione fisiologica
- la riuscita dell'esame e l'accettabilità da parte della paziente dipendono dall'uso di una tecnica corretta, da una strumentazione adeguata e efficiente, dall'abilità dell'operatore che nasce anche da una predisposizione naturale ma soprattutto da un lungo training di formazione e dal numero di esami eseguito.

E' lecito a questo punto introdurre il concetto di "*See and Treat*" per cui qualora venga diagnosticata una patologia endocavitaria trattabile in regime ambulatoriale, è possibile procedere immediatamente al trattamento, senza rimandare la paziente ad un secondo intervento chirurgico.

Esistono però diversi limiti alle indicazioni e alla fattibilità di tale approccio.

Il prerequisito essenziale sia per una corretta diagnosi che per un successivo adeguato ed efficace trattamento è rappresentato dalla visione della cavità.

### **Dotazione tecnologica necessaria (Fig. 1):**

- monitor
- endocamera  
(Telecamera a 3CCD ed alta definizione, garantisce la migliore traduzione di qualità di immagine. Fondamentale il bilanciamento cromatico sul bianco, congruità del fuoco ed utilità dello zoom parafoCALE),
- sorgente luminosa
- cavo luce  
(la trasmissione della luce dalla lampada allo Xenon all'isteroscopia avviene attraverso un cavo a fibre, le cui condizioni e stato di manutenzione risultano fondamentali e devono essere monitorizzate per garantire un'adeguata luminosità al campo visivo. La visione isteroscopica può essere severamente oscurata quando oltre la metà delle fibre contenute nel cavo luce risultano compromesse) (Lampade allo xenon: 6500°K  
In questo momento sono le migliori sul mercato per "realtà" cromatica. La luce mantiene la medesima intensità per 500 ore)
- ottica
- endomat  
(Sviluppato da Hamou e prodotto da Karl Storz Endoscopy è particolarmente adatto per l'isteroscopia operativa ambulatoriale. I diversi parametri (flusso, pressione, aspirazione) sono settati sul dispositivo in modo da ottenere una P media intrauterina costante di 30-40 mmHg. Questi valori, più bassi dei 70 mmHg presenti all'interno delle tube, prevengono il passaggio del mezzo di distensione all'interno della cavità peritoneale, scongiurando così sia il rischio di reazione vagale che di dolore della paziente)

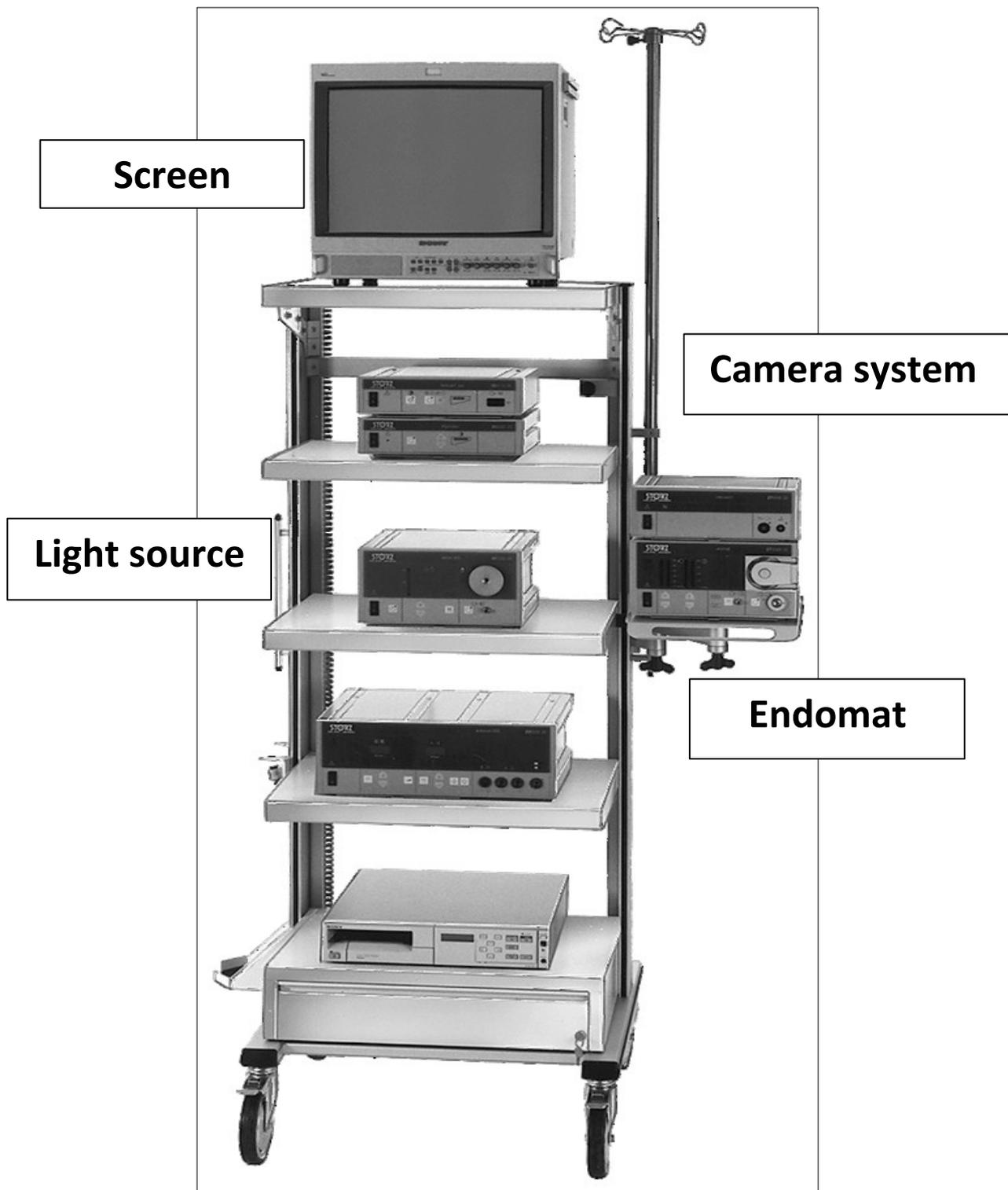
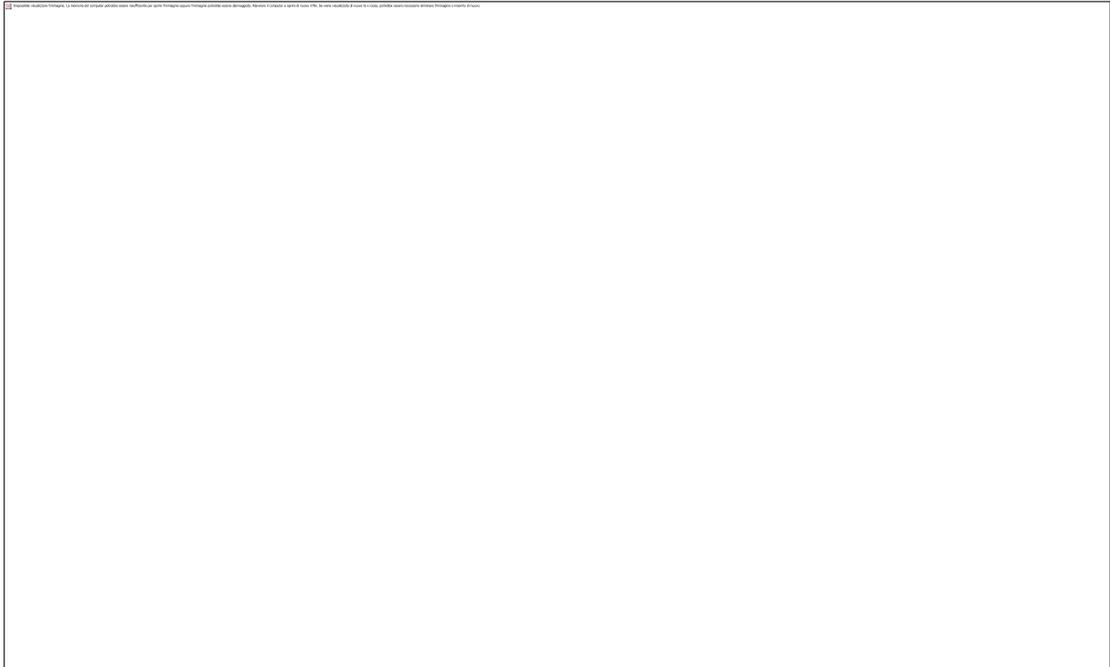


