

Titel

Behandling af Endometriomer hos kvinder med aktuelt graviditetsønske

Forfattere:

Torur Dalsgaard, Dorte Hartwell, Ulla Breth Knudsen, Jens Kristensen, Christina Kruse, Povl Ladehoff, Henrik Lajer, Anette Lindhard, Kristine Loessl, Anette Tønnes Petersen, Pernille Ravn, Mikkel Seyer

Korrespondance: UBK: ubk@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 6. august 2008

Diskuteret på Hindsgavl dato: 13. september 2008

Korrigeret udkast dato: maj 2009

Endelig guideline dato: juni 2009

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Ved kort guideline er det ikke nødvendig med indholdsfortegnelse

Indledning:	side 1
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratur søgningsmetode:	side 3
Problemstillinger	side 4
Referencer:	side 10

Indledning:

Baggrund:

Behandling af endometriomer i relation til kvindens livssituation er dårligt belyst.

Endometriombehandling må relateres til kvindens symptomer, alder, graviditetsønske og risici ved henholdsvis behandling eller undladelse af behandling.

Forekomsten af endometriomer blandt kvinder med endometriose kendes ikke præcist. Blandt kvinder der opereres for endometriose, rapporteres endometriomer oftest hos 20-60 % (Jenkins et al, 1986; Vercellini et al, 1998). Flere studier har indiceret, at forekomsten af endometriomer er asymmetrisk (Sznurkowski & Emerich, 2008; Guo et al, 2008). Unilaterale endometriomer findes hyppigere i venstre side (60-63 %) end i højre. Bilaterale endometriomer er rapporteret hos ca. 20-50 % af kvinderne. Den store spredning på tallene skyldes angiveligt varierende sværhedsgrad af endometriose i de undersøgte populationer.

Definitioner:

Endometriom: endometriosecyste lokaliseret til ovarierne.

Afgrænsning af emnet:

Emnet omhandler behandling af ultrasonisk verificerede endometriomer hos kvinder med graviditetsønske. Medicinske og kirurgiske behandlingstilbud samt indikationen herfor gennemgås. Endometriose(behandling) uden for ovarierne berøres ikke, selvom det naturligtvis kan være en

medvirkende faktor for kvindens symptomer, og dermed behandlingsindikation. Der henvises til DSOG's endometriose guideline. Ofte er litteraturen specifikt om endometriombehandling svær at fremdrage, og resultaterne må ekstraheres fra litteratur, som omfatter kvinder med endometriose generelt.

Det har ikke været muligt at opdele i unilaterale eller bilaterale endometriomer.

Behandling af smerter og andre emner, som er beskrevet fyldestgørende i ovennævnte guideline, er ikke omtalt i denne guideline.

Resumé af kliniske rekommandationer

Spontan afventning ved graviditetsønske

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Kvinder med ikke-symptomgivende endometriomer, som ønsker, men ikke tidligere har forsøgt at opnå graviditet, kan forsøge at opnå spontan graviditet i 6 måneder inden operation eller henvisning til assisteret reproduktion. Observationstid og type af behandling kan afhænge af kvindens egne ønsker, alder, tidligere operationer og eventuelle andre fertilitetsnedsættende faktorer	D

Endometriomkirurgi i relation til graviditetsønske

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Kirurgisk fjernelse af endometriomer anbefales ikke, hvis indikationen alene er at forbedre graviditetschancen ved efterfølgende IVF/ICSI	B*
Omvendt synes kirurgisk fjernelse af endometriomer ikke at nedsætte graviditetschancen og kan foretages såfremt andet taler herfor	B*
Ved endometriomer og samtidigt graviditetsønske kan operation være nødvendig ved smerter eller mekanisk hindring for ægudtagning	D

*Ekstrapoleret fra kategori I.b. og kategori III evidens, da studierne er for små til at konkludere sikkert på mindre forskelle i graviditetsrater og der ikke er foretaget sample size- og power beregninger.

Endometriomkirurgi, generelt

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Ved ultralydsscanning bør diagnosen endometriom verificeres af eksperter med stor UL-erfaring (mønster-genkendelse)	√
Ved solide tumorer i ovarierne påvist ved ultralydsscanning må malignitet altid overvejes	A
Hvis diagnosen "endometriom" er overvejende sandsynlig bedømt ved ultralydsscanning af erfarende undersøger, tages CA125 ikke rutinemæssigt.	√
Ved suspekter fund, som differentialdiagnostisk giver mistanke om mulig malignitet eller borderline forandringer, bør den videre behandlingsstrategi involvere samråd mellem endometriose- og onko-team, med stillingtagen til hvor (= i hvilket regi) patienten bør opereres.	√
Ved større endometriomer, eller ved bilaterale ultralydsverificeret ovarieendometriose hos kvinder i fertil alder, hvor der ofte er tale om "kissing ovaries", og dermed ofte r-AFS på III-IV, bør eventuel operation planlægges og udføres af lægeteams med særlig laparoskopisk erfaring og sufficient patientvolumen, således at operationen udføres så skånsomt som muligt med lavest mulige komplikationsfrekvens, og kvinden	√

bevarer størst mulig mængde ovarievæv.	
--	--

Statements for kvinder MED graviditetsønske og endometriom

Spontan graviditetsrate

Statement	Evidens (I-IV)
Efter operativ behandling af endometriose hos infertile kvinder, er der observeret spontane graviditetsrater på 30-50% i observationsperioder på 1-3 år. Betydning af AFS stadium for graviditetsraten er usikker.	III

Endometriomkirurgi og assisteret reproduktion

Statement	Evidens (I-IV)
Kirurgisk fjernelse af endometriomer øger ikke IVF/ICSI graviditetsraten	I.b., III
Kirurgisk fjernelse af endometriomer kan betyde nedsat høst af oocytter og øget forbrug af eksogen gonadotropin i forbindelse med ovariel stimulation	I.b., III
Kirurgisk fjernelse af endometriomer påvirker ikke fertiliserings-, implantations- eller graviditetsraten ved IVF/ICSI	I.b., III
IVF behandling resulterer i højere kumulative graviditetsrater end IUI behandling hos kvinder med endometriose.	III

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 1980 - 1/2 2008.

Der er søgt i PubMed (Medline) og i The Cochrane Library med kombinationer af følgende søgeord: *endometrioma, endometriomata, endometrial cysts, endometriosis, surgery, cystectomy, laparoscopy, laser treatment, no surgery, diagnostic laparoscopy, aspiration, ivf, icsi, iui, insemination, observation, pregnancy, pregnancy rate, fecundity, fertility, preoperative medical treatment, hormonal treatment, GnRH, GnRH agonist, GnRH treatment, postoperative treatment, medical treatment, recurrency rate, premature menopause, ovarian damage*

Kvinder med endometriom og MED graviditetsønske

Problemstillinger

I denne guideline omhandlende kvinder med endometriom og med aktuelt graviditetsønske er følgende spørgsmål forsøgt adresseret:

Hvor længe anbefales potentielt fertile kvinder med endometriomer at forsøge spontan graviditet inden henvisning til assisteret reproduktion?

Hvordan er resultater af IUI eller IVF behandling hos kvinder med endometriomer?

Øger kirurgisk fjernelse af endometriomer graviditetschancen ved IVF/ICSI?

Hvornår anbefales operation af præmenopausale kvinder med graviditetsønske og endometriom-lignende ovariecyste?

Problemstilling

Hvor længe anbefales potentielt fertile kvinder med endometriomer at forsøge spontan graviditet inden henvisning til assisteret reproduktion?

Hvordan er resultater af IUI eller IVF behandling hos kvinder med endometriomer?

Resumé af evidens

Statement	Evidens (I-IV)
Efter operativ behandling af endometriose hos infertile kvinder, er der observeret spontane graviditetsrater på 30-50% i observationsperioder på 1-3 år. Betydning af AFS stadium for graviditetsraten er usikker.	III
IVF behandling resulterer i højere kumuleret graviditetsrate end IUI behandling hos kvinder med endometriose.	III

Umiddelbart findes der ingen studier, som entydigt besvarer første spørgsmål. Endometriose er generelt i flere studier vist at have negativ betydning for kvindens fekunditet (D'Hooghe et al, 2003, Hughes et al, 1993). Der foreligger overvejende studier af spontan graviditetsprognose hos patienter med endometriose AFS stadium I-II, og der findes ikke studier, som specifikt har undersøgt betydningen af endometriomer. Endvidere er der i de fleste studier tale om patienter, som allerede havde forsøgt, men ikke opnået graviditet. I et ældre studie af 123 ubehandlede patienter med verificeret endometriose fandtes graviditetsraten efter 25 måneders follow-up at være henholdsvis 53%, 25% og 0% for patienter med mild, moderat og svær endometriose (Olive et al, 1985). I et senere kohortestudie af infertile patienter fandtes fødselsraten/100 måneder blandt 312 patienter med ubehandlet endometriose at være 68 % for stadium I-II og 10% hos stadium III-IV (Collins et al, 1995). Der foreligger ingen nyere studier af spontanprognosen hos ikke-opererede patienter.

Spontan graviditetsrate efter operation for moderat til svær endometriose er ikke belyst i randomiserede studier, og der er ikke undersøgelser, der specifikt omhandler betydningen af fjernelse af endometriomer. Der foreligger 4 nyere retrospektive studier af graviditetsraten efter operativ fjernelse/destruktion af endometriose: Guzick et al (1997) opgjorde spontane graviditetsrater på i alt 469 kvinder, der havde modtaget kirurgisk behandling (n = 403) og/eller medicinsk behandling af laparoskopisk diagnostiseret endometriose og som blev observeret mindst 6 måneder inden viderehenvisning til fertilitetsbehandling. Den gennemsnitlige observationstid varierede fra 9,5 måneder til 18,7 måneder på fire involverede centre. Graviditetsraterne efter 12 måneder var 39 %, 31 %, 30 % og 25 % for henholdsvis stadium I, II, III og IV. Efter 36 måneder var de kumulerede graviditetsrater 51 %, 58 %, 54 % og 47 %. Osuga et al (2002) fandt blandt 186 opererede kvinder med mild, moderat eller svær endometriose kumulerede graviditetsrater på henholdsvis 45 %, 34 % og 28 % efter 18 måneder. I modsætning til de øvrige var der i dette studie signifikant forskel mellem de forskellige stadier af endometriose. Fujishita et al (2002) observerede 237 kvinder i gennemsnitligt 26 måneder efter operation. De kumulerede graviditetsrater var 51 %, 49 %, 53 % og 35 % for stadium I, II, III og IV, når 34 kvinder, som blev henvist til IVF behandling, blev ekskluderet. Kun forholdene omkring tubae fandtes prædiktive for den kumulerede graviditetsrate. Vercellini et al (2006) fandt hos 222 infertile kvinder uden øvrige fertilitetsnedsættende faktorer kumulerede graviditetsrater på henholdsvis 55 %, 49 %, 48 % og 50 % for stadium I, II, III og IV efter 3 års observationstid. IVF behandlede kvinder var ekskluderet fra studiet, men det fremgår ikke klart, om nogle patienter modtog anden fertilitetsbehandling.

Med hensyn til valg af assisteret reproduktion, foreligger der et enkelt retrospektivt sammenlignende studie af IUI og IVF behandling hos 202 endometriosepatienter, opereret 3-66 måneder tidligere. Kumulativ graviditetsrate fandtes signifikant bedre ved IVF (73%), sammenlignet med IUI (41%); mest udtalt forskel fandtes hos kvinder over 38 år og hos patienter med stadium IV endometriose (Dmowski et al, 2002).

Kliniske rekommandationer

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Kvinder med ikke-symptomgivende endometriomer, som ønsker, men ikke tidligere har forsøgt at opnå graviditet, kan forsøge at opnå spontan graviditet i 6 måneder inden operation eller henvisning til IVF behandling. Observationstid og type af behandling kan afhænge af kvindens egne ønsker, alder, tidligere operationer og mistanke om andre fertilitetsnedsættende faktorer	D
Hos kvinder med endometriomer og behov for assisteