

İnfertil olgularda endometriosis cerrahisinin yeri

Doç. Dr. Fatih Şendağ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Endometriosis ve infertilite

Aylık fekundite oranı (ASRM 2004)

- Endometriosis 0.02-0.1 (0.05)
- Fertil kadın 0.15-0.2

Bekle-gör

Mild endometriosis PR %45 MFR %4.6

Moderate endometriosis PR %19.5 MFR %2.8

(Olive, 1985)

Fertiliteyi etkileyen mekanizmalar

Disruption	Point of Action	Proposed Mechanism
Oocyte production/ ovulation	Ovary/peritoneal fluid (PF)	Mechanical or inflammatory effects within the ovary of endometriomas
Gamete transport or oocyte pickup	Peritoneal fluid/fallopian tube function	Cytokine disturbances, expression difference in factors that regulate tubal function
Embryo toxicity	Inflammatory or toxic effects of the PF on gametes or embryos	Inflammation, hormonal disruption, LH concentrations, macrophage activation
Sperm quality or function	Peritoneal fluid or fallopian tube	Inflammatory or toxic effects of the PF or macrophages on sperm number or function
Disordered myometrial contractions	Uterus or fallopian tubes	Gamete transport or embryo placement
Pelvic distortion of anatomy	Uterus, tubes, ovaries, cervix	Mechanical disruptions preventing sperm, egg transport, fertilization, and embryo transport
Luteal phase defect	Endocrine	Ovulatory dysfunction, progesterone resistance
Endometrial receptivity	Endocrine, inflammatory cytokines	Progesterone resistance, aromatase expression, other causes?

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____

Stage IV (Severe) - >40

Total _____

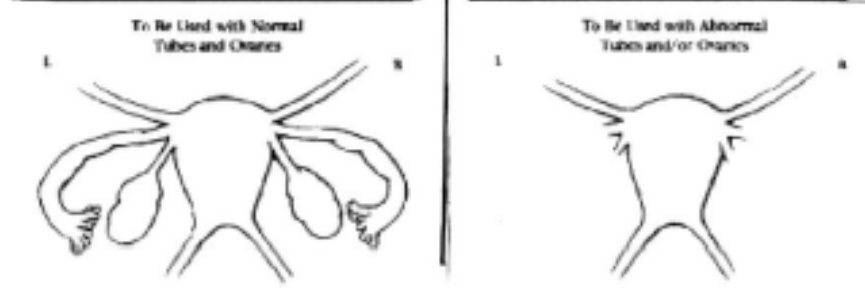
PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
	Superficial	1	2	4
OVARY	Deep	2	4	6
	R. Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L. Superficial	1	2	4
POSTERIOR CULDESAC OBSTRUCTION	Partial	4		
	Complete			40
ADHESIONS	Ovary	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	R. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	L. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Densities: appearance of superficial implants (yes as red [R], red, red pink, flame-like, vesicular blisters, clear vesicles), white [W], opacification, peritoneal defects (yellow-brown), or black [B], black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R____%, W____%, B____%, and L____%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____



EVRELEME

rAFS (1997)

Stage I (minimal)
1-5

Stage II (mild)
6-15

Stage III (moderate)
16-40

Stage IV (severe)
>40

Endometriosis ve infertilite

- Evre 1-2 (Unexplained)
 - endometriyal reseptivitede değişiklikler,
 - peritoneal immunolojik değişiklikler
 - fertilizasyon?, implantasyon?
- Evre 3-4 (tubo-peritoneal faktör)
 - anatomik distorsiyon,
 - pelvik adezyon

Fertil ve infertil kadınlarda, hastalığın evresine göre endometriozis prevalansı

Fertilite Durumu	Sayı	Endometriozis	Minimal-Mild	Moderate-Severe
Fertil	7953	%4	%91	%9
İnfertil	2372	%33	%68	%32
<i>P</i> değeri		<0.0001	<0.0001	

- Endometriosis ve infertilite arasındaki ilişki halen netleşmiş değil
- Endometriosis aylık fekundite oranını 0.15–0.20 ten **0.02–0.1 düşürmektedir**

Endometriosis ve infertilite -yaklaşımlar-

- Bekle-gör
- Cerrahi
- Ovariyan supresyon
- Cerrahi + medikal
- COH ± IUI
- ART

İnfertilite için cerrahi yaklaşım

Prensipler

- Görünen tüm odakların rezeksiyonu
- Normal anotominin restorasyonu
- Mikrocerrahi prensiplerine uyulması
- Pin-point hemostasis
- Adezyon önleyici stratejiler

Endometriosis cerrahisi ve infertilite

- Konservatif cerrahi:

- İmplantların eksizyonu veya ablasyonu
- Adezyolizis
- Normal anatominin restorasyonu
- Endometriomaların rezeksiyonu veya ablasyonu

- Radikal cerrahi:

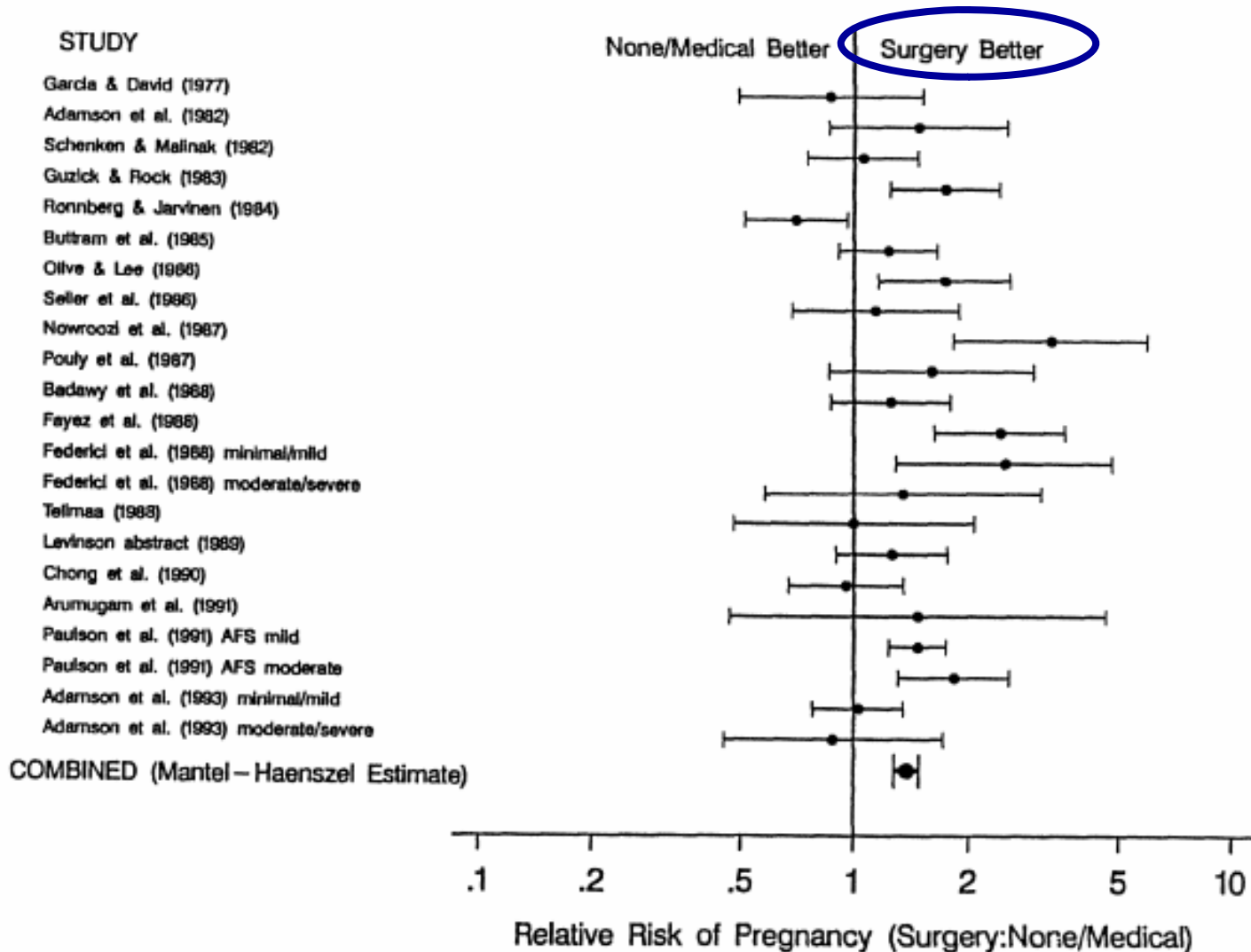
- Unilateral veya bilateral salpingo-ooforektomi
- TAH BSO
- Segmental rezeksiyon – reanastomoz

Endometriosis cerrahisi ve İnfertilite:

- Endometriotik lezyonların tedavisi
 - Evre I-II **RKÇ var**
 - Evre III-IV **RKÇ yok**
 - Endometrioma
 - DiE, Rektovajinal endometriosis
- Endometriosis ve ART
 - ART öncesi cerrahi
 - ART sonrası cerrahi

Level	Evidence
1a	Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCT)
1b	At least one RCT
2a	At least one well-designed controlled study without randomization
2b	At least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Well-designed, non-experimental, descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case studies
4	Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Cerrahi vs medikal/gözlem



Adamson and Pasta, Am J Obstet Gynecol 1994

Laparoskopi vs Laparotomi

- 8 çalışma, meta analiz
- Gebelik oranları arasında fark yok
- RR: 0.93 (0.84-1.02)
- $L/S=L/T$

Adamson & Pasta, Am J Obstet Gynecol 1994

Evre I-II endometrioste L/S cerrahi

- Marcoux et al, N Eng J Med 1997 (ENDO-CAN)
- Randomize kontrollü
- 341 infertil kadın Evre 1-2 endometriosis

Diagnostik L/S (169)

Laparoskopik cerrahi (172)
(rezeksiyon, ablasyon)

- 36 hafta takip süresi

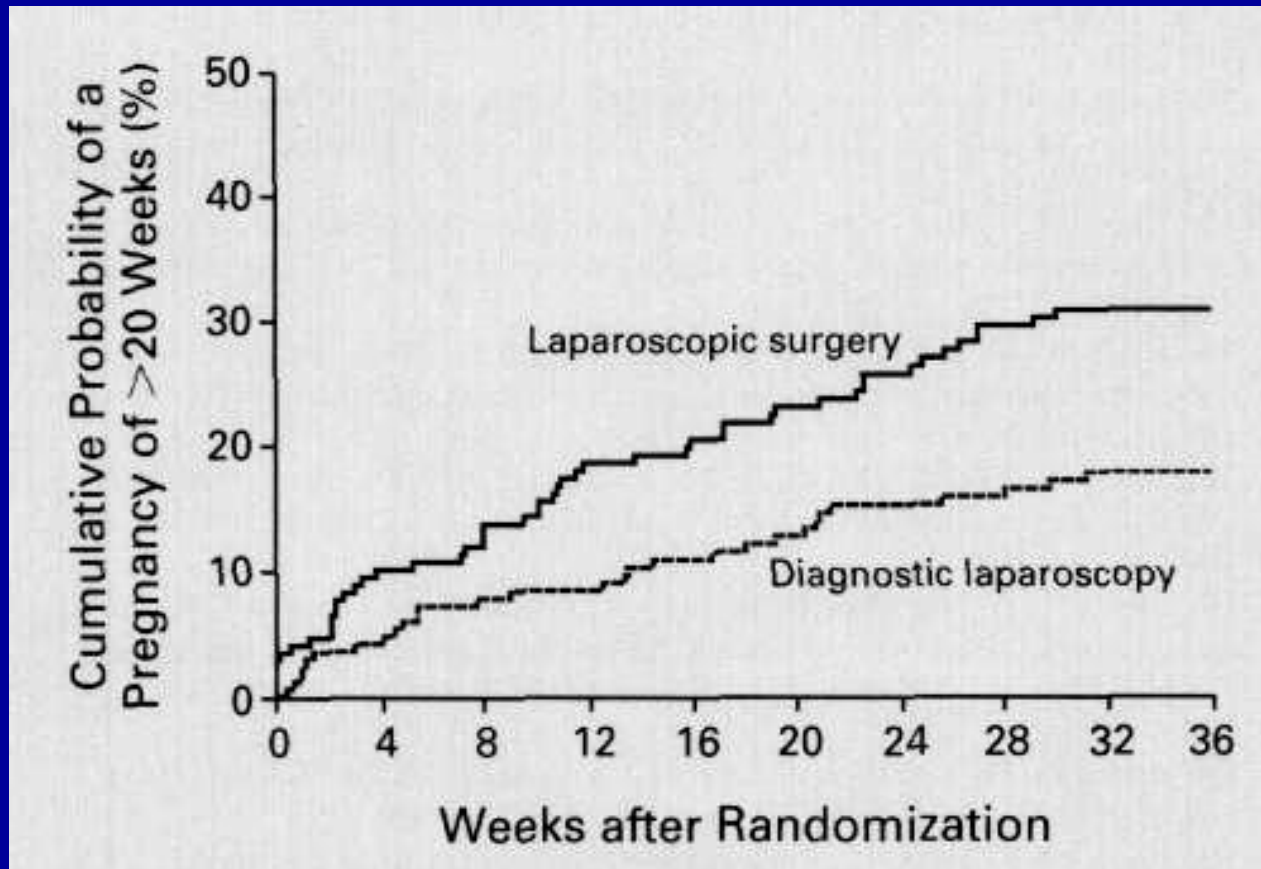
Evre I-II endometriosis L/S cerrahi

- Marcoux et al, N Eng J Med 1997 (ENDO-CAN)

OUTCOME	LAPAROSCOPIC- SURGERY GROUP (N = 172)	DIAGNOSTIC- LAPAROSCOPY GROUP (N = 169)	RR (95% CI)*
Pregnancies carried beyond 20 weeks (no.)	50	29	
Fecundity rate (per 100 person-months)	4.7	2.4	1.9 (1.2–3.1)
36-week cumulative probability (%)	30.7	17.7	1.7 (1.2–2.6)
Recognized pregnancies (no.)	63	37	
Fecundity rate (per 100 person-months)	6.1	3.2	1.9 (1.3–2.9)
36-week cumulative probability (%)	37.5	22.5	1.7 (1.2–2.3)

Evre I-II endometriosis L/S cerrahi

- Marcoux et al, N Eng J Med 1997 (ENDO-CAN)



