15.50 Chirurgia e PMA nella donna con endometriosi: chi viene prima? - F. Tomei

Infertility surgery is dead: only the obituary remains?

Despite the multiple advantages of assisted reproductive technology compared with surgery, there remain several diagnoses for which surgery is still widely performed: distal tubal occlusion, regret of permanent sterilization, and endometriosis. Assisted reproductive technology is superior to surgery and should be offered as first-line treatment. (Fertil Steril® 2008;89:232–6. ©2008 by American Society for Reproductive Medicine.)

Surgical management should only be reserved for cases in which ART was not initially effective. Perhaps if ART were less successful and more risky, it could be argued that a role for surgery remains. It does not. The prompt time to pregnancy and higher success rates associated with ART are impossible to dispute. Surgery carries greater risk and less proven benefit. ART has superseded surgery as first-line therapy for tubal factor infertility and endometriosis. As patients and clinicians alike gravitate towards ART, it becomes increasingly clear that infertility surgery is dead: only the obituary remains.

Eve C. Feinberg, M.D.[a,b,c,d]
Eric D. Levens, M.D.[a,b,c,d]
Alan H. DeCherney, M.D.[a,b,c,d]

(Correspondence, Vol 89 (1), FERTIL STERIL January 2008)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Endometriosi e outcome riproduttivo

Il rapporto tra endometriosi e outcome riproduttivo è piuttosto complicato e dipende da diversi fattori

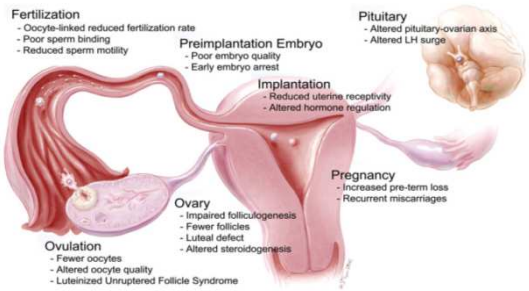
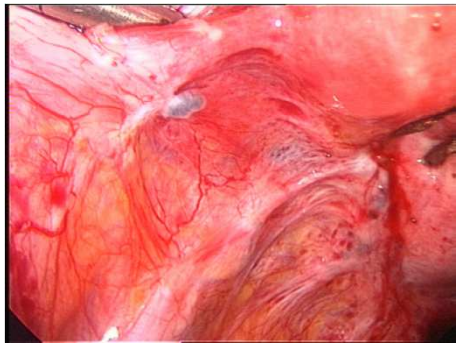


Fig. 1 Factors associated with reduced fecundity in women with endometriosis

- Stadio e forma della malattia
- Effetto della malattia sulla fertilità
- Effetto della chirurgia nel miglioramento della fertilità spontanea
- Effetto della chirurgia su PMA
- Complicanze della chirurgia sulla riserva ovarica



Endometriosi lieve I-II STADIO

endometriosi lieve I-II STADIO

- Molte delle pazienti (50%) con lieve/moderata endometriosi presenta subfertilità pur non avendo alterazioni anatomiche macroscopiche
- Ciò avviene in quanto l'endometriosi affligge ogni parte dell'albero riproduttivo
- **L'escissione/ablazione dei focolai** migliora il tasso di fertilizzazione spontanea

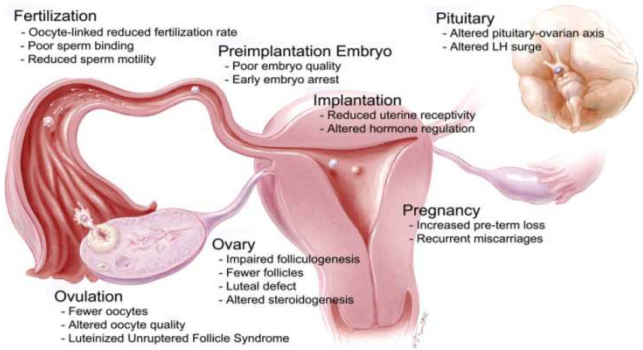
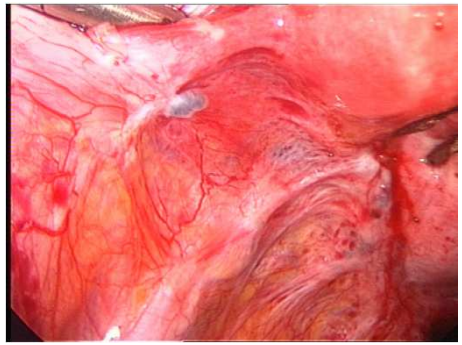


Fig. 1 Factors associated with reduced fecundity in women with endometriosis



Stilley JAW. Cell Tissue Res. Sep 2012; 349(3): 849–862

endometriosi lieve

ESHRE 2013

Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Review)

Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PI

2010

2014

In infertile women with AFS/ASRM stage I/II endometriosis, clinicians should perform operative laparoscopy (excision or ablation of the endometriotic lesions) including adhesiolysis, rather than performing diagnostic laparoscopy only, to increase ongoing pregnancy rates (Jacobson, et al., 2010, Nowroozi, et al., 1987).	A
In infertile women with AFS/ASRM stage I/II endometriosis, clinicians may consider CO2 laser vaporization of endometriosis, instead of monopolar electrocoagulation, since laser vaporisation is associated with higher cumulative spontaneous pregnancy rates (Chang, et al., 1997).	C

Authors' conclusions

The use of laparoscopic surgery in the treatment of subfertility related to minimal and mild endometriosis may improve future fertility.

Concordi nell'indicazione al trattamento dei focolai superficiali ed eventuale adesiolisi per aumentare l'outcome riproduttivo

endometriosi lieve

- 399 PZ sottoposte a chirurgia vs 262 controlli
- Miglioramento di implantation rate (30.9 vs 23.9%)
- Miglioramento di PR (40.1vs 29.4%)
- Miglioramento di LBR (27.7 vs 20.6%)

Reproductive BioMedicine Online (2011) 23, 389–395

ELSEVIER

www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com

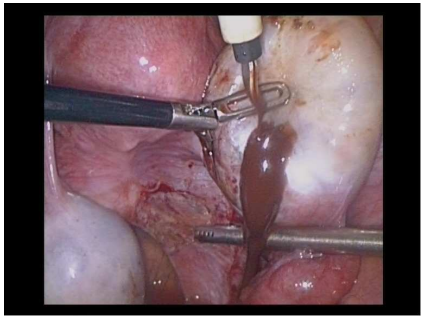
ARTICLE

Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment

HK Opøien [a,b,*], P Fedorcsak [b], T Åbyholm [c,d], T Tanbo [a,b,c]

ESHRE 2013

In infertile women with AFS/ASRM stage I/II endometriosis undergoing laparoscopy prior to treatment with assisted reproductive technologies, clinicians may consider the complete surgical removal of endometriosis to improve live birth rate, although the benefit is not well established (Opoien, et al., 2011).	C



Endometriosi Ovarica Cistica

Cosa dicono le linee guida?

- **Escissione** di cisti > 4 cm, prima di IVF (expert opinion)
- Conferma istologica
- Ridurre rischio di infezione
- Migliorare accesso ai follicoli
- Ridurre progressione

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Green-top Guideline No. 24
October 2006
(Minor revisions October 2008)

THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS

Laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas is better than drainage and coagulation. **A**

The recurrence of endometriomas and symptoms are reduced by excisional surgery more so than drainage and ablation. Subsequent spontaneous pregnancy rates in women who were previously subfertile are also improved with this treatment.[58]

Evidence level Ia

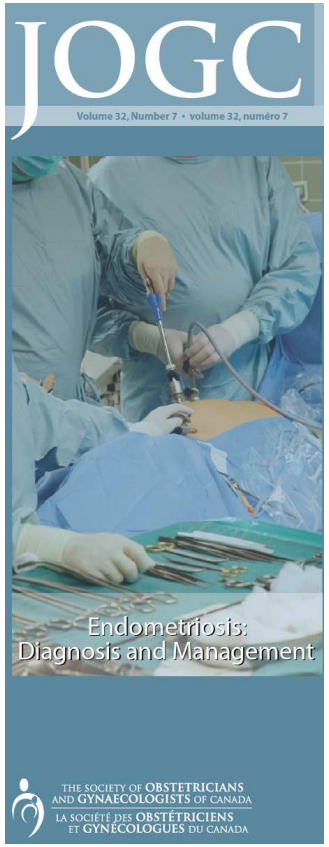
RCOG Green top guideline n24 2006

Cosa dicono le linee guida?

- **Escissione** delle cisti > 3 cm in donne con dolore pelvico cronico (IA)
- **Escissione** piuttosto che drenaggio o coagulazione per migliori risultati su sintomi e ricorrenza

Clinical Tips

- With ovarian endometriomas it is important to consider the patient's desire for fertility in order to determine the level of intervention required to preserve the ovaries and their function.
- Ovarian endometriomas are often a marker of more extensive endometriosis.



Leyland NJ Obstet Gynecol Can 2010; 32: S1-S32

Cosa dicono le linee guida?

2005 → 3 cm

2014

In infertile women with ovarian endometrioma undergoing surgery, clinicians should perform excision of the endometrioma capsule, instead of drainage and electrocoagulation of the endometrioma wall, to increase spontaneous pregnancy rates (Hart, et al., 2008).	A

The GDG recommends that clinicians counsel women with endometrioma regarding the risks of reduced ovarian function after surgery and the possible loss of the ovary. The decision to proceed with surgery should be considered carefully if the woman has had previous ovarian surgery.	GPP

Chirurgia o PMA nella donna con endometriosi:

CHI VIENE PER PRIMA

- Età
- Sintomi
- Desiderio di concepire
- Altre indicazioni a IVF
- Dimension bilateralità della cisti precedent chirurgia
- Riserva ovarica