Fig.1

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari



(Fig. 2)

Isteroscopio Campo ® Storz (Fig 2):

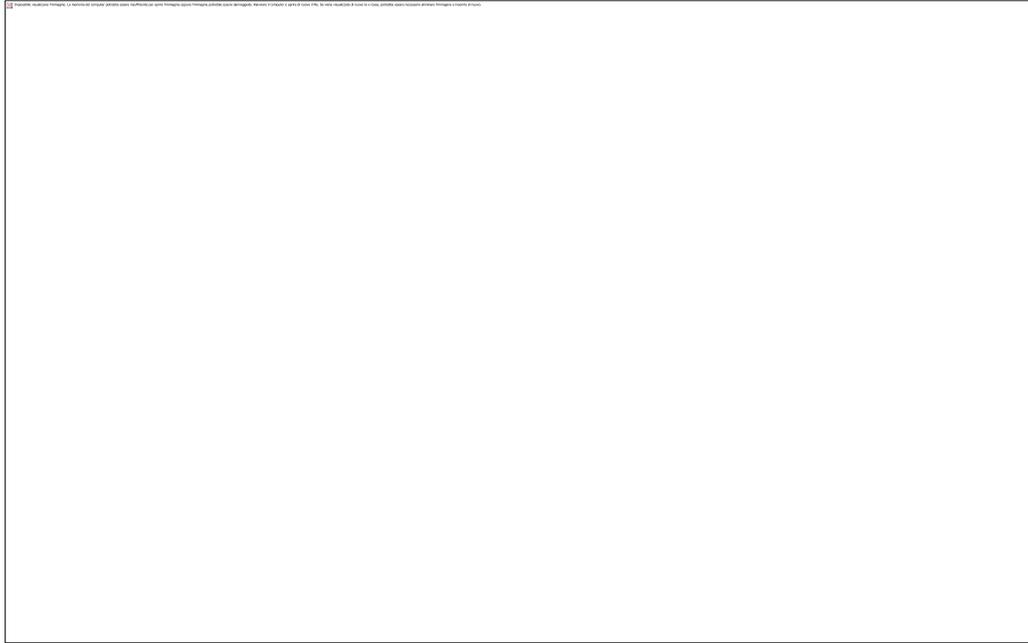
strumentario pluriuso a flusso continuo. Il diametro del canale operativo permette l'utilizzo di strumenti semi rigidi fino a 7Fr, visione con ottiche HD.

Diametro esterno 5mm, sezione ovale (\*), ottica a visione 30°.

\*l'orifizio uterino interno è di norma ovale, con un maggiore asse trasversale del diametro medio di circa 4-5 mm; inoltre, il 60% delle fibre nervose sensitive è localizzato su di esso. Per tale motivo, se si tenta di introdurre al suo interno un isteroscopio con profilo circolare del diametro di 5 mm, sarà necessario modificare la disposizione spaziale delle fibre muscolari, inducendo dunque inevitabilmente lo stiramento di alcune di esse e la stimolazione delle fibre nervose sensitive che, in ultima analisi, provocherà dolore alla paziente.

Questo strumentario si adatta invece perfettamente all'anatomia del canale cervicale; così una semplice rotazione di 90° dello strumento sull'endocamera sarà sufficiente ad allineare il suo maggiore asse con l'asse trasversale dell'orifizio uterino interno.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari



(Fig. 3)

Versascope ® Ethicon (Fig. 3):

ottica a fibre di 1,9 mm di diametro con angolo di visione di 0 gradi (che diventa di 10 gradi una volta inserita nella camicia) e singola camicia esterna monouso con canale di irrigazione e di aspirazione. Camicia dotata di un ulteriore canale di plastica espandibile: quando la cannula di aspirazione è inserita al suo interno, si realizza un circuito a flusso continuo del mezzo di distensione. Attraverso questo stesso canale, possono essere inseriti strumenti meccanici semirigidi da 7 French o elettrodi bipolari da 5 French, consentendo l'immediata conversione di una procedura diagnostica in una operativa.



(Fig. 4) Strumenti Operativi Meccanici Strumenti semirigidi 5Fr (1,5 mm), adattabili al canale operativo dei ministeroscopi a doppio flusso.

### **Preparazione della paziente**

A tutte le pazienti sottoposte all'esame è stato effettuato un counselling pre-isteroscopico nel quale è stato accuratamente spiegato:

- significato diagnostico dell'indagine,
- possibili eventi avversi,
- possibili insuccessi associati alla procedura ambulatoriale,
- possibile comparsa di disagio pelvico,
- possibile evenienza di un dolore di lieve o media entità, generalmente assimilato a "dolore di tipo mestruale";
- immediata sospensione dell'esame in caso di esordio di sintomatologia dolorosa di rilievo.

(Il dolore pelvico ed il riflesso vagale rappresentano le uniche complicanze dell'isteroscopia diagnostica,

Nella paziente in età fertile è fondamentale la temporizzazione dell'esame in fase follicolare (dal 7° al 12° giorno del ciclo), per le minori interferenze interpretative dell'imaging derivanti dalle modificazioni funzionali dell'endometrio della fase luteale.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

L'esame isteroscopico, quando possibile, ha previsto il coinvolgimento della paziente alle varie fasi dell'esame attraverso la visione sul monitor e la modalità colloquiale.

Non è dimostrato il vantaggio di una profilassi antibiotica perioperatoria né quello di una disinfezione dei genitali esterni preliminarmente all'indagine nella prevenzione di complicanze infettive, tali procedure non sono state eseguite.

La paziente è posta nella classica postura ginecologica con l'accorgimento, soprattutto utile nei soggetti obesi, di allineare il perineo al bordo del letto operatorio, allo scopo di minimizzare gli impedimenti, sia nel raggiungimento della cavità endometriale che nella gestualità rotatoria dell'isteroscopia durante l'accesso endouterino e la visualizzazione endometriale.

Al di sotto del perineo della paziente è stata collocata una garza, allo scopo di poter individuare e recuperare più agevolmente frammenti di tessuto destinati alla valutazione patologica ed accidentalmente perduti durante gli eventuali tempi di esecuzione di una biopsia mirata.

La visita ginecologica precedente l'indagine isteroscopica non è stata necessaria in nessun caso giacché il tempo vaginoscopico è stato il mezzo per valutare la condizione di antiversione o retroversione uterina.

Tale tecnica è definita transvaginoscopica (o tecnica "*no touch*"), tecnica di accesso alla cavità uterina descritta da Stefano Bettocchi nel 1997, si fonda sull'utilizzo del solo isteroscopia, eliminando la necessità di inserimento dello speculum, della presa cervicale con pinza a due denti dedicata, dell'anestesia locale, dell'isterometro e dei dilatatori di Hegar utilizzati nella tecnica classica).