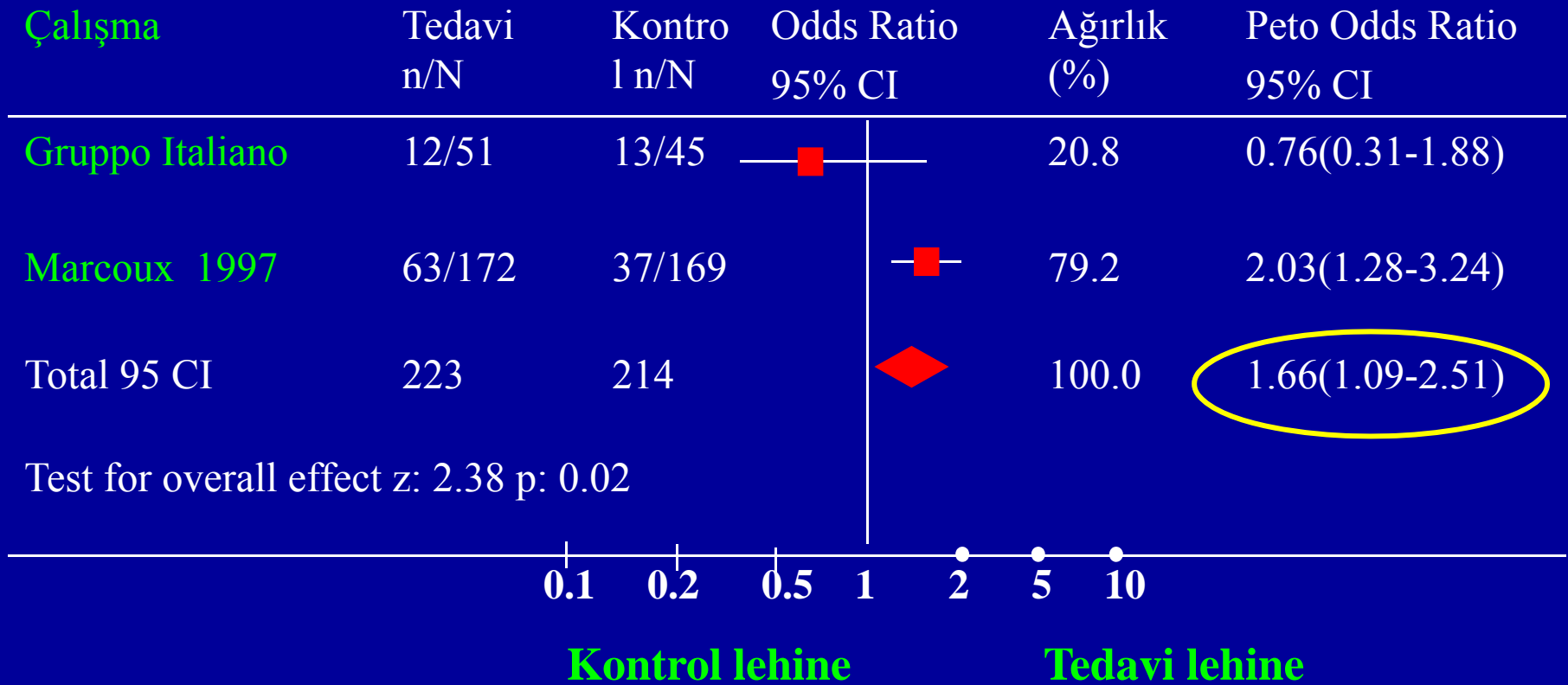
Evre I-II endometriosis L/S surgery

- Italian trial-1 year postop follow-up

	Resection-ablation of endometriosis				
	Yes		No		
	N=51	%	N=45	%	
Pregnancy					
-	39	76.5	32	71.1	
+	12	23.5	13	28.9	NS
Pregnancy					
Abortion	2	16.7	3	23.1	
Term	10	83.3	10	76.9	
Live birth rate (1 year)	10	20	10	22	NS

Evre I-II endometriosis

LS- cerrahi ile tanısal –LS karşılaştırması (sonuç: gebelik)



Peritoneal endometriosis

Laparoskopik eksizyon, ablasyon

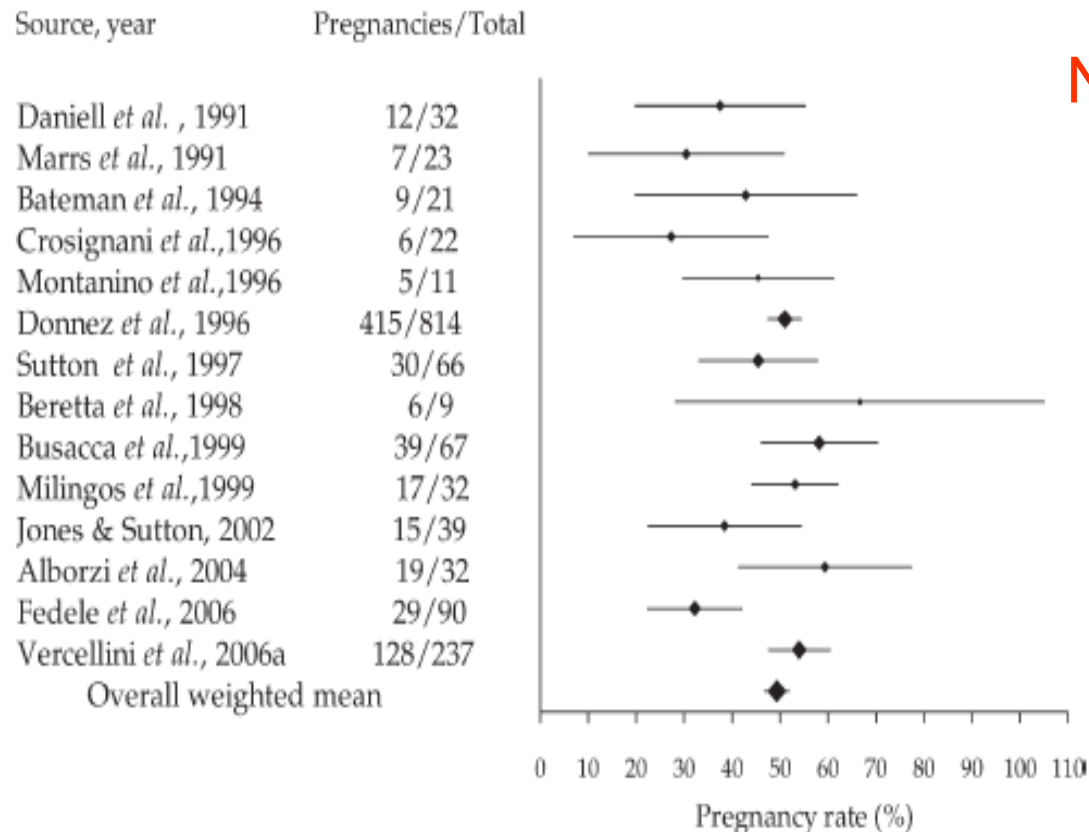
- PR %18 den %26
- %8 lik artış NNT:12
- Preoperatif peritoneal endometriosis tanısını koymak pratik değil
- Unexplained infertilite tanısı ile LS yapılanların 1/2-1/3 de endometriosis saptanabilir
- NNT 12 değil 2-3 kat fazla

Evre III-IV

Ovariyan endometrioma

- Randomize kontrollü çalışma yok
- Veriler kontrol grubu olmayan çalışmalardan elde edilmiştir. (PR %30-%67)
- Taraf tutma
 - Kontrol grubu?
 - Hasta seçimi (infertilite?)
 - Yayınlanan makaleler (sadece olumlu sonuçlar)
 - Takipte kaybolan hastalar
 - Unilateral ve bilateral ayrımı yapılmamış
 - Postop IVF?

Laparoskopik endometrioma eksizyonu sonrası gebelik oranları



NNT: 4

Figure 3 Pregnancy rates observed after laparoscopic excision of endometriomas. Diamonds represent percentage point estimates and horizontal lines represent 95% CIs. Modified from Jones and Sutton (2002), with permission.

Peritoneal vs ovarian endometriosis

-LS sonrası gebelik oranları-

- Gebelik oranları arasında büyük farklılık mevcut
 - LS öncesi Evre I-II tanısı koymak?
 - Endometrioma tanısı ise TVUSG ile yüksek doğrulukla konabilir
 - Ovarian endometriosis için dilüsyon etkisi yok

Endometriomalara cerrahi yaklaşım

- USG eşliğinde aspirasyon
- Cerrahi tedaviler
 - **L/S ile tedaviler**

Konservatif

- L/S ile aspirasyon
- **Kistektomiler**
- **Drenaj ve destrüksiyon (lazer veya bipolar)**
- 3 evreli uygulama