Jadoul P Fertil Steril 2012; 98(3): 556-563

SE VIENE PRIMA LA CHIRURGIA

Indicazioni corrette e personalizzate

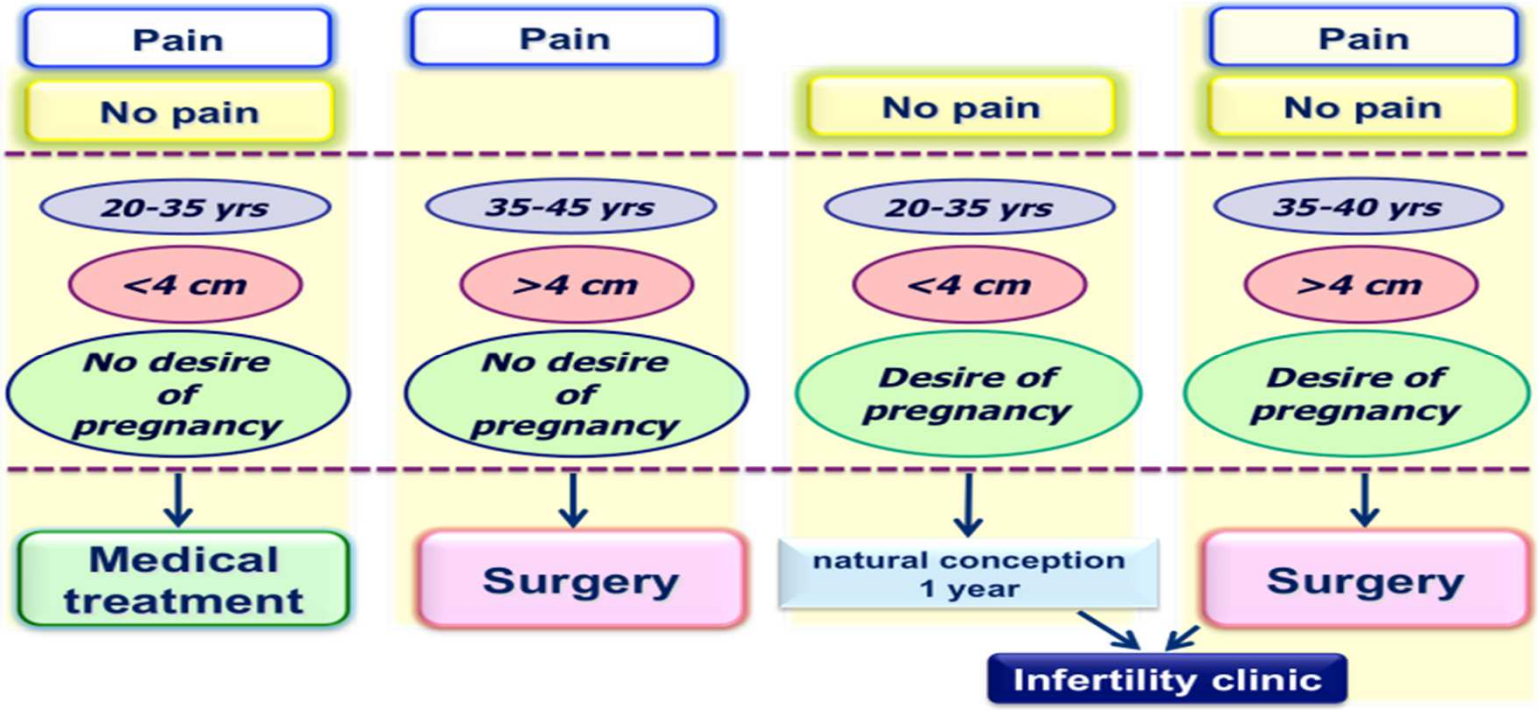
Ridurre al minimo il danno ovarico

Chirurghi esperti e tecniche appropriate

Chirurgia o PMA ?

SETTING: DOLORE

CHI PER PRIMA?



Endometriosis treatment Italian Club. J Minim Invasive Gynecol. 2014 Jul-Aug;21(4):505-16

Chirurgia o PMA?

DIMENSIONI:
non esiste un valore soglia

CHI PER PRIMA?

5 CM

In assenza di
Sintomi
Storia personale/familiare
ca ovaio-mammella
Pattern eco-crescita

Exp-med

5-10 CM

Exp-solo in casi selezionati

10 CM

Anche in presenza di caratteristiche eco e del paziente rassicuranti

chirurgia

Management of Endometriomas

Ludovico Muzii, MD[1] Chiara Di Tucci, MD[1] Mara Di Feliciantonio, MD[1] Giulia Galati, MD[1]
Ludovica Verrelli, MD[1] Violante Di Donato, MD[1] Claudia Marchetti, MD[1] Pierluigi Benedetti Panici, MD[1]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy

Semin Reprod Med 2017;35:25–30

Address for correspondence Ludovico Muzii, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, "Sapienza" University of Rome, Viale del Policlinico 155, Rome 00161, Italy (e-mail: ludovico.muzii@uniroma1.it).

Muzii L . Semin Reprod med 2017;35:25-30

Chirurgia o PMA?

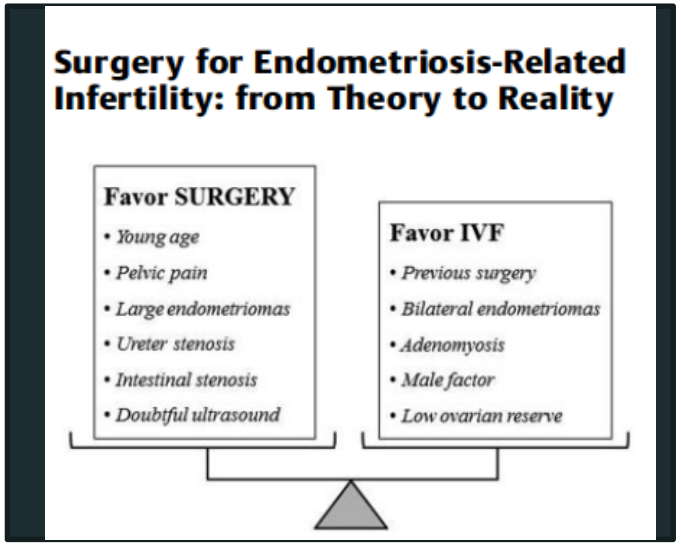
CHI PER PRIMA?

È UTILE LA CHIRURGIA PRE PMA????

- Sia la presenza di endometrioma sia la chirurgia sembrano danneggiare la funzione e la riserva ovarica
- **Endometrioma di per se, riduce AMH, ovociti recuperati, <u>ma non cambia PR</u>**
- **Escissione chirurgia non sembra aumentare gli outcome di IVF**
- Donne con endometriomi unilaterali , senza storia di infertilità, hanno tassi di concepimento spontaneo elevati

INFERTILITA':

non esistono studi RCT di confronto EXP vs CHIR in Setting di pz pre IVF



Somigliana E Semin Reprod Med 2017; 35: 31-37. Muzii L . Semin Reprod med 2017;35:25-30. Roberti Maggiore UL. EJOG Reprod biol 2017; 209:81-85. Keyhan S BioMed Research internatonial 2015; 9: 1-9.

Chirurgia o PMA?

MISE SCORE

(Multiscore for the Indication to Surgery for Endometrioma)

CHI PER PRIMA?

Score	0	1	2
Size (cm)	<3	3–5	>5 (if >10, score is 3)
Growth rate	≤1.0 cm/6 mo	>1.0 cm/6 mo	/
Pain	Absent/mild	/	Moderate/severe[a]
Infertility[c]	Absent	/	Present[b]
Ultrasound features	Typical	/	Atypical (if blood flow, score is 3)
History positive for cancer[d]	Absent	Familiar	Personal
Recurrent endometrioma	No	Yes	/
Age	≤40	>40	/