Essa rappresenta la tecnica migliore in termini di compliance globale della paziente e di miglioramento di tempi e costi di esecuzione dell'esame ambulatoriale, presentando equivalenza in termini di efficacia diagnostica e di fattibilità rispetto alla tecnica classica.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

### **Tempi di svolgimento dell'esame:**

□ - identificazione dell'OUE (l'incisura a ore 6 presente sul profilo circolare del campo visivo corrisponde all'estremo di una lente frontale dell'isteroscopio di 30° e ne indica l'orientamento anteriore;

□ - progressivo accesso dell'isteroscopio, solidale all'orientamento del canale cervicale, attraverso l'adattamento della visione isteroscopica secondo una visione foro-obliqua orientata verso la parete anteriore dell'endocervice, mantenendo il target endocervicale a ore 6;

□ - rotazione dell'isteroscopio in senso antiorario, determinato dall'ampliamento del diametro trasversale a livello endocervicale medio, gestualità che porta l'estremità della lente frontale (30°) a ore 4, privilegiando la visione della parete cervicale di destra ed il contemporaneo confronto del diametro maggiore dell'isteroscopio (a conformazione ovale) con il maggior diametro del canale cervicale;

□ - accesso alla giunzione cervico-istmica avviene attraverso un'ulteriore minima rotazione in senso antiorario dell'isteroscopio che porta l'estremo della lente frontale a ore 3, mantenendo la visione privilegiata della parete di destra, nell'adattare la progressione atraumatica dell'isteroscopio all'anatomia endocervicale individuata;

□ - superamento dell'OUI;

□ - in pochi secondi si ottiene la distensione della cavità endometriale;

□ - quando la visione è stata oscurata da sangue, muco o frustoli mucosi, l'avanzamento dell'isteroscopio e l'apertura dell'outflow hanno consentito rapidamente al mezzo di distensione liquido una soddisfacente clearance endocavitaria e il ripristino di un'adeguata visione;

□ - posizionamento al centro della cavità endometriale;

□ - attraverso movimenti dell'isteroscopio, prevalentemente di tipo rotatorio, sfruttando la foro obliquità della panoramica, è stata possibile l'ispezione completa delle regioni cornuali e parietali

(I movimenti di lateralità dell'isteroscopio sono stati essere ridotti al minimo, per evitare sollecitazioni meccaniche algiche alle strutture cervico-istmiche uterine);

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

□ - a questo punto abbiamo ottenuto una corretta valutazione semeiologica della patologia endocavitaria

### **Tipi di interventi**

- isteroscopia diagnostica inserita nel percorso iniziale di PMA
- isteroscopia operativa inserita nel percorso iniziale di PMA
- isteroscopia diagnostica successiva al fallimento di PMA
- isteroscopia operativa successiva al fallimento di PMA

A tutte le pazienti che avessero quindi firmato il consenso informato per l'esecuzione della procedura endoscopica previo adeguato counselling è stato somministrato un breve questionario (tempo di elaborazione stimato di circa 3-5 minuti).

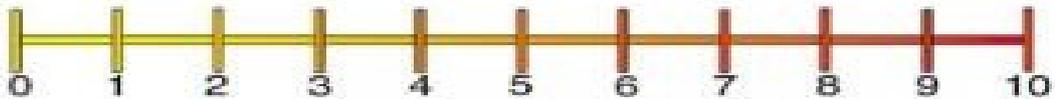
Le pazienti sono state informate a tela riguardo che:

Per la segretezza dei dati forniti con il presente questionario: Si fa presente ai sensi della legge 675/1996 e del successivo D.L.vo 196/2003 che tutte le informazioni raccolte con i questionari saranno utilizzate esclusivamente per scopi di ricerca scientifica (art. 12, c. 1, punto d). I dati raccolti nell'ambito della presente indagine, inoltre, sono tutelati dal segreto statistico e pertanto non possono essere comunicati o esternati se non in forma aggregata, in modo che non se ne possa fare alcun riferimento individuale, e possono essere utilizzati solo per scopi statistici (art. 9 del decreto legislativo 6 settembre 1989, n. 322). I dati raccolti infine saranno resi anonimi, in sede di trattamento informatico, ai sensi dell'art. 1, c. 2 punto i) della legge 675/1996.

In oltre le pazienti sono state informate che tale questionario sarebbe stato allegato a copia conforme del referto isteroscopico totalmente anonimo, privo cioè di ogni dato anagrafico relativo alla paziente stessa fatta eccezione per l'età.

## Questionario

1. Da chi è stata inviata a eseguire l'esame?  
(privato/SSN)
2. Ha ricevuto informazioni riguardanti l'isteroscopia dal medico inviante?  
(si/no)
3. Ha eseguito ricerche personali in merito all'isteroscopia ambulatoriale?  
(si/no)
4. Se ha risposto "si" alla precedente domanda, come ha ottenuto tali informazioni?  
(amica/internet/tv/carta stampata)
5. In base alle informazioni in suo possesso pensa che l'isteroscopia sia una procedura dolorosa?  
(si/no)
6. Come ha tollerato l'esecuzione dell'isteroscopia?  
(bene/non bene)
7. In particolare, dovendo esprimere il dolore provato, se presente, secondo la Scala numerica del dolore (NRS), come lo definirebbe?



8. Le attese create dalle informazioni in suo possesso prima di eseguire l'isteroscopia sono state conformi alla realtà?  
(si/no)
9. L'isteroscopia ambulatoriale ha avuto impatto sulla sua vita privata e/o lavorativa?  
(si/no)

## Risultati

Nel triennio 2013-2015 ho eseguito 820 isteroscopie office presso il servizio fornito dalla Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università degli Studi di Sassari, avendo la possibilità di eseguire numerosi interventi, quali polipectomie, biopsie endometriali e lisi di sinechie, tutti in regime ambulatoriale.

Tali competenze sono state in oltre sostenute e rafforzate dallo svolgimento di corsi di formazione e dalla presenza, sempre fondamentale e irrinunciabile di un tutor con grande esperienza quale è la dott.ssa Nuccia Vargiu.

In questo contesto è stato possibile sviluppare una *learning curve* (rapporto tra tempo necessario per l'apprendimento e la quantità di informazioni correttamente apprese) tutta in ascesa evidenziando come nel tempo trascorso vi sia stata una diminuzione nel tempo di esecuzione dell'esame favorita da una sempre maggior manualità con lo strumento endoscopico che di conseguenza ha comportato una notevole facilitazione nell'introduzione dell'isteroscopio, dal tempo vaginoscopico a quello prettamente isteroscopio, nonché un miglioramento nella tecnica di asportazione delle eventuali lesioni endocavitarie rilevate in sede di esame che potessero essere rimosse in successione a tempo diagnostico nonché la rapida e precisa esecuzione di biopsie mirate quando necessario.

Quanto appena detto serve non solo a sottolineare quanto sia rilevante il training nelle procedure endoscopiche ma anche quanto l'agevole esecuzione di un esame eseguito a paziente vigile, possa migliorare la riuscita dell'esame stesso influenzando positivamente la compliance della paziente.

Tra le 820 pazienti valutate sono quindi state selezionate le pazienti giunte presso il servizio di isteroscopia con diagnosi di infertilità/sterilità, tale cluster consta di 196 soggetti (24% del totale) di età compresa tra i 25 e i 45 anni (età media 37,1 anni) che hanno aderito tutte volontariamente allo studio e arrivate all'esecuzione dell'esame come tappa obbligata nell'iter diagnostico della PMA.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Il 53,8% di queste afferivano al servizio inviate da un professionista/centro privato e il 46,2% dal SSN.

L'84% riferiva di aver ricevuto un adeguato counselling dal medico che aveva proposto l'esame, mentre il 16% lamentava carenza sotto l'aspetto delle informazioni ottenute.

Verrebbe quindi da pensare che solo tali informazioni adeguatamente ricevute avessero colmato i dubbi legati all'esecuzione della procedura ma analizzando le risposte delle pazienti è emerso che l'85% di esse è ricorsa alla ricerca di ulteriori informazioni con svariati mezzi.

Dato che siamo tutti "figli dei nostri tempi" non ci siamo potuti stupire nel rilevare che:

- la stragrande maggioranza (73%) delle donne ha ricercato tali informazioni su internet,
- la "stampa" in generale (5.5%),
- amici/familiari (4.5%)
- la televisione (1.5%).