Radikal

- Ooferektomi
- Adnektomi

- **L/T ile tedaviler**

Treatment of endometriomas and natural fecundity

Operative laparoscopy

- Excision vs Ablation
2 randomized trials

Beretta *et al.*, 1998

Alborzi *et al.*, 2004

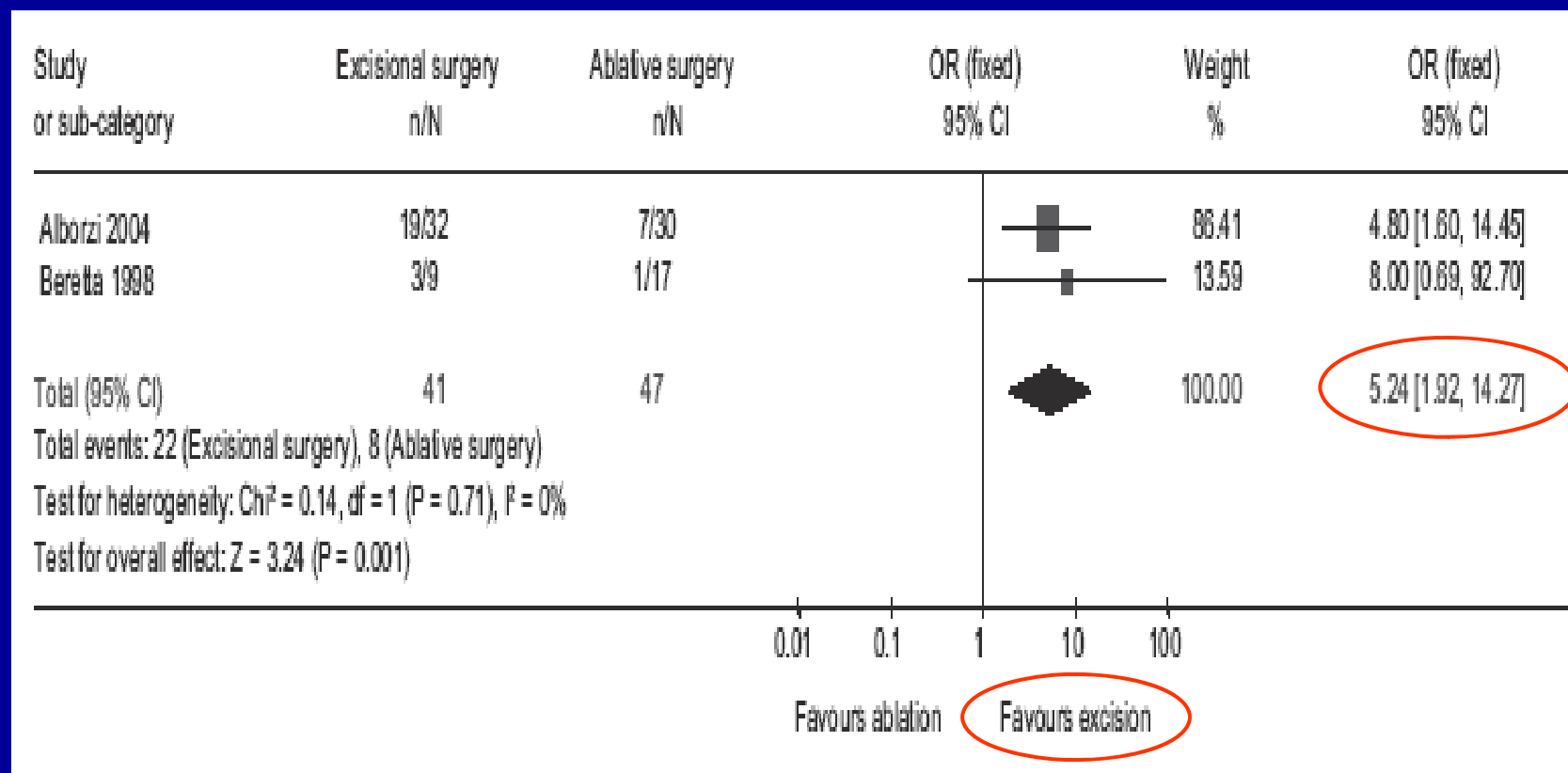
Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata (Review)

Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005



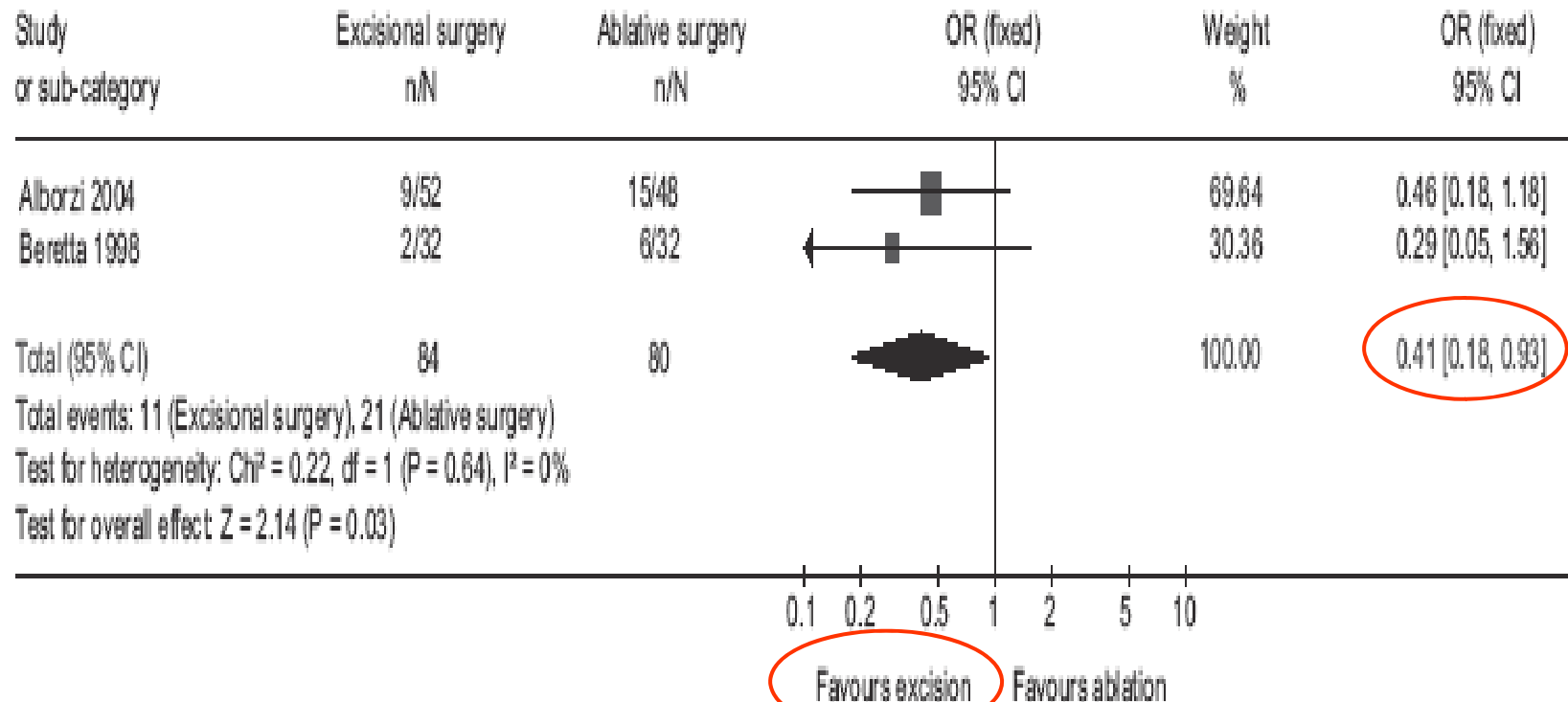
12 aylık spontan gebelik oranları: eksizyon vs. ablasyon



PR: 60.9 vs 23.4

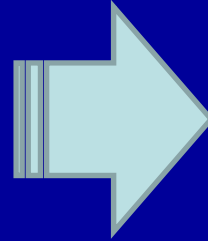
NNT: 2.7

Endometrioma rekürrensi: eksizyon vs. ablasyon



İleri Evre Endometriozisli İnfertil Olgularda Laparoskopik Cerrahinin Rolü

- İleri evre endometriosis:
 - anatomik distorsiyon
 - tubal obstrüksiyon
 - pelvik adezyonlar
 - ovarian endometrioma



İNFERTİLİTE

- Randomize kontrollü çalışma veya meta-analiz yok
- Birçok çalışmada gebelik oranlarının arttığı gösterilmiştir

ESHRE Guidelines

Kennedy et al, Hum Reprod 2005

Cerrahi tedavi

Orta-şiddetli endometriosis ve gebelik oranları

Cerrahi eksizyon faydalı mı?

RKÇ veya metaanaliz yok

Endometriosis evresi ve endometriosis cerrahisi sonrası spontan kümülatif gebelik oranları arasında *negatif bir korelasyon görülmektedir*

Evidence level 3 (B)

Endometriosis surgery seems more efficient in moderate and severe cases than in those with minimal or mild disease

Table 1. Comparison of pregnancy rates following surgery in endometriosis-associated infertility.