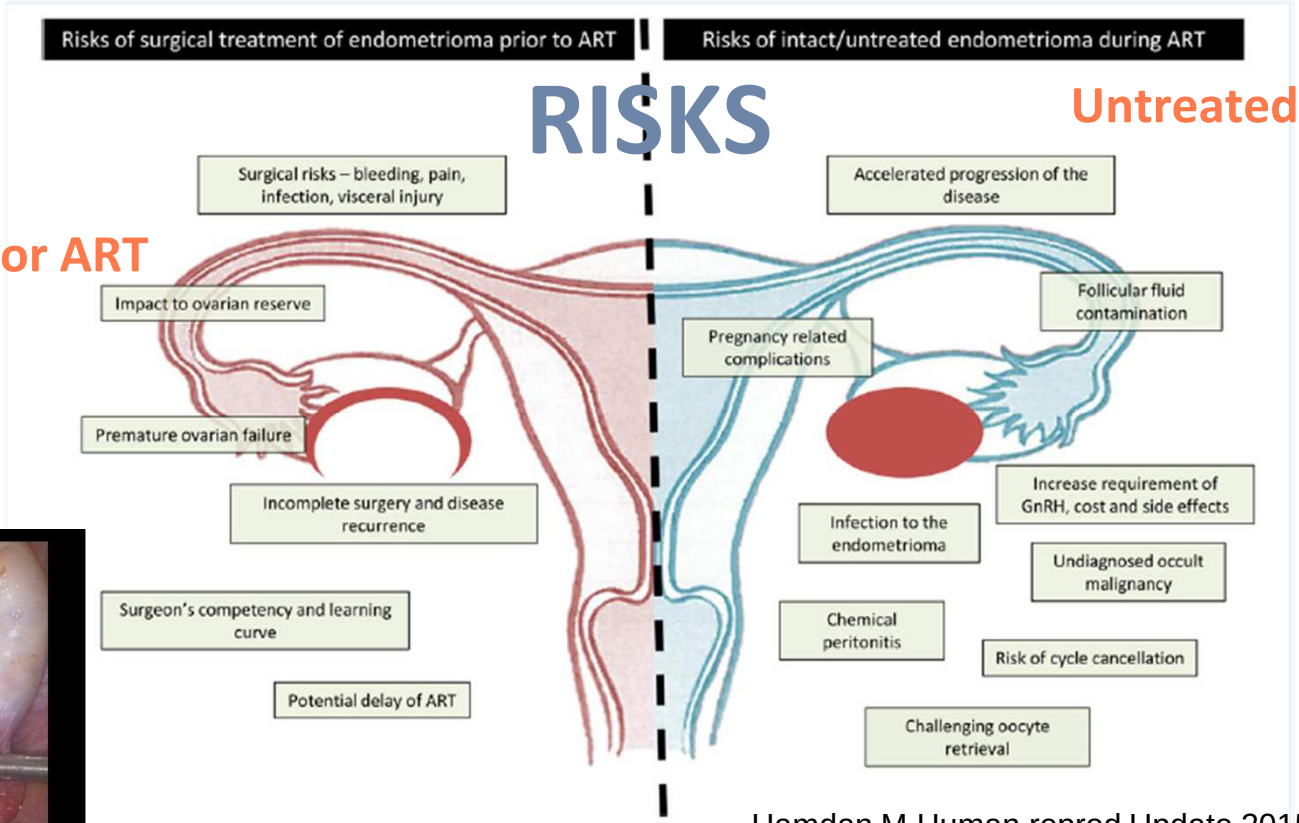
< o=2 FOLLOW UP
>o= 3 chirurgia

[a/b]if score of 3 is obtained with 2[a] or 2[b] plus any additional 1, attempt first at medical treatment or IVF respectively.
[c]Additional parameters, such as age of the patient, duration of infertility, additional subfertility factors, ovarian reserve, may be used for personalized management in endometrioma-associated infertility.
[d]Positive history of ovarian or breast cancer; genetic consultation strongly suggested.

Muzii L . Semin Reprod med 2017;35:25-30

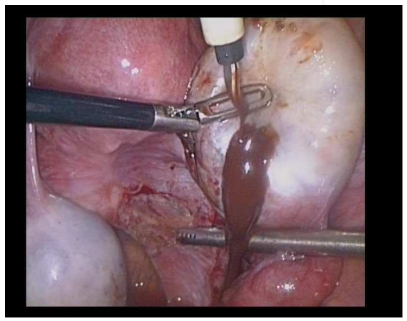
Chirurgia o PMA?

CHI PER PRIMA?



Untreated prior ART

Surgery prior ART



Hamdan M Human reprod Update 2015; 0;1-17

Chirurgia o PMA?

CHI PER PRIMA?

PRO

- Beneficio sul dolore (Hart RJ 2008, Cochrane Rev)
- Incremento della fertilità (con PR fino al 50%) (Donnez J 1987, 1996, Jones KD 2002)
- Esame istologico con esclusione di lesioni sospette
- Prevenzione del rischio di infezione, drenaggio, ostacolo durante recupero ovocitario in caso di IVF (Nargund G 1995, Padilla SL 1993,Zanetta 1995)
- **Riduzione del danno indotto dalla cisti**

CONTRO

- Incremento del rischio di POF(Premature Ovarian Failure) 2,4%(Busacca M 2009, Ruiz-Flores FJ 2012)
- Analisi istologica con evidenza di follicoli nei pezzi anatomici (Muzii l 2005, Hachisuga T 2002, Roman H 2010, Dogan E 2011)
- **Markers di Funzione ovarica dopo chirurgia**
- **Esito delle tecniche di PMA dopo asportazione di endometrioma**

Keyan S Biomed Res Int 2015; 2015:204792

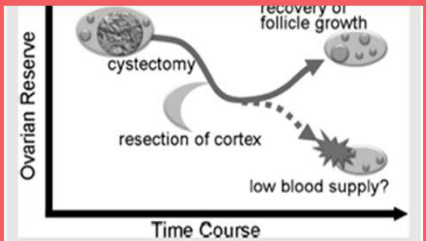
riserva ovarica dopo chirurgia

- Esiste un danno da chirurgia ma Esiste un danno in termini di deplezione ovocitaria già di per se nelle ovaie affette da cisti endometriosica
- 2 importanti metaanalisi **(Raffi 2012 e Somigliana 2012)** evidenziano un **calo di AMH** dopo chirurgia a distanza di 9-10 mesi **30% se monolaterale , 44% bilaterale**
- Metaanalisi su conta dei follicoli antrali (AFC) **(Muzii 2014)** invece non evidenzia un calo significativo
- La cistectomia di altre cisti benigne è associata a minore calo di AMH

Jadoul P, Fertil Sterl 2012;98(3):556-563. Muzii L Hum Reprod 2014,29(10):2190-2198

riserva ovarica dopo chirurgia

Il calo dopo chirurgia può essere "acuto"? O riflettere fenomeni vascolari? Esistono risultati contraddittori circa un recupero nel tempo



Schematic illustrations of the hypothesis regarding the postoperative

calo significativo di AMH del **17%** in pazienti con endometrioma rispetto ai controlli (endometriosi peritoneale o assente), del **58**% se bilaterale. **ma differenza non significativa a 6 mesi** (Goodman Am J Obstet Gynecol. 2016 Nov;215(5):589.e1-589.e6)

Calo temporaneo di AMH dopo escissione uni o bilaterale con ristabilimento a 12 mesi(22 PAZIENTI). (Vignali M.J Obstet Gynaecol Res. 2015 Nov;41(11):1773-8. doi: 10.1111/jog.12830. Epub 2015 Sep 30).