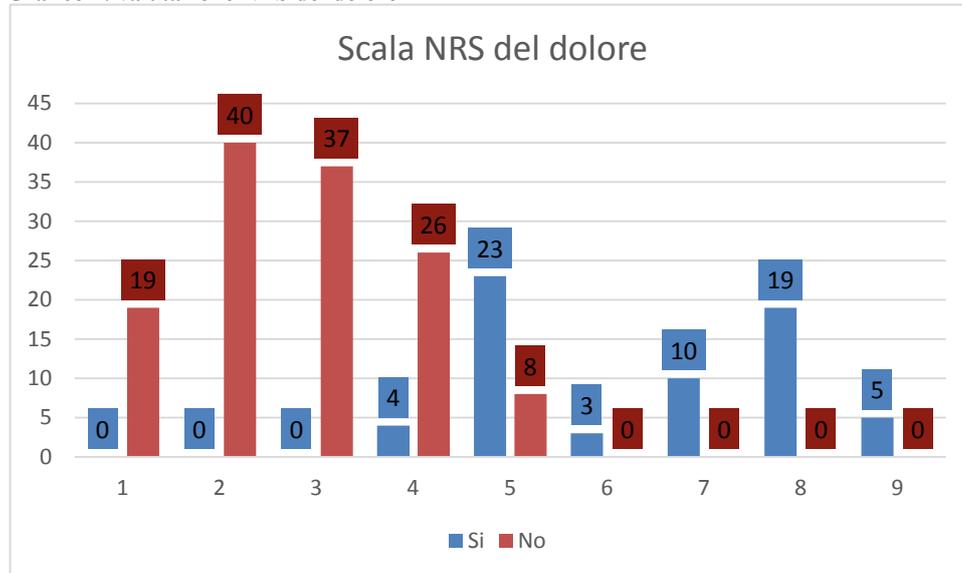
Il 5% delle paziente riferiva in oltre una precedente esperienza diretta.

In base a tutte le informazioni ricevute/reperate è emerso un dato decisamente sconcertante, in quanto la quasi totalità dei soggetti si aspettava di provare dolore durante l'esecuzione dell'esame (194 soggetti), per cui possiamo dire di partire svantaggiati ritrovandoci di fronte a una situazione di pregiudizio (*"Idea, opinione concepita sulla base di convinzioni personali e prevenzioni generali, senza una conoscenza diretta dei fatti, delle persone, delle cose, tale da condizionare fortemente la valutazione, e da indurre quindi in errore"* cit. *Enciclopedia Treccani*) che, se non debitamente affrontata in sede di valutazione preinterventistica potrebbe compromettere l'esecuzione dell'esame stesso.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Questo dato appare rilevante soprattutto alla luce di quanto emerso dalla valutazione sulla NRS somministrata alle pazienti successivamente all'esecuzione dell'esame (Grafico 1)

**Grafico 1: valutazione NRS del dolore**



Infatti, rispetto all'aspettativa di dolore riferita dalle pazienti in base alle informazioni in loro possesso prima dell'esecuzione dell'esame, per cui 194 su 196 donne esaminate riferiva di aspettarsi una sintomatologia dolorosa, il risultato a seguito dell'esame sulla corrispondenza aspettative/realità è emerso che il 33% dei soggetti in studio ha effettivamente provato dolore mentre il 67% non ha provato dolore o ha riferito un dolore tollerabile.

Del 67% (130 pz) che invece non ha provato dolore o ha riferito un dolore tollerabile il valore NRS si attestava tra 1 e 4 (1=15%; 2=31%; 3=28%; 4=26%)

A questo dato sommiamo anche il fatto che il 41% dei soggetti ha riferito uno o più precedenti cicli di PMA con esito negativo, il che va a sommarsi allo stato di stress già presente per l'esecuzione dell'esame.

Il 58% delle donne non aveva alcuna gravidanza alle spalle (P0000), 15% P0010; 6% P0020; 6% P0030; 2% P0040; 5% P1001 (1PS); 3% P2002 (2PS); 3% P1001 (1TC); 1% P1102 (2TC).

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

L'esecuzione ha previsto l'utilizzo casuale di due strumenti endoscopici: su 94 pazienti è stato utilizzato il Gynecare® (Heticon) e sulle restanti 102 è stato utilizzato il Campo® (Stortz). Le stesse pazienti non erano a conoscenza del tipo di strumento utilizzato, ne l'operatore decideva quale strumento usare in quanto veniva fornito casualmente dall'assistente.

L'analisi di varianza applicata ai dati NRS ha consentito di evidenziare non vi è differenza significativa tra il livello di dolore riferito in relazione allo strumento utilizzato. (Grafico 2)

In particolare la media per il livello di dolore per lo strumento Campo® è stata di 4,04 (STDV=2,18), mentre quella per Gynecare® è stata di 3,91 (STDV=2.19)

L'analisi di varianza ha presentato P value di 0,68

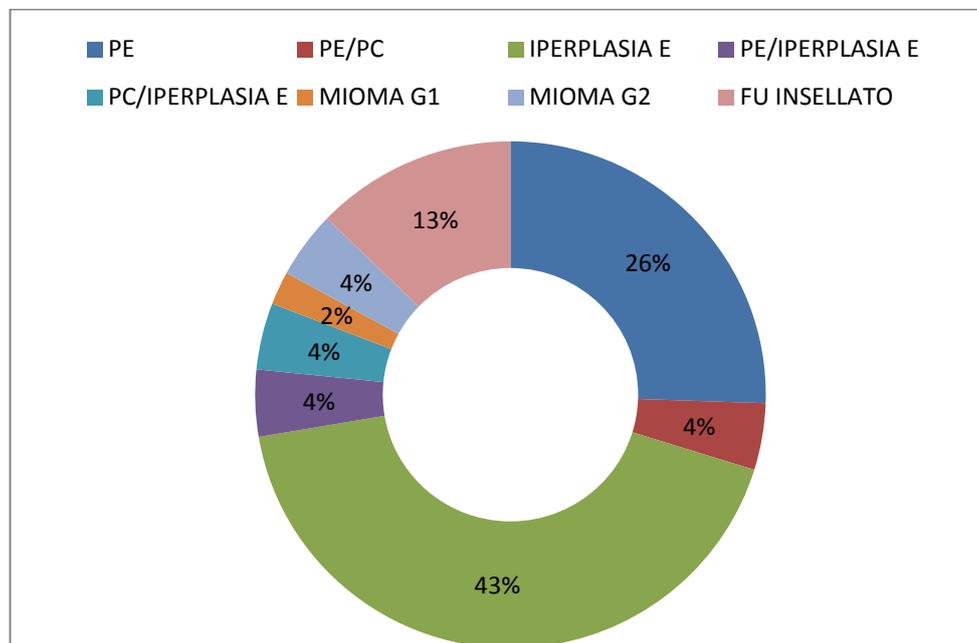
Level	N	Mean	StDev	Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev
C	94	4,043	2,185	(-----*-----)
G	102	3,912	2,194	(-----*-----)
				-----+-----+-----+-----+-----
				3,60            3,90            4,20            4,50

**Grafico 2: confronto del dolore in base allo strumento usato**

126 donne sono giunte con sola diagnosi di Infertilità/sterilità (64%), mentre per il restante 26% esisteva una seconda ipotesi diagnostica (ecografica o anamnestica). Da queste ultime vanno eliminate le pazienti che portavano come seconda diagnosi la “poliabortività” (12 casi, 6% del totale) in quanto tale concetto va ad inserirsi nella definizione di infertilità.

Tra le 126 pazienti che sono giunte a eseguire isteroscopia come sola tappa obbligata nel percorso PMA nel 59% dei casi effettivamente la cavità uterina è risultata regolare mentre nel 41% dei casi (52 pazienti) vi è stato un riscontro occasionale di alterazioni endometriali, cervicali o miometriali.