	Stage of disease	
	Minimal/mild	Moderate/severe
Expectant management (%)	37.4	3.1
Surgery (%)	51.7	41.3

- The cumulative pregnancy rate is similar after surgery for endometriosis stage I–II and stage III–IV

Evre I-IV vs cerrahi sonrası spontan gebelik

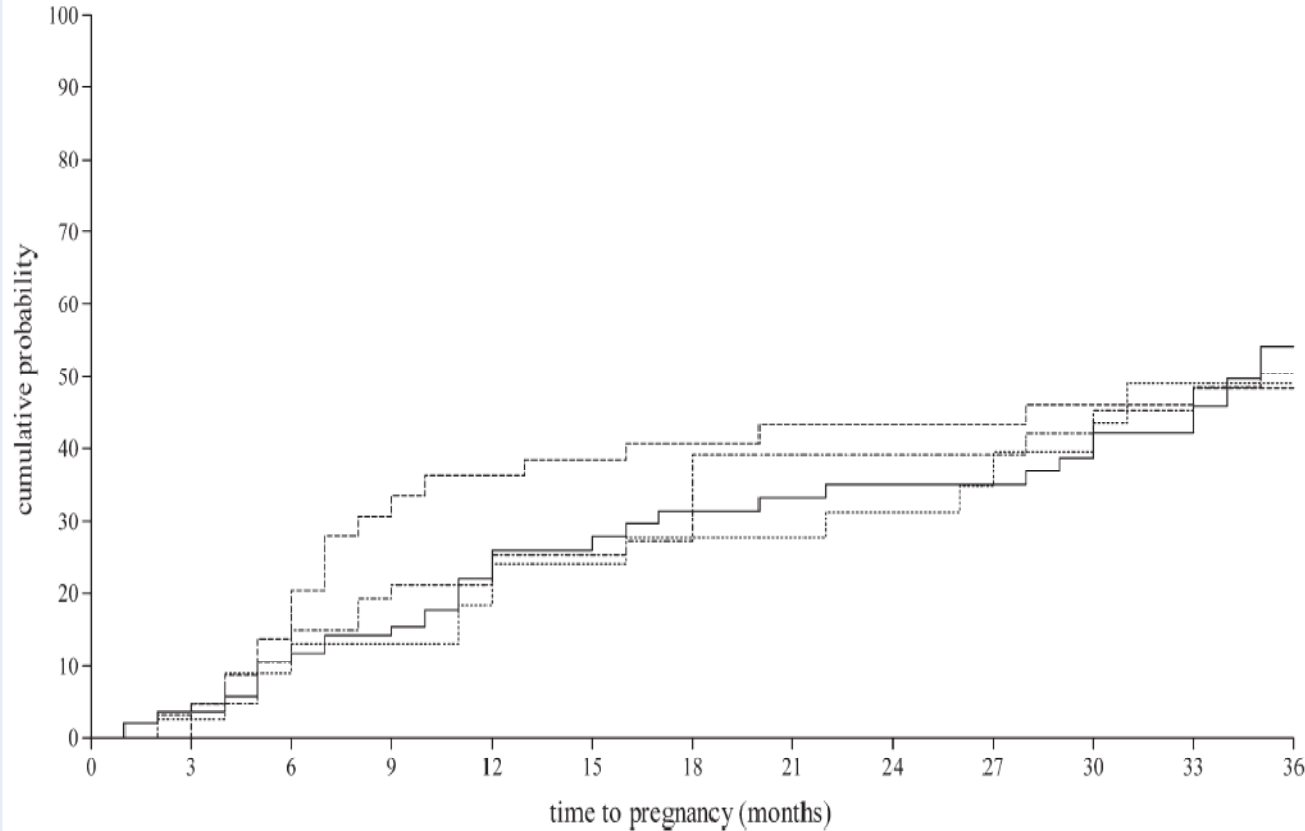


Figure 1 Cumulative 36-month probability of becoming pregnant by disease stage in 222 infertile women who underwent conservative surgery for endometriosis and had no other infertility factor (continuous line, stage I; dotted line, stage II; dashed line, stage III; dash-dotted line, stage IV). From Vercellini et al. (2006a), with permission.

222 Hasta

18 ayda %30

36 ayda %50

Evreler
arasında
fark yok

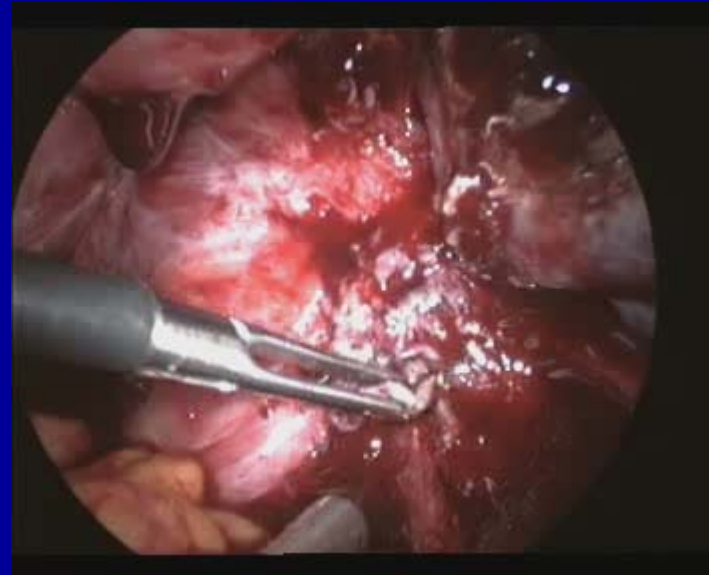
Vercellini, 2006

Derin İnfiltran Endometriosis

Rektovaginal endometriosis

Tartışma

- İnkomplet rezeksiyonun yararı tartışmalı
- Radikal girişimler ise major komplikasyon riskini artırır

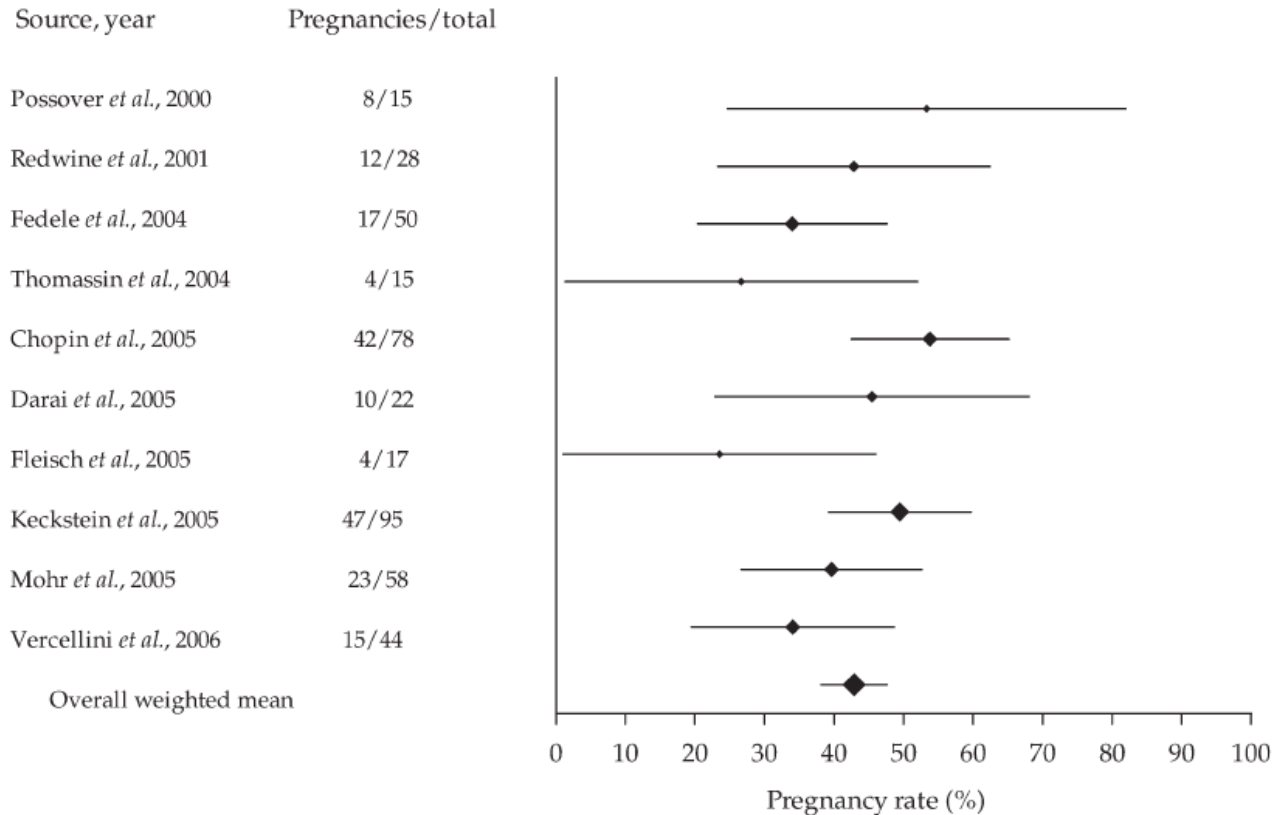


Radikal rektovaginal endometriosis cerrahisi sonrası major intra- ve post-operatif komplikasyonlar

Complication	Observed incidence (%)
Neurogenic bladder dysfunction	4–10
Rectovaginal fistula formation	2–10
Blood transfusion	2–6
Inadvertent rectal perforation	1–3
Anastomotic leakage	1–2
Pelvic abscess	1–2
Temporary diverting loop ileostomy / colostomy	0.5–1.5
Intraoperative ureteral lesion	0.5–1
Post-operative ureteral fistula formation	0.5–1
Post-anastomotic rectal stenosis	0.5–1
Post-anastomotic ureteral stenosis	0.5–1

From Vercellini et al. (2009, in press). Literature data, 2000–2008: Possover et al. (2000), Anaf et al. (2001), Chapron et al. (2001), Redwine and Wright (2001), Wright and Shafic (2001), Duepre et al. (2002), Fedele et al. (2004a), Ford et al. (2004), Thomassin et al. (2004), Volpi et al. (2004), Campagnacci et al. (2005), Chopin et al. (2005), Darai et al. (2005), Fleisch et al. (2005), Keckstein and Weisinger (2005), Mohr et al. (2005), Vignali et al. (2005), Angioni et al. (2006), Dubernard et al. (2006), Landi et al. (2006), Langebrekke et al. (2006), Lyons et al. (2006), Ribeiro et al. (2006), Vercellini et al. (2006b), Brouwer and Woods (2007), Kristensen and Kjer (2007), Mereu et al. (2007), Secchiaroli et al. (2007) and Zanetti-Dallenbach et al. (2008).

Rektovaginal endometriosis eksizyonu sonrası gebelik oranları



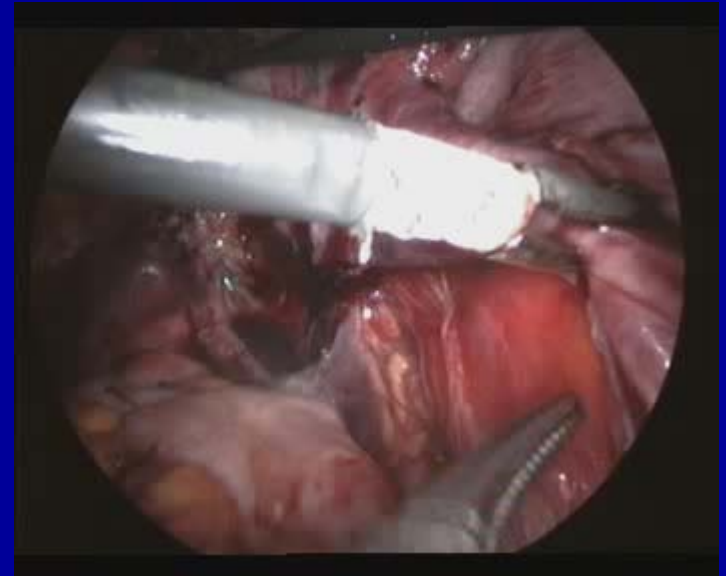
Rektovaginal endometriosis: cerrahi sonrası gebelik oranları

Reprodüktif performans

- PR %24-%54
- Ortalama: %40

Tartışma

- Kontrol grubu yok



Rektovaginal endometriosis: Cerrahi sonrası gebelik oranları

1 adet nonrandomize kontrollü çalışma mevcut
105 hasta

	Konservatif cerrahi (L/T)	Bekle Gör	
n	44	61	
PR	%34.1	%36.1	NS

- Ağrı rekürrensi cerrahi grubunda anlamlı daha az

Sonuç

PR etkilenmez (implantların pseudoperitonizasyonu)
Semptomları iyileştirir

İleri Evre İnfertil Olgularda Cerrahi

- Radikal cerrahinin yeri yok
- Organ/fonksiyon kaybına neden olmadan tüm odakların çıkarıldığı konservatif cerrahi esas
- Cerrahi gebelik oranlarını artırıyor mu?
 - RKÇ yok
 - Gözlemsel çalışmalardaki iyileşmiş gebelik oranları indirekt kanıt sayılabilir
- RVE plakların çıkarılması:
 - Reprodüktif prognozda belirgin bir iyileşme sağlamıyor
 - “Eksperimental” kabul ediliyor
 - Ağrı şikayeti baskın olmayan infertil olgularda RVEP çıkarılmadan, yalnızca peritoneal ve ovaryen cerrahi

Olgu sunumu

31 yaşında 8 yıllık evli, Androlojik faktör Ø

- Pelvik ağrı +++
- İnfertilite +
- Bilateral endometrioma +

Laparoskopi

- Evre 4 endometriosis
- Bilateral endometrioma extirpasyonu
- Bilateral üreter disseksiyonu, sakrouterin nodül ve rektovaginal nodül ekzisyonları, bilateral salpingoovariyolizis, anatomik restorasyon

Operasyondan 4 ay sonra



Rekürrent endometriosis

Re-operasyon

Candiani 1991

- 42 hasta
- 42 ay takip PR %28.6

Busacca 1998

- 81 hasta
- 24 ay takip PR %45 (LT) %54 (LS)

Fedele 2006

- 5 yıl takip PR 1. op %32.2 2. op %20.8
gebelikler (spontan + IVF)

Rekürrent endometriosis

Re-operasyon

- Eldeki veriler ikincil op yararının birincil kadar fazla olmadığını göstermektedir.
- Re-operasyonda risk ↑

ASRM 2004 görüşü

- Evre III-IV + geçirilmiş operasyon ⇒ IVF öneriyor ?

Alternatif yaklaşımlar

- Aspire etmek önerilebilir.??? Skleroterapi
 - Alkol sonrası rekürrens %10-15, tetrasiklin sonrası %25-47, metotraksat sonrası %30
 - Abse formasyon riski?
 - Ciddi yapışıklığı olan, anestezi riski olan ve artık op. istemeyen hastalara önerilmeli.

The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: A systematic review

Vercellini P, *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009

1078 P. Vercellini *et al.*

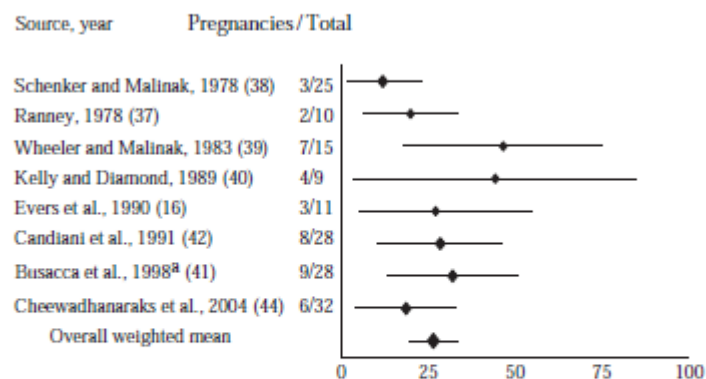
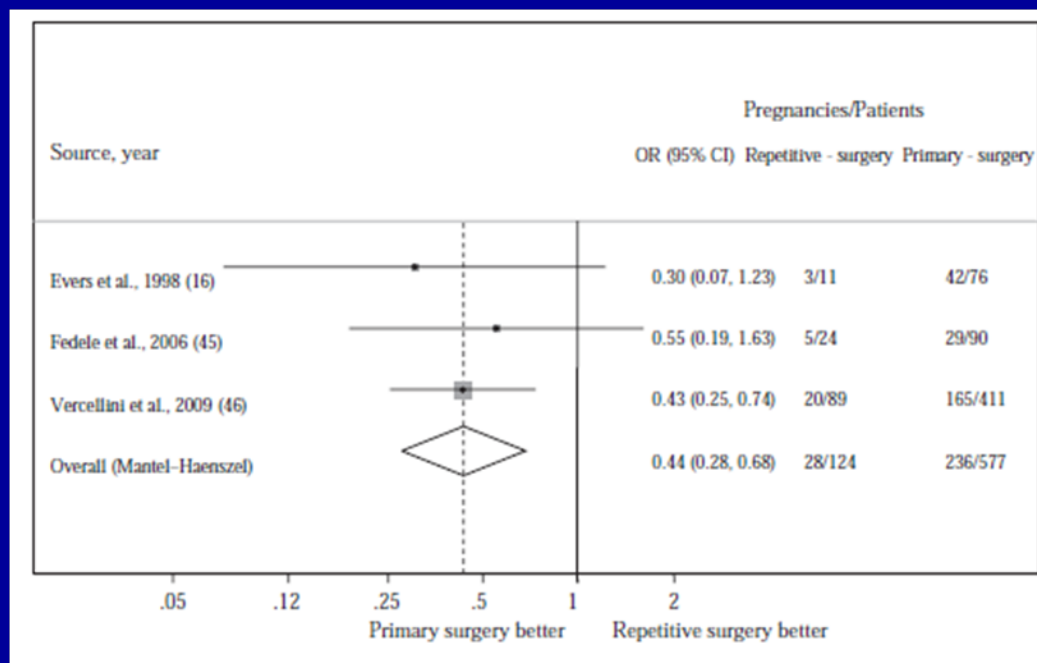
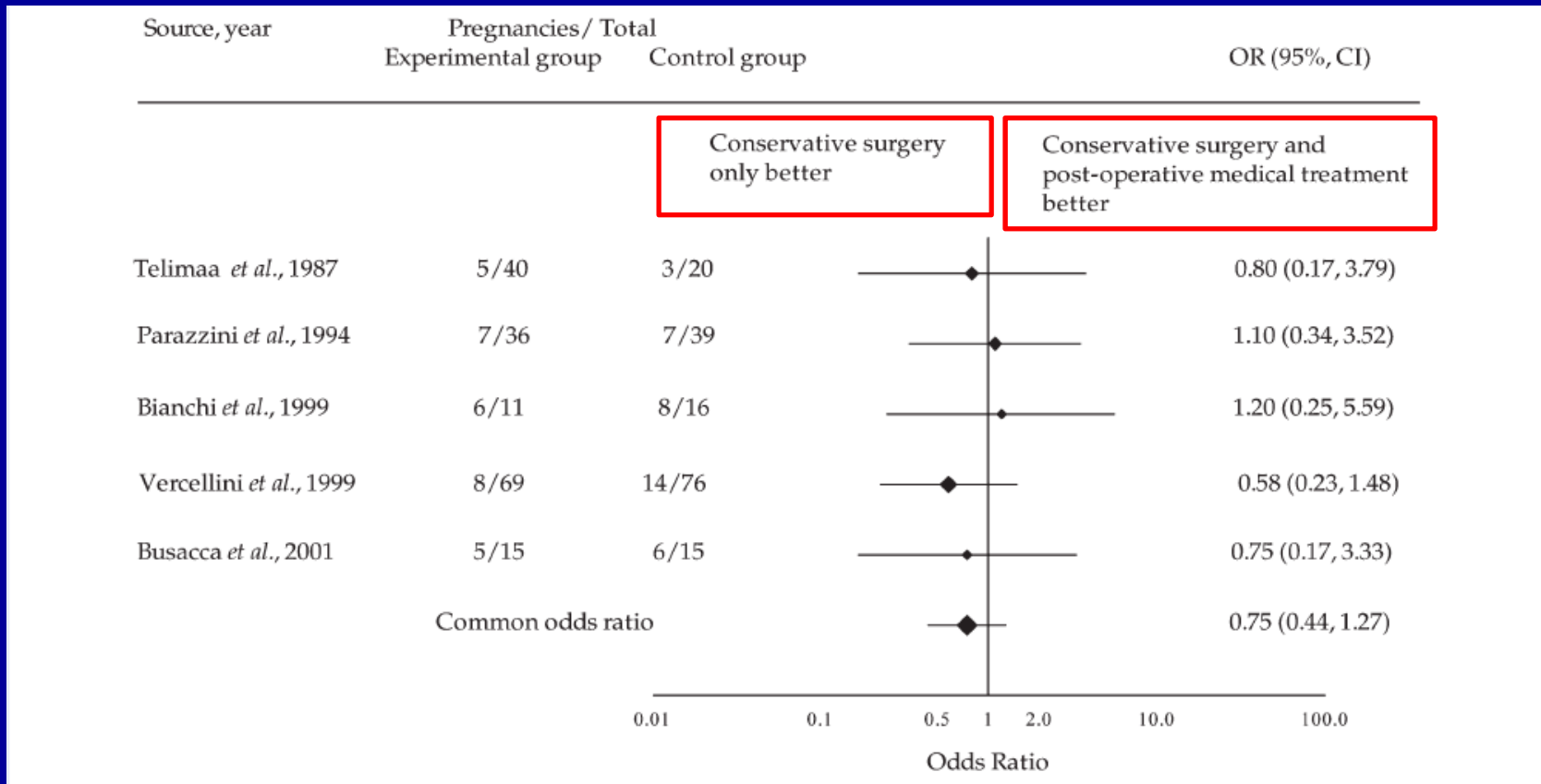


Figure 2. Percentages of pregnant women at the end of follow-up in non-comparative studies on the effect of repetitive conservative surgery at laparotomy for recurrent endometriosis. Literature data, 1978–2004. Diamonds represent percentage point estimates and horizontal lines 95% confidence intervals. ^aOnly women operated at laparotomy are considered.



Cerrahi ± postop medikal tedavi Metaanaliz



Cerrahi + medikal tedavi %18.1 vs cerrahi %22.9

Vercellini, 2003

IVF öncesi cerrahi

TABLE 2

Endometrioma'ların IVF ten önce çıkarılması fertiliteyi arttırmıyor

	Endometrioma removed (147 cycles)	Endometrioma present (63 cycles)	<i>P</i> value
No. of oocytes retrieved	10.8 ± 0.6	11.8 ± 0.9	.378
No. of mature oocytes	8.7 ± 0.6	8.4 ± 0.8	.780
Fertilization rate (%)	76.5	69.9	.051
No. of embryos/cycle	6.0 ± 0.4	6.4 ± 0.6	.582
No. of embryos transferred	2.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1	.281
Implantation rate (%)	12.8	14.1	.958
Positive β -hCG (%)	30.2	28.8	.480
Clinical pregnancy rate (%)	25.4	22.7	.776
Multiple pregnancy rate (%)	7.9	12.1	.545
Biochemical pregnancy (%)	3.9	3.0	.817
Miscarriage rate (%)	3.9	6.1	.636
Cancellation rate (%)	6.3	7.6	.844

Note: Data are presented as mean ± SEM or %.

Endometrioma
>3 cm

Garcia-Velasco JA et al, Fertil Steril 2004

IVF öncesi endometrioma çıkartılmalı mı?

Characteristics	Favours surgery	Favours expectant management
Previous interventions for endometriosis	None	≥ 1
Ovarian reserve ^a	Intact	Damaged
Pain symptoms	Present	Absent
Bilaterality	Monolateral disease	Bilateral disease
Sonographic feature of malignancy ^b	Present	Absent
Growth	Rapid growth	Stable

Garcia Velasco & Somigliana, Hum Reprod 2009

IVF sonrası cerrahi

- Littman et al Fertil Steril 2005

IVF başarısızlığı sonrası

Laparoskopi +
29 hasta



22 gebelik (%76)



12 spontan

Laparoskopi -
35 hasta



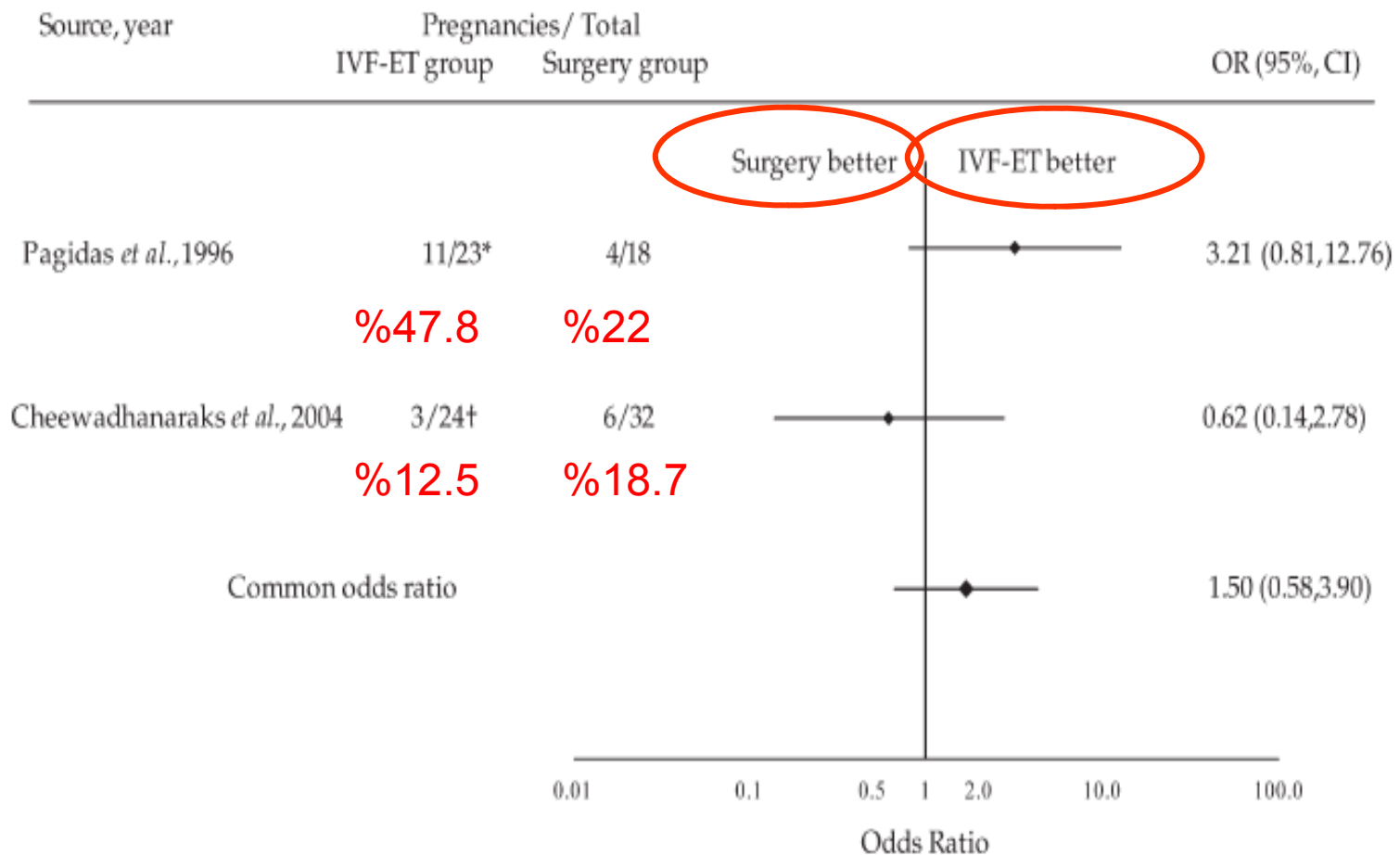
13 gebelik (%37)



2 spontan

Rekürrent endometriosis

Cerrahi vs IVF



Surgery and ART: An integrated approach for successful management

Coccia et al, Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol 2008

107 endometriosisli infertil hasta \Rightarrow laparoscopi \Rightarrow IVF \Rightarrow
ort 6 yıl takip

Pregnancy rates after laparoscopy and IVF-ET

	Stages I and II		Stages III and IV		All stages	
	N	%	N	%	N	%
Patients (no.)	47	43.9 (47/107)	60	56.1 (60/107)	107	100
Spontaneous pregnancies	23	48.9 (23/47)	17	28.3 (17/60)	40	37.4* (40/107)
Women submitted to IVF-ET	24	35.8 (24/67)	43	64.2 (43/67)	67	100
IVF-ET pregnancies	10	41.7 (10/24)	10	23.3 (10/43)	20	29.8 (20/67)
Total pregnancies	33	70.2** (33/47)	27	45** (27/60)	60	56.1* (60/107)

Laparoscopi %37.4

Laparoscopi + IVF %56.1

Cerrahi sonrası ilk 6 ayda PR en yüksek

International guidelines on surgical treatment of endometriosis-associated infertility in asymptomatic women

Clinical condition	Recommendation		
	ESHRE 2005	ASRM 2006	RCOG 2006
Minimal-mild endometriosis (stage I–II disease)	Limited benefit: surgery recommended	Small benefit: surgery recommended	Demonstrated benefit: surgery recommended
Moderate–severe endometriosis (stage III–IV disease)	Possible but unproven benefit: surgery recommended	Possible benefit: surgery recommended	Possible benefit: recommendation uncertain
Post-operative adjuvant treatment	No benefit: not recommended	No benefit: not recommended	No benefit: not recommended
Surgery before IVF	Recommended if endometrioma ≥ 4 cm	Doubtful benefit: no recommendation	Recommended if endometrioma ≥ 4 cm
Recurrent endometriosis	No recommendation	Second-line surgery not recommended	No recommendation

LAPAROSKOPİ İLE TANI KOYULMUŞ ENDOMETRİOZİS

STAGE I - II

KOTERİZASYON / LAZER ABLASYON

YAŞ VE OVER REZERVİNİ GÖZ ÖNÜNE ALARAK
6 - 12 AY BEKLEMİYİ DÜŞÜN

SÜPEROVULASYON + IUI
VEYA
IVF

STAGE III - IV

DEBULKİNG TÜM LEZYONLARIN GİDERİLMESİ +
ENDOMETRİOMALARIN EKŞİZYONU

PELVİK ANATOMİ RESTORE
EDİLMİŞ VE OVER REZERVİ İYİ
6 - 12 AY BEKLEMİYİ DÜŞÜN

IVF

PELVİK ANATOMİ RESTORE
EDİLEMEMİŞ VEYA OVER
REZERVİ DÜŞÜK

IVF

Sonuç-1

- Problem odaklı olunmalı, lezyon odaklı olunmamalı
- Yapılacak cerrahi sorunu çözecek mi? beklentileri karşılayacak mı?
- Cerrahi ile elde edilebilecek gerçek yarar daha önce ifade edilen oranlardan (%40-%50) daha düşüktür (%10-%25)
- Evre I-II de cerrahinin etkinliği (NNT) popülasyondaki prevalanstan büyük ölçüde etkilenmektedir

Sonuç-2

- **Peritoneal endometrioste** cerrahinin etkisi beklenenden küçüktür. Maliyet yarar analizi -
- **Rektovaginal lezyonların eksizyonu** şüpheli yararı var ve ciddi morbidite riski
- **Büyük ovarian endometriomalarda** cerrahi ilk tercih olabilir. Maliyet yarar analizi+
- **Semptomatik ağrılı hastalarda** cerrahinin pratik avantajı var. Spontan konsepsiyon denemelerine olanak sağlar
- **Tedavilerin riskleri ve faydaları** hakkında tam ve detaylı bilgilendirme mutlaka yapılmalıdır

Sonuç-3

- Cerrahi ile sadece eksizyon değil anatomik restorasyon da yapılmaktadır
- Kişisel yaklaşım
 - Yaş
 - Ağrı
 - Geçirilmiş girişimler
 - Over rezervi
 - Malignensi potansiyeli

Beklenen yarar \Rightarrow cerrah bağımlıdır

Deneyimli cerrah gerektirir

İlk operasyonun yararı daha fazladır



AAGL 5th INTERNATIONAL CONGRESS ON MINIMALLY INVASIVE GYNECOLOGY

in conjunction with



TURKISH SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOSCOPY (TSGE) IV. ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

LET'S SCOPE WHERE THE CONTINENTS MEET!

April 6 - 10, 2011 - Swissôtel the Bosphorus, İstanbul

www.tsge2011.org