Ruolo della tecnica ed expertise chirurgica

Escissione

Ablazione

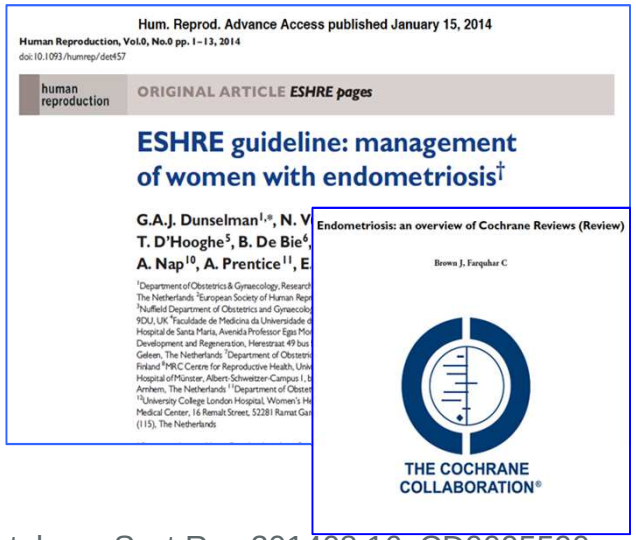
3 step

Tsolakidis et al 2010,

Combinata

Donnez et al 2010

- ⇩ Recidive
- ⇩ Recidiva del dolore
- ⇧ Spontaneo Pregnancy rates
- ⇧ Risposta ovarica alla stimolazione


Hum. Reprod. Advance Access published January 15, 2014

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–13, 2014

doi:10.1093/humrep/det457

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *ESHRE pages*

ESHRE guideline: management of women with endometriosis†

G.A.J. Dunselman[1,*], N. V
T. D'Hooghe[5], B. De Bie[6],
A. Nap[10], A. Prentice[11], E.

Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews (Review)

Brown J, Farquhar C

THE COCHRANE COLLABORATION®

Hart RJ Cochrane database Syst Rev 2008;16: CD004992, Brown J Cochrane database Syst Rev 201408;16: CD0095590

IVF dopo chirurgia dell'endometrioma

CONTROVERSY: IS THE OUTCOME OF IVF AFFECTED BY ENDOMETRIOSIS?

FERTILITY AND STERILITY®
VOL. 81, NO. 5, MAY 2004
Copyright ©2004 American Society for Reproductive Medicine
Published by Elsevier Inc.
Printed on acid-free paper in U.S.A.

2004

Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case–control study

Human Reproduction Update Advance Access published July 12, 2015
Human Reproduction Update, Vol.0, No.0 pp. 1–17, 2015
doi:10.1093/humupd/dmv035

human reproduction update

2015

The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis

M. Hamdan[1,2,3], G. Dunselman[4], T.C. Li[5], and Y. Cheong[1,3,*]

Human Development and Health Unit, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK [2]Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Malaya, Kuala Lumpur 50603, Malaysia [3]Complete Fertility Centre Southampton, Princess Anne Hospital, Coxford Road, Southampton SO16 5YD, UK [4]Department of Obstetrics and Gynaecology, Research Institute GROW, Maastricht University Medical Centre, Maastricht University, PO Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands [5]Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong

Correspondence address. Complete Fertility Centre Southampton, Level F, Princess Anne Hospital, Coxford Road, Southampton SO16 5YA, UK; E-mail: y.cheong@soton.ac.uk, yingcheong@hotmail.com

Submitted on January 30, 2015; resubmitted on June 18, 2015; accepted on June 26, 2015

Metanalisi di 33 studi
30 Retrospettivi
3 RCT

Donne sottoposte a cistectomia pre IVF presentavano simili LBR (5 studi),CPR (11 studi) e numero di ovociti recuperati (9 studi)

Garcia-Velasco JA Fertil Steril 2004;81:1194-7
Hamdan M Human reprod Update 2015; 0;1-17

endometrioma nella paziente infertile: conclusioni

Review Article

An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women

Sanaz Keyhan,[1] Claude Hughes,[2,3] Thomas Price,[1] and Suheil Muasher[1]

Keyan S Biomed Res Int 2015; 2015:204792. Hamdan M Hum Reprod Update 2015;0:1-7

- La presenza di endometrioma non influenza negativamente IVF e la **chirurgia non ne migliora l'outcome**
- Le più recenti evidenze indicano che ***pazienti asintomatiche*** , di età *avanzata* , con riserva ridotta, cisti ***bilaterali o precedente chirurgia*** beneficiano di IVF in prima battuta
- In ***pazienti sintomatiche*****,** con cisti di dimensioni elevate, dubbio di malignità, con buona riserva può essere indicata la chirurgia prima di IVF

trattamento personalizzato in termini di rischi e benefici

Endometriosis Fertility Index (2010)

- EFI is a simple , robust and validated clinical tool that ***predicts non-IVF PR PR after surgical staging***
- The EFI has been validated in 3 large studies by external investigators
- ***Not validated for pain***

FIGURE 1

Endometriosis fertility index surgery form.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube		
3	= Mild Dysfunction			
2	= Moderate Dysfunction	Fimbria		
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional	Ovary		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

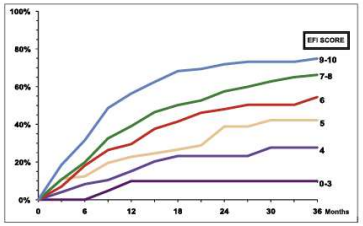
Lowest Score: Left [ ] + Right [ ] = LF Score [ ]

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age			LF Score		
	If age is ≤ 35 years	2		If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile			AFS Endometriosis Score		
	If years infertile is ≤ 3	2		If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy			AFS Total Score		
	If there is a history of a prior pregnancy	1		If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS: Historical [ ] + Surgical [ ] = EFI Score [ ]

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Adamson. Endometriosis fertility index. Fertil Steril 2010.

Adamson and Pasta. Fertil Steril 2010;94:1609-15l 2011;23:213-

Quale tecnica scegliere?

Pondera i rischi!!!

Chirurgia eccessiva: compromissione della riserva ovarica

Incompleta chirurgia:

Alto rischio di ricorrenza

⇓

Necessità di seconda chirurgia

⇓

Compromissione ulteriore della riserva ovarica

Qual è il problema?

Marker di endometriosi profonda
Associato a dolore pelvico
Associato a infertilità

- La **terapia medica** agisce sul dolore, eventualmente sul volume ma non migliora la fertilità
- Le tecniche **PMA** hanno posto dubbi sull'utilità dell'escissione chirurgica per le donne infertili
- Risultati degli studi retrospettivi, non randomizzati hanno creato un dibattito non risolto tra ginecologi e specialisti della fertilità

Quali sono i pro-contro dell'asportazione chirurgica?
Quali sono i tassi di ricorrenza?
Quali effetti sulla fertilità?
Quale tecnica migliore?

Dobbiamo trattare chirurgicamente l'endometrioma?
E se si, con quale tecnica? ***STRATEGIE???***

Keyhan S BioMed Research internatonial 2015; 9: 1-9. Gelbaya TA, Reprod Biomed online 2011; 23(1): 15-24

Quali sono i vantaggi della chirurgia ?

Miglioramento dei sintomi (Hart RJ 2008, Cochrane Rev)

Incremento della fertilità (con PR fino al 50%) (Donnez J 1987, 1996, Jones KD 2002, vercellini 2009)

Esame istologico con esclusione di lesioni sospette

Prevenzione del rischio di infezione, drenaggio, ostacolo durante recupero ovocitario in caso di IVF (Nargund G 1995, Padilla SL 1993,Zanetta 1995)

Quali sono i teorici svantaggi?

I dati scientifici più recenti sono a sfavore del miglioramento della fertilità nelle donne sottoposte a chirurgia ovarica in caso di endometriosi

evidenziando, anzi,

il **possibile danno alla fertilità indotto dalla chirurgia stessa**

- **Incremento del rischio di POF**(Premature Ovarian Failure) (Busacca M 2009, Ruiz-Flores FJ 2012)
- Analisi istologica con evidenza di **follicoli nei pezzi anatomici** (Muzii l 2005, Hachisuga T 2002, Roman H 2010, Dogan E 2011)
- **Esito delle tecniche di PMA** dopo asportazione di endometrioma
- **Markers di Funzione ovarica** dopo chirurgia

Quali sono i Danni legati alla chirurgia?

1) Asportazione di tessuto ovarico sano durante escissione

2) Danno termico

3) Compromissione della vascolarizzazione

4) Infiammazione ed edema post chirurgici

Busacca M.J Minim Invasive 2009;16:142-8. sugita A. Fertil steril 2013;100:516-22

Fattori di rischio →

- Dimensione della cisti
- Bilateralità
- Seconda chirurgia
- Tecnica chirurgica
- Esperienza del chirurgo

Alammari R JMIG 2017;24(2): 248-257 . Muzii L. Hum Reprod 2005;20:1987-92; Roman H. Hum Reprod2010;25:1428-32. Dogan E. Int J Gynecol Obstet 2011;114:124-7

Analisi della riserva ovarica dopo

The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis

Francesca Raffi, Mostafa Metwally, and Saad Amer

University of Nottingham (F.R., S.A.), Royal Derby Hospital, Derby, DE22 3NE, United Kingdom; and Ninewells Assisted Conception Unit (M.M.), Dundee DD1 9SY, United Kingdom

- Metanalisi di 10 studi su un totale di 237pazienti tra 2009-2011
- Outcome I: confronto AMH pre e post operatorio
- Intervento: cistectomia mono o bilaterale

AMH

TABLE 2. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author	Country	Design	Number of patients	Number of excisions	Age (yr) mean (range)	Laterality	Minimum cyst size and mean diameter (MD)	Follow-up (months)	Outcomes
Biacchiardi *et al.* (28) (2011)	Italy	Prospective cohort	43	43	34 (18–42)	Unilateral (n = 33) Bilateral (n = 10)	Not specified 3.7 ± 1.1 cm	9	AMH, FSH, LH, inhibin B, E_2, AFC
Ercan *et al.* (34) (2010)	Turkey	Prospective cohort	64	47	28 (19–35)	Unilateral (n = 33) Bilateral (n = 14)	≥4.5 cm 6.7 ± 0.91 cm	1	AMH
Ercan *et al.* (27) (2011)	Turkey	Prospective cohort	36	36	29 (21–39)	Unilateral only	≥4 cm 5.2 ± 1.4 cm	3	AMH, AFC, ovarian volume & dopplers
Hirokawa *et al.* (35) (2011)	Japan	Prospective cohort	38	38	34 (18–45)	Unilateral (n = 20) Bilateral (n = 18)	Not specified 6.4 ± 2.2 cm	1	AMH
Hwu *et al.* (29) (2011)	Taiwan	Prospective cohort	31	31	31 (22–39)	Unilateral only	≥3 cm MD not reported	3	AMH
Kitajima *et al.* (25) (2011)	Japan	Prospective cohort	32	19	30 (<40)	Unilateral only	≥4 cm 6.7 ± 1.9 cm	3	AMH
Lee *et al.* (36) (2010)	Korea	Prospective cohort	27	13	30 (21–46)	Unilateral only	Not specified 4 ± 1.8 cm	3	AMH
Tsolakidis *et al.* (24) (2009)	Greece	RCT	20	10	33 (22–40)	Unilateral and bilateral, no numbers given	≥3 cm 3.8 ± 0.5 cm	6	AMH, FSH, AFC, LH, E_2, inhibin B

RCT, Randomized controlled trial; E_2, estradiol.

Raffi F J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9):3146-54

Analisi della riserva ovarica dopo chirurgia

The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis

Francesca Raffi, Mostafa Metwally, and Saad Amer

University of Nottingham (F.R., S.A.), Royal Derby Hospital, Derby, DE22 3NE, United Kingdom; and Ninewells Assisted Conception Unit (M.M.), Dundee DD1 9SY, United Kingdom

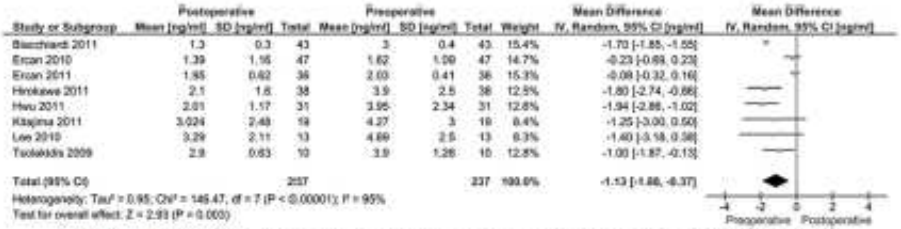


FIG. 2. Meta-analysis. Weighted mean difference in serum AMH after surgery for endometrioma: pooled results for all studies.

Calo significativo del 38%
(1.13 ng/ml)
(CI 95% -0.37- a -1.88)

- Monolaterale 30% vs bilaterale 44% (ns)
- Follow up: 2 studi con 53 pz inclusi comprendono valutazioni a 6-9 mesi : riduzione significativa ma scarsa numerosità ed elevata eterogeneità
- Fonte di bias: età > 40 anni, livello AMH iniziale e dimensione cistica
- Mancano studi su chirurgia ablativa

Raffi F J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9):3146-54

Analisi della riserva ovarica dopo chirurgia

Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications

- Metanalisi di 11 studi su un totale di 334pazienti tra 2010-2012
- Outcome I: modificazione livelli AMH
- Intervento: STRIPPING +DTC

Edgardo Somigliana, M.D., Ph.D.,[a] Nicola Berlanda, M.D.,[a] Laura Benaglia, M.D.,[a] Paola Viganò, D.Sc., Ph.D.,[b] Paolo Vercellini, M.D.,[a,c,d] and Luigi Fedele, M.D.[a,c]

[a] Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico; [b] Università Vita-Salute, Scientific Institute San Raffaele; [c] Università degli Studi di Milano; and [d] Center for Research in Obstetrics and Gynecology, Milan, I

AMH

TABLE 1

Main characteristics of the included studies.

Study	Surgical technique used	AMH assay kit	Age (y)	No. of cases (monolateral/ bilateral)	Data for monolateral/ bilateral	Diameter (mm)	Type of controls (N)	Time points assessments
Chang et al., 2010 (11)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis, ovarian suture	Stored −70°C, ELISA-DSL. Same assay	34 ± 7	13 (nr)	Yes[b]	nr	Benign cysts (7)	Basal, 1 wk, 1 mo, 3 mo
Biacchiardi et al., 2010 (12)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis	Stored −20°C. ELISA-Immunotech. Different assays	34 ± 5	43 (33/10)	No	37 ± 11	None	Basal, 3 mo, 9 mo
Tsolakidis et al., 2010 (13)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis	Not stored, ELISA-DSL. Different assays	33 ± 2	10 (7/3)	No	≥30	Endometrioma's vaporization (10)[a]	Basal, 6 mo
Ercan et al., 2010 (14)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis	Stored −70°C, ELISA-DSL. Same assay	28 ± 4	47 (33/14)	Yes	≥45	None	Basal, 1 mo
Iwase et al., 2010 (15)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis, ovarian suture	Stored −80°C. ELISA-Immunotech. Different assays	33 ± 5	29 (16/13)	Yes	nr	Benign cysts (21) and fibroids (15)	Basal, 1 mo
Lee et al., 2011 (16)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis	Stored −70°C, ELISA-Beckman Coulter. Different assays	30 ± 4	13 (13/0)	na	40 ± 18	Ovariectomy for endometrioma (14)	Basal, 1 wk, 1 mo, 3 mo
Hirokawa et al., 2011 (17)	LPS or LPT stripping, bipolar forceps for hemostasis, ovarian suture	Stored −80°C. ELISA-Immunotech. Different assays	34 ± 5	38 (20/18)	Yes	64 ± 22	None	Basal, 1 mo
Kitajima et al., 2011 (18)	LPS stripping, measures for hemostasis not mentioned	Stored −80°C. ELISA-Immunotech. Different assays	30 ± 5	19 (19/0)	na	67 ± 19	Benign cysts (13)	Basal, 3 mo
Ercan et al., 2011 (19)	LPS stripping (coagulation if close to the hilus), bipolar forceps for hemostasis	Stored −70°C, ELISA-DSL. Different assays	29 ± 5	36 (36/0)	na	25 ± 23	None	Basal, 3 mo
Hwu et al., 2011 (20)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis	Not stored, ELISA-DSL. Different assays	31 ± 4	31 (31/0)	na	≥30	None	Basal, 3 mo
Celik et al., 2012 (21)	LPS stripping, bipolar forceps for hemostasis	Stored −80°C, ELISA-DSL. Same assay	28 ± 6	65 (46/19)	Yes	59 ± 21	None	Basal, 6 wk, 6 mo

- Diametro cisti variabile 25-67 mm
- Follow up : one time 7/11

Somigliana E Fertil Steril 2012;98(6): 1531-1538)

Analisi della riserva ovarica dopo

Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications

Edgardo Somigliana, M.D., Ph.D.,[a] Nicola Berlanda, M.D.,[a] Laura Benaglia, M.D.,[a] Paola Viganò, D.Sc., Ph.D.,[b] Paolo Vercellini, M.D.,[a,c,d] and Luigi Fedele, M.D.[a,c]

[a] Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico; [b] Università Vita-Salute, Scientific Institute San Raffaele; [c] Università degli Studi di Milano; and [d] Center for Research in Obstetrics and Gynecology, Milan, Italy

- **La maggior parte degli studi (9/11) documentano calo dell'AMH post operatorio**
- L'entità del calo è maggiore nelle donne operate per cisti bilaterali. Non dirimenti: età, livello iniziale, dimensioni
- Limitazione: eterogeneità, gruppi di controllo

Expertise? tecnica? Selezione delle pazienti?kit?

Le evidenze supportano un danno alla riserva ovarica relato alla chirurgia
Non necessarie evidenze successive

Mandatorio chiarire: fattori associati, meccanismi di danno, tecniche migliori

Somigliana E Fertil Steril 2012;98(6): 1531-1538)

Analisi della riserva ovarica dopo

Human Reproduction, Vol.29, No.10 pp. 2190–2198, 2014
Advanced Access publication on August 1, 2014 doi:10.1093/humrep/deu199

human reproduction | META-ANALYSIS *Gynaecology*

The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis

AFC

Ludovico Muzii*, Chiara Di Tucci, Mara Di Feliciantonio, Claudia Marchetti, Giorgia Perniola, and Pierluigi Benedetti Panici

Department of Obstetrics and Gynecology, 'Sapienza' University of Rome, Viale del Policlinico 155, Rome 00161, Italy

- Metanalisi di 12 studi , 597 pazienti
- Studi fino 2014
- Outcome I: Conta follicoli antrali pre e post
- Outcome II: rispetto ovaio non operato

- **Non significative modificazioni della conta dei follicoli antrali dopo chirurgia**
- Nè per le tecniche escissionali, né non escissionali
- AFC più basso sia pre che post intervento rispetto a controlaterale anche se significativamente solo per post

Muzii L Hum Reprod 2014,29(10):2190-2198

Analisi della riserva ovarica dopo chirurgia: QUALI EVIDENZE?

Le analisi istologiche mostrano inevitabilmente l'asportazione di tessuto sano

Esiste un danno in termini di deplezione ovocitaria già di per se nelle ovaie affette da cisti endometriosica (Studi osservazionali e metanalisi indicano riduzione di follicoli amh di per se, riduzione ovociti recuperati ma uguali tassi di pregnancy rate)

La cistectomia di altre cisti benigne è associata a minore calo di AMH

Esistono possibili *problemi metodologici* nel dosaggio dell'AMH

I meccanismi di secrezione dell'AMH non sono completamente chiariti e spesso difficilmente spiegabili scientificamente

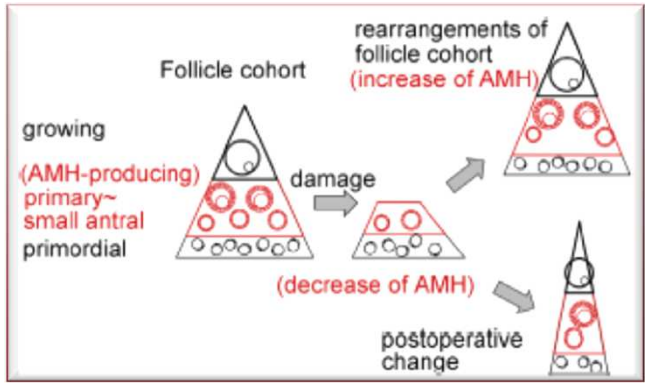
Il calo dopo chirurgia può essere "acuto"? O riflettere fenomeni

Alammari R JMIG 2017,24(2): 248-257; Jabour T, Fertil Steril 2012,98(3):556-563; Muzii L Hum Reprod 2014,29(10):2190-2198

Esiste la possibilità di recupero dopo chirurgia?

- Nel 50% dei casi possibilità di recupero di AMH a 1 anno dalla chirurgia (sia casi mono, sia bilaterali) (non significativo) *Sugita A. Fertil Steril 2013;2: 515-522*
- 65% dei casi recupero dopo 3 mesi (Chang HJ Fertl Steril 2010;94:343—49)
- 75% a 1 anno (Vignali M J Obstet Gynaecol Res 2015;41:1773-78)
- In parte ma non completo recupero a 6 mesi Goodman (Am J Obstet Gynecol 2016;215:589 e1-e6)

- Riarrangiamento follicolare?
- Natura transiente di ischemia, infiammazione, edema?



Conclusioni 1

- La scelta del trattamento per endometrioma rimane una sfida: include expectant - medico - chirurgico - IVF

- **La scelta è guidata dai sintomi** e lo scenario clinico
- spesso è presente comunque **overlap tra i sintomi**
- Mancano specifici trial **in specifici setting** di pazienti
- Considerare anche il **rischio oncologico: 0,4-1%** , caratteristiche eco, aumenti di crescita, familiarità

Conclusioni 2

Quando pensare alla riserva ovarica

- Sempre in **età fertile**
- Counselling **pre-operatorio**
- Determinazione **AMH** pre intervento

Conclusioni 3

Cosa fare

- Valutazione della riserva mediante determinazione AMH pre intervento
- Counseling del possibile impatto sulla riserva ovarica
- Chirurgia atraumatica: evita il sanguinamento!!!!!
- Mancano studi comparativi tra le tecniche

Conclusioni 4

• La chirurgia può ridurre la riserva ovarica

- La chirurgia gioca ANCORA un ruolo fondamentale nella gestione dell'endometrioma **?**
- Le **indicazioni vanno ponderate** e **condivise con l'esperto** della riproduzione e discusse con la paziente, adeguatamente informata sui rischi e benefici
- la fertilità e la sua preservazione dovrebbero essere punto di interesse anche quando la donna non è ancora interessata alla riproduzione
- Casi critici: **bilateralità, grandi dimensioni, recidive !!!**
- **L'expertise del chirurgo** è determinante nella preservazione della fertilità , va implementata con tecniche "ovarian –sparing"

Conclusioni 3

TAKE HOME MESSAGE

- È impossibile predire le donne che avranno un declino della riserva dopo chirurgia
- Attenzione alle ***cisti bilaterali***
- Attenzione alla ***chirurgia iterativa***
- Valutazione della riserva mediante determinazione ***AMH pre intervento***
- **Counseling** del possibile impatto sulla riserva ovarica
- **Chirurgia atraumatica**: evita il sanguinamento!!!!!

L'expertise del chirurgo è determinante nella preservazione della fertilità , va implementata con tecniche "ovarian –sparing"

Le **indicazioni vanno ponderate** e **condivise con l'esperto** della riproduzione e discusse con la paziente, adeguatamente informata sui rischi e benefici
la fertilità e la sua preservazione dovrebbero essere punto di interesse anche quando la donna non è ancora interessata alla riproduzione

GRAZIE PER L’ATTENZIONE