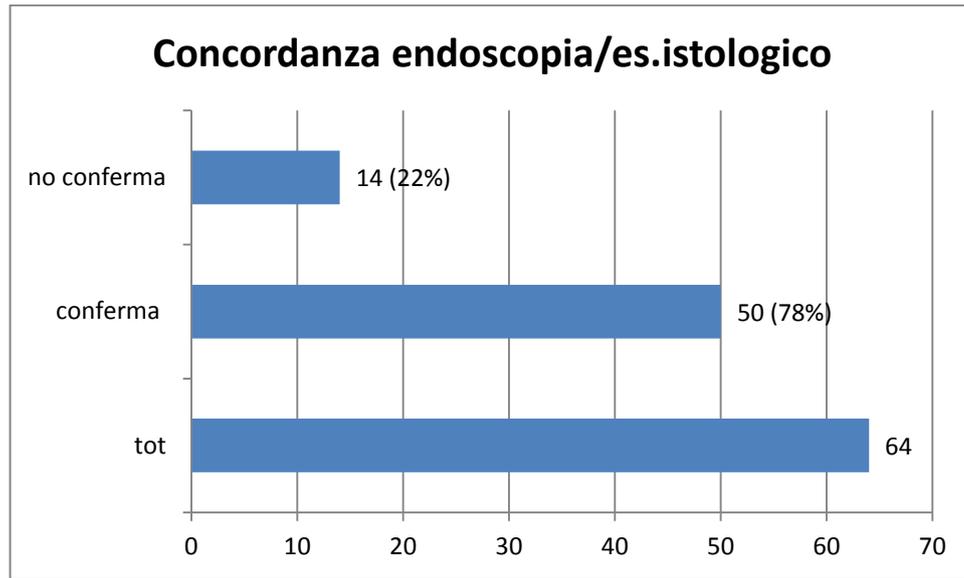
Nello specifico abbiamo osservato 12 formazioni polipoidi endometriali (PE), 2 casi di riscontro contestuale di polipo endometriale e cervicale (PE/PC), 20 casi di iperplasia endometriale, 2 casi di riscontro contestuale di iperplasia endometriale e PE, 2 casi di riscontro contestuale di iperplasia endometriale e PC, 1 mioma G1, 2 miomi G2 e 6 casi di fondo uterino (FU) insellato. (Grafico 3)



**Grafico 3: rilevazioni incidentali di alterazioni endocavitarie**

Nella quasi totalità delle pazienti (194), successivamente al tempo vaginoscopico, l'introduzione in cavità si è dimostrata agevole; potendo successivamente evidenziare una cavità anatomicamente regolare nel 90% delle donne. In 12 casi la cavità è stata descritta irregolare e sono stati descritti 7 casi di istmocele (in soggetti con pregresso taglio cesareo) (delle quali nessuna si è sottoposta a isteroscopia operativa per risoluzione dell'istmocele).

All'analisi soggettiva l'endometrio è stato descritto iperplastico in 64 casi (33%) e atrofico in 4 pazienti.



**Grafico 4: concordanza tra rilevazione endoscopica ed esame istologico**

Dei 64 casi di endometrio descritto come iperplastico, una volta ottenuto il risultato dell'esame istologico, abbiamo potuto evidenziare come vi sia stata una concordanza reperto endoscopico/esame istologico nel 78% delle pazienti, rilevando quindi una attendibilità ottimale nella refertazione. Tale dato positivo si traduce nella possibilità di fornire alle pazienti dati realistici riguardo la propria situazione già in fase di esame. Il dato diventa ancor più rilevante se quando si descrive l'endometrio atrofico, 4 casi, tutti confermati all'esame istologico. (Grafico 4)

In 121 donne non è stato repertato nulla in cavità mentre tra le restanti sono stati descritti

- 3 miomi G1
- 8 miomi G2
- 20 PE
- 2 PE voluminosi
- 2 PE multipli
- 1 setto completo
- 1 setto parziale
- 2 casi di IPERAVF
- 1 caso di sinechie
- 2 casi di ritenzione di materiale deciduale

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

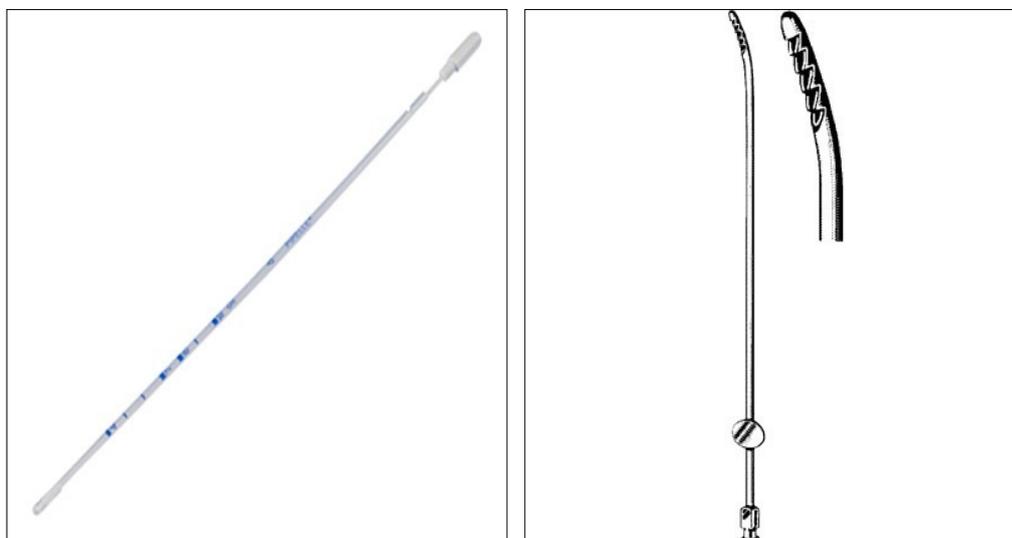
- **Tabella 1: grading miomi repertati**

Grado 1 (G1): mioma a parziale sviluppo intramurale, componente endocavitaria del mioma > 50%, angolo di incidenza fra mioma e parete uterina < 90°

Grado 2 (G2): mioma con prevalente sviluppo intramurale, componente endocavitaria del mioma > 90°

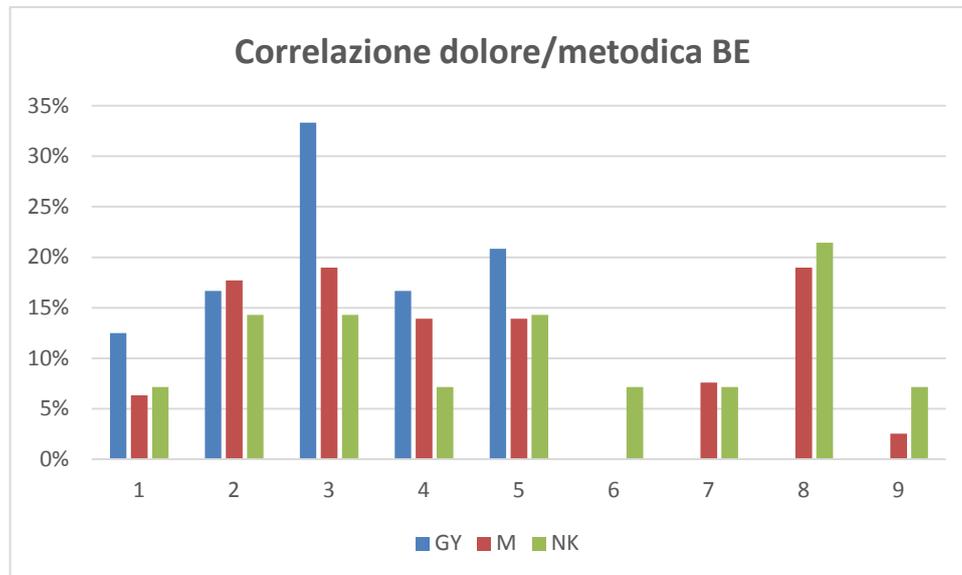
In sede è stato possibile eseguire 18 polipectomie endometriali, 8 polipectomie cervicali; 2 asportazioni di materiale deciduale; in due casi la polipectomia è stata sia endometriale che cervicale. Gli interventi sono stati eseguiti con strumentazione a freddo, pinze e forbici. In nessun caso si sono manifestate complicazioni legate all'intervento eseguito.

Tutte le donne hanno avuto beneficio dal trattamento isteroscopico non necessitando di ulteriori approfondimenti se non dell'esecuzione di ecografia trans vaginale come follow-up che ha confermato l'assenza di alterazioni patologiche all'eco endometriale.



(Fig. 5 Strumentazione per BE alla cieca – Gynetics pipelle e Cannula di Novak)

Sono state eseguite quindi 117 biopsie endometriali (79 mirate; 24 con Gynetics®; 14 con cannula di Novak.)



**Grafico 5: correlazione dolore NRS e metodica biopsia endometriale**

In questo caso abbiamo valutato come i soggetti sui quali la BE è stata eseguita con metodica Gynetics® siano state quelle con minore rilevazione del dolore mentre quelle eseguite con cannula di Novak abbiano riferito il dolore maggiore.

Le pazienti con esame istologico positivo per iperplasia endometriale (50) sono state tutte trattate con terapia progestinica per os prima di essere sottoposte a trattamento per PMA.

Di tutte le pazienti esaminate, 16 sono state inviate a isteroscopia in narcosi per il trattamento della patologia diagnosticata. Tale procedura ha avuto bisogno di 2/3 giorni di ricovero per donne e sono state eseguite:

- 11 miomectomie
- 4 polipectomie
- 1 sinechiolisi

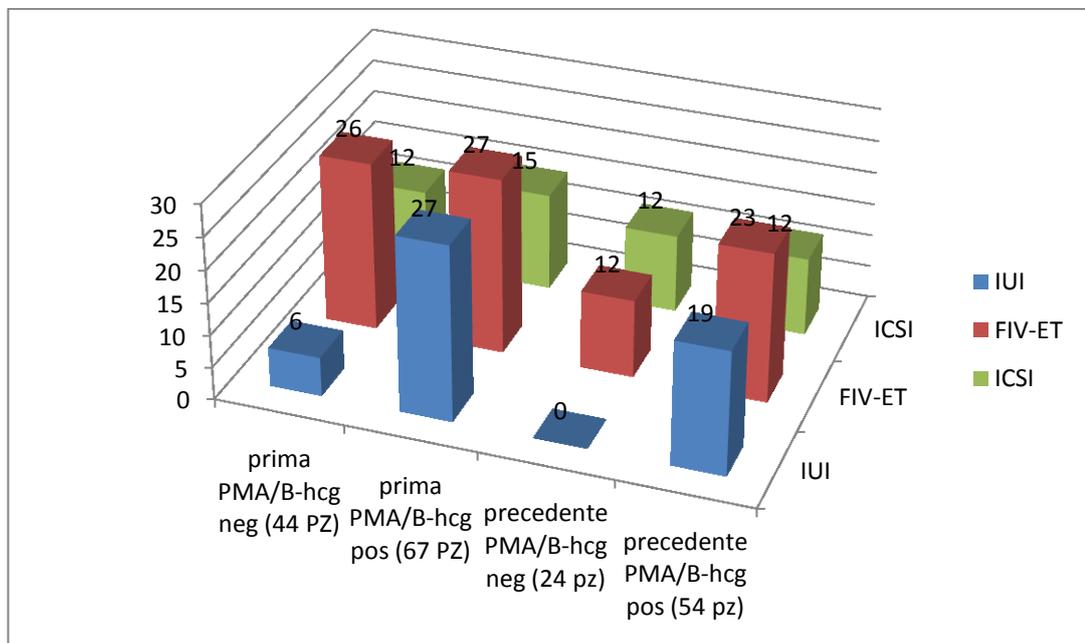
Strumento utilizzato: Resettoscopio (Karl Storz) (Fig. 6)



(l'unica paziente in cui era stato riscontrato un setto completo non ha proseguito nell'iter diagnostico-terapeutico in PMA).

In tutte queste donne è stato eseguito un controllo isteroscopico in office ove è risultata una completa risoluzione del problema.

I dati in seguito analizzati hanno messo in evidenza il tasso di gravidanze (riferito a test di gravidanza positivo su dosaggio ematico B-hcg). Dei nostri 196 soggetti, 126 (64%) hanno avuto test di gravidanza positivo e 68 (35%) negativo, 2 pazienti non hanno proseguito l'iter in PMA.



Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

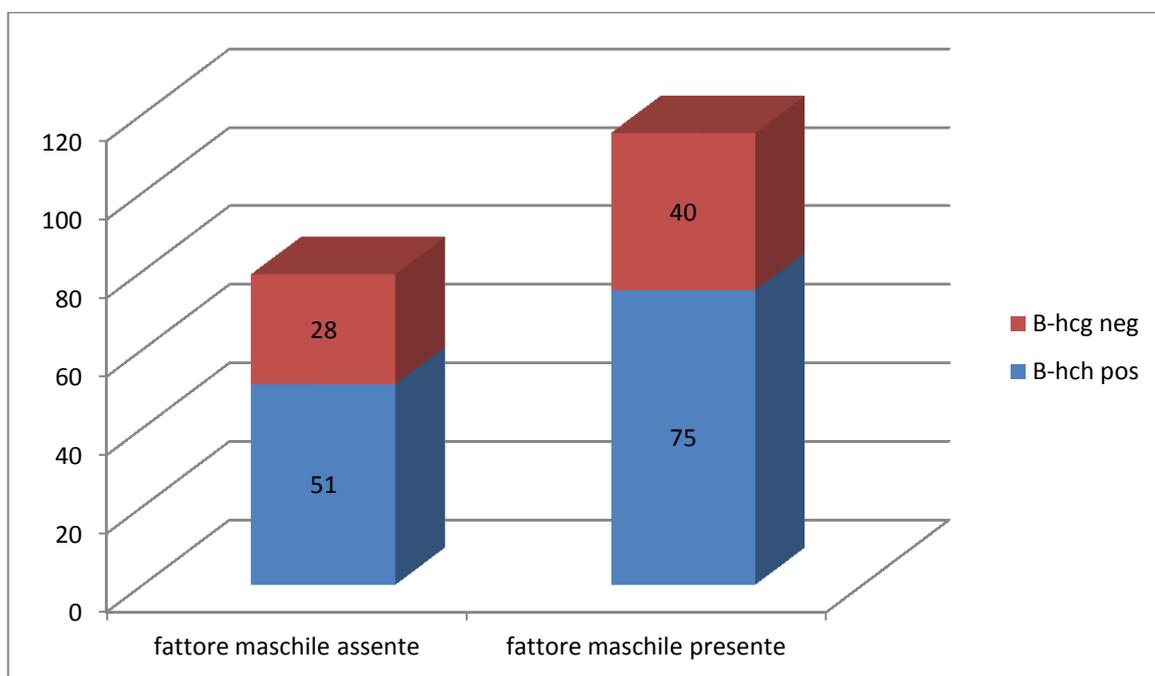
**Grafico 6: correlazione pz sottoposte a primo o successivo ciclo di PMA, esito B-hcg e tecnica utilizzata**

Abbiamo quindi analizzato “positività/negatività B-hcg ” in base all’età media delle pazienti rilevando un’età media di 35 anni nel caso di B-hcg positiva e di 37,5 nel caso di B-hcg negativa.(Grafico 6)

Un altro dato rilevato è stato l’eventuale presenza di fattore maschile nell’infertilità/sterilità di coppia che è stato stimato nel 39 % (79 casi).

Delle 79 coppie ove era presente il fattore maschile sono stati ottenuti 51 test di gravidanza positivi e 28 negativi.

Delle 115 coppie ove, invece, non era presente il fattore maschile sono stati rilevati 75 test di gravidanza positivi e 40 negativi. (Grafico 7)



**Grafico 7: correlazione tra presenza o assenza del "fattore maschile" esito B-hcg dopo PMA**

Dott.ssa Angelica Santoro “L’isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell’uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Tra le 126 pazienti che hanno avuto test di gravidanza positivo abbiamo riscontrato :

- 59 gravidanze a termine (dopo la 37° settimana)
- 22 gravidanze pretermine (tra 25 e 36 settimane + 6 gg)
- 43 aborti

(Per definizione dell' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si parla di aborto quando avviene l'espulsione o estrazione dall'organismo materno di un embrione o di un feto che pesi 500 grammi o meno, non maturo e non vitale, con lunghezza cefalo-podice di 25 cm. In passato si definiva aborto spontaneo quando la gravidanza s'interrompeva prima di 25 settimane e 5 giorni (entro il 180° giorno di gestazione).

La prematurità in relazione alle differenti complicanze e implicazioni prognostiche viene divisa in:

- Pretermine tardivo (Late Preterm): 34-36.6 settimane (6)
- Pretermine moderato (Moderate Preterm): 32-33.6 settimane (9)
- Basso Pretermine (Low Preterm): 28-31.6 settimane (5)
- Estremamente basso pretermine (Very-Low Preterm): < 28 settimane (2).

## Conclusioni

La paziente con sterilità o infertilità necessita di una accurata valutazione della cavità uterina. L'isteroscopia consente la diagnosi e molte volte la terapia delle patologie endocavitarie in un unico tempo ambulatoriale.

Ciò si traduce nella possibilità per la donna di vedere risolto un dato problema in tempi assolutamente accettabili e compatibili con il normale svolgimento della propria vita privata e/o lavorativa.

In caso di patologie più voluminose o in cui la paziente avesse un eccessivo discomfort è possibile effettuare le procedure in sala operatoria mediante l'uso del resectoscopio.

L'intervento in anestesia generale può comunque essere effettuato in regime di day surgery.

La possibilità di ripetere la procedura in regime ambulatoriale per controllare la riuscita dell'intervento, l'assenza di cicatrici laparotomiche e sulla parete uterina e la possibilità di intraprendere una gravidanza già dopo un mese dall'intervento ha rivoluzionato la terapia delle pazienti con patologie endouterine ed infertilità.

A tutt'oggi tre studi non randomizzati hanno evidenziato sempre un vantaggio della polipectomia sulla *pregnancy rate* in pazienti con infertilità.(54-56)

Inoltre un numero crescente di studi sperimentali e clinici hanno sottolineato l'importanza della valutazione di utero e patologia intrauterina per fertilità spontanea e post-ART (Galliano et al., 2015).

Nonostante ciò, la rilevanza della valutazione endoscopica dell'ambiente uterino nelle coppie infertili rimane poco studiata , ad oggi, non risulta ancora ufficialmente inserita nell'iter diagnostico-terapeutico del percorso PMA.

Nel nostro studio non abbiamo descritto alcuna evidenza circa il ruolo dell'isteroscopia come strumento di valutazione dell'infertilità di base e non è emersa una significativa correlazione tra l'isteroscopia eseguita prima della fecondazione in vitro, a prescindere dalle anomalie intrauterine rilevate, e il miglioramento della *pregnancy rate*.

La scarsità dei dati circa l'asportazione di miomi sottomucosi o polipi endometriali con tecnica endoscopica nelle pazienti infertili non ha permesso di stimare un possibile incremento del tasso di gravidanza.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Sono dunque necessari ulteriori studi prima di poter considerare l'isteroscopia come una procedura di prima linea in tutte le donne infertili, in particolare durante la valutazione clinica iniziale di una coppia in cui si potrebbe ridurre il tempo di attesa necessario per intraprendere un percorso in PMA.

Dalla nostra casistica abbiamo ricavato un elemento inaspettato ma meritevole di successivi approfondimenti: la percentuale di reperti incidentali nell'ambito della diagnostica isteroscopica. Infatti tra le 126 pazienti che sono giunte a eseguire isteroscopia come sola tappa nel percorso PMA nel 59% dei casi effettivamente la cavità uterina è risultata regolare mentre nel 41% dei casi (52 pazienti) vi è stato un riscontro occasionale di alterazioni endocavitari con una predominanza di iperplasie endometriali (43%) e di formazioni polipoidi endometriali (26%) con conseguente possibilità di trattamento in loco ove fattibile.

Nello specifico abbiamo osservato 12 formazioni polipoidi endometriali (PE), 2 casi di riscontro contestuale di polipo endometriale e cervicale (PE/PC), 20 casi di iperplasia endometriale, 2 casi di riscontro contestuale di iperplasia endometriale e PE, 2 casi di riscontro contestuale di iperplasia endometriale e PC, 1 mioma G1, 2 miomi G2 e 6 casi di fondo uterino (FU) insellato.

I nostri dati evidenziano la fattibilità tecnica e la buona compliance della paziente, potendo quindi definire l'isteroscopia ben tollerata ed efficace nel trattamento di patologie intrauterine; questa osservazione si trova in accordo con molti studi controllati randomizzati pubblicati fino ad ora.

È emersa in questa sede che la fallacità delle informazioni reperite dalle donne circa la procedura di frequente obbliga l'operatore a confrontarsi con pazienti prevenute o ancor peggio cariche di un esasperato senso di ansia. Per tale motivo è innanzitutto auspicabile che le donne vengano adeguatamente preparate e rassicurate dal personale sanitario che pone l'indicazione all'isteroscopia, riducendo al minimo la possibilità che le pazienti sentano il bisogno di ricorrere a ricerche personali troppo spesso fuorvianti.

L'accessibilità a canali di informazione sicuri è quindi fondamentale, in modo tale da poter reperire notizie realistiche e scientificamente corrette.

Sono le donne stesse che si pongono come valutatrici e che, dopo aver eseguito l'esame esprimono un giudizio discordante (attesa di dolore vs dolore realmente provato) con quanto dichiarato prima di essersi effettivamente sottoposte all'isteroscopia.

È interessante segnalare come il 67% dei soggetti studiati (130 pz), non ha provato dolore o ha riferito un dolore tollerabile: il valore NRS si attestava tra 1 e 4 (1=15%; 2=31%; 3=28%; 4=26%). Questo si trova in netta contrapposizione al dato decisamente sconcertante rilevato in sede di firma del consenso informato, Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

poiché in base a tutte le informazioni in possesso della paziente, sia ricevute che reperate, è emerso che la quasi totalità dei soggetti si aspettava di provare dolore durante l'esecuzione dell'esame (194 pazienti su 196).

L'endoscopista deve essere correttamente formato con lunghi e approfonditi periodi di training che lo portino a sviluppare un'adeguata capacità diagnostica e a eseguire l'esame con la miglior tecnica e nel minor tempo possibile, associando in oltre la capacità di colmare i vuoti e/o gli errori informativi che ci si trova di fronte.

Lo sviluppo e il mantenimento di un'ottimale *learning curve* permettono la stesura di un referto dell'esame endoscopico, consegnato e illustrato alla paziente al termine della procedura, che sarà con buona probabilità concordante con il futuro referto istologico.

La spiegazione dei reperti osservati, della loro importanza clinica e prognostica e delle eventuali terapie necessarie prima di lasciare l'ambulatorio direttamente alla donna permette di impostare un rapporto di fiducia tra il medico e la paziente che potrà porre direttamente le domande e trovare le adeguate risposte minimizzando un senso di sconforto o inadeguatezza di fronte alla ricezione del referto istologico dopo circa venti giorni.

Nella mia casistica abbiamo osservato una concordanza reperto endoscopico/esame istologico nel 78% delle pazienti ove fosse stato rilevato un endometrio iperplastico in cavità, appurando quindi una attendibilità ottimale nella refertazione.

Dalle premesse descritte e dai nostri dati appare evidente come si possa assolutamente cercare di migliorare sia l'approccio iniziale che la gestione delle pazienti infertili. L'approccio a questa tipologia di pazienti deve essere pensato e organizzato in modo da assicurare una gestione anche emotiva di un problema che seppure clinico presenti grossi risvolti psicologiche sia personali della donna sul suo ruolo materno che sulla dinamica della coppia.

Appare indispensabile migliorare prima di tutto il percorso che precede l'esame fornendo, anche a livello del Medico che pone l'indicazione all'esame, tutto il materiale informativo che la donna necessita per poter affrontare l'esame con il minimo stress possibile.

E' necessario comunque fornire la possibilità all'endoscopista di mantenere elevati standard supportando la formazione non solo tecnica ma anche sul fattore del counselling.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

Auspichiamo in futuro la possibilità di nuovi studi che permettano di testimoniare la rilevanza dell'isteroscopia nel percorso della procreazione medicalmente assistita.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

## Bibliografia

1. The diagnostic possibilities of a modified hysteroscopic technique. Edström K, Fernström I. Acta Obstet Gynecol Scand. 1970;49(4):327-30.
2. Metromat. A new instrument for producing pneumometra. Lindemann HJ, Gallinat A, Lueken RP. Reprod Med. 1979 Aug;23(2):73-5.
3. Experimental and clinical investigations on the effects of carbon dioxide gas during hysteroscopy (author's transl). Lindemann HJ, Mohr J, Gallinat A, Buros M. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1976 Feb;36(2):153-62. German.
4. Ambulatory hysterofibroscopic treatment of persistent metrorrhagias using the Nd:YAG laser. Cornier E. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1986;15(5):661-4. French.
5. History and development of hysteroscopy. Russell JB. Reproductive Endocrine and Infertility Center, Newark, Delaware.
6. Grimbizis G, Camus M, Tarlatzis B et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Human Reprod. Update 2001, 7, 161-174.
7. El-Toukhy T, Campo R, Sunkara S et al. A multi-centre randomised controlled study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF implantation failure: trial of outpatient hysteroscopy (TROPHY) in IVF, Reprod Health 2009,6,20.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

8. Buijs C, Willemse P, De Vries E et al. Effect of Tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19(4), 677-681.
9. Tadesse E, Wamsteker K Evaluation of 24 patients with IUD-related problems: hysteroscopic findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985, 19 (1), 37-41.
10. Navdeep Sethi, Ravindra Chaturvedi, and Krishna Kumar Operative hysteroscopy intravascular absorption syndrome: A bolt from the blue *Indian J Anaesth.* 2012 Mar-Apr; 56(2): 179–182.
11. World Health Organization. *Current Practices and Controversies in Assisted Production.* Geneva, Switzerland; 2002.
12. World Health Organization. *Progress Report in Reproductive Health Research, No. 23.* Geneva, Switzerland; 2003.
13. Rutstein SO, Shah IH. *Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. DHS Comparative Reports, No. 9.* Calverton Maryland, USA: ORC Marche and the World Health Organization, 2004.
14. Whiteford LM, Gonzalas I. Stigma: the hidden burden of infertility. *Soc Sci Med* 1995;40:27-36.
15. Greil A. Infertility and psychological distress: A critical review of the literature. *Soc Sci Med* 1997;45:1679-1704.
16. Bayer SR, Alper MM, Penzias A. *The Boston IVF Handbook of Infertility.* New York: The Parthenon Publishing Group, 2002.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

17. Meyers M, Diamond R, Kezur D, et al. An infertility primer for family therapists: I. Medical, social, and psychological dimensions. *Fam Process* 1995;34:231-40.
18. Domar AD, Seibel MM. Emotional aspects of infertility. In Seibel MM (ed.). *Infertility: A Comprehensive Text*. Stamford: Appleton & Lange, 1997:29-44.
19. McLaney MA, Tennen H, Affleck G, Fitzgerald T. Reactions to impaired fertility: the vicissitudes of primary and secondary control appraisals. *Womens Health: Research on Gender, Behavior, and Policy* 1995;2:143-59.
20. Freeman EW, Boxer AS, Rickels K, et al. Psychological evaluation and support in a program of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985;43(1):48-53.
21. Cwikel J, Gidron Y. Psychological interactions with infertility among women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117:126-31.
22. Domar AD, Zuttermeister PC, Seibel M, Benson H. Psychological improvement in infertile women after behavioral treatment: a replication. *Fertil Steril* 1992;58:144-7.
23. Downey J, McKinney M. The psychiatric status of females presenting for infertility evaluation. *Am J Orthopsychiatry* 1992;62:196-205.
24. Leiblum SR, Greenfield D. The course of infertility: immediate and long-term reactions. In Leiblum SR (ed.). *Infertility, Psychological Issues and Counseling Strategies*. New York: John Wiley & Sons, 1997:83-102.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

25. Daniluk JC. Gender and infertility. In Leiblum SR (ed.). *Infertility, Psychological Issues and Counseling Strategies*. New York: John Wiley & Sons, 1997:103-25.
26. Glover L, Abel PD, Gannon K. Male sub fertility: is pregnancy the only issue? Psychological response matter too—and are different in men. *Br J Clin Psychol* 1998;35:531-42.
27. Webb RE & Daniluk JC. The end of the line: infertile men's experience of being unable to produce a child. *Men and Masculinities* 1999;2:6.
28. Jordan C, Revenson TA. Gender differences in coping with infertility: a meta analysis. *J Behav Med* 1999;22:341-58.
29. Wright J, Bissonnette F, Duchesne C, et al. Psychological distress and infertility: men and women respond differently. *Fertil Steril* 1991;55:100-8.
30. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med* 1999;48:575-89.
31. Baram D, Tourtelot E, Muechler E, Huang K. Psychological adjustment following unsuccessful in vitro fertilization. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1988;8:181.
32. Lorusso F et al. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol*, 2008 aug; 24 (8): 465-9.
33. Awanis Fuentes et al: Hysteroscopy used in infertility diagnosis and therapy. *Gynecolo Obstet Mex*, 2008 Nov, 76 (11) 679-684.

Dott.ssa Angelica Santoro "L'isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà" tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

34. When is see-and-treat hysteroscopic polypectomy successful? Gambadauro P, Martínez-Maestre MA, Torrejón R.
35. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jul;178:70-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.048.
36. Myomas and reproductive function. Practice Committee of ASRM with Society of Reproductive Surgeons. Fertil Steril 2008, Nov : 90 (suppl 5), 25-30 Rew. 28. Angioni S et al.
37. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with AUB. A prospective study on outpatients hysteroscopy and blind biopsies. J Min Inv Gyn 2008, 15 (1):87-91.
38. Jensen Mark P., Turner Judith A. and Romano Joan M. “What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement?” Pain, 58 (1994): 387-392.
39. Holroyd Kenneth A., Talbot France, Holm Jeffrey E., Pingel Jeffrey D., Lake Alvin E., Saper Joel R. “Assesing twe dimensions of pain: a multitrait-multimethod evaluation of seven measures” Pain, 67 (1996): 259-265.
40. Price Donald D., Bush Francis M. Long Stephen and Harkins Stephen W. “A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales” Pain 56 (1994) 217-226
41. Oliveira, F.G., Abdelmassih, V.G., Diamond, M.P., Dozortsev, D., Nagy, Z.P., Abdelmassih, R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril*. 2003;80:1371–1375.
42. Bulletti, C., De Ziegler, D., Polli, V., Flamigni, C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1999;6:441–445.  
Dott.ssa Angelica Santoro “L’isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell’uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

43. Perez-Medina, T., Bajo-Arenas, J., Salazar, F. et al, Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* 2005;20:1632–1635.
44. Mastrominas, M., Pistofidis, G.A., Dimitropoulos, K. Fertility outcome after outpatient hysteroscopic removal of endometrial polyps and submucous fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996;3:S29.
45. Lass, A., Williams, G., Abusheikha, N., Brinsden, P. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:410–415.
46. Doridot, V., Gervaise, A., Taylor, S., Frydman, R., Fernandez, H. Obstetric outcome after endoscopic transection of the uterine septum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10:271–275.
47. Dicker, D., Ashkenazi, J., Feldberg, D., Farhi, J., Shalev, J., Ben-Rafael, Z. The value of repeat hysteroscopic evaluation in patients with failed in vitro fertilization transfer cycles. *Fertil Steril.* 1992;58:833–835.
48. Dueholm, M., Lundorf, E., Hansen, E.S., Ledertoug, S., Olesen, F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2001;76:350–357.
49. Downes, E., al-Azzawi, F. How well do perimenopausal patients accept outpatient hysteroscopy? Visual analogue scoring of acceptability and pain in 100 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;48:37–41.
50. Hinckley, M.D., Milki, A.A. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSL.S.* 2004;8:103–107.

Dott.ssa Angelica Santoro “L’isteroscopia nel percorso diagnostico della coppia infertile: tra falsi miti e realtà” tesi di Dottorato di ricerca in scienze biomediche; curriculum in medicina di genere, dell’uomo, della donna e del bambino. Ciclo XXIX Università degli Studi Di Sassari

51. Varasteh, N.N., Neuwirth, R.S., Levin, B., Keltz, M.D. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1999;94:168–171.
52. Spiewankiewicz, B., Stelmachow, J., Sawicki, W., Cendrowski, K., Wypych, P., Swiderska, K. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30:23–25.
53. Gordts, S., Campo, R., Puttemans, P. et al, Investigation of the infertile couple: a one-stop outpatient endoscopy-based approach. *Hum Reprod.* 2002;17:1684–1687.
54. Varasteh NN et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168–71.
55. Spiewankiewicz B et al. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003;30:23–5.
56. Shokeir TA et al. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:84–9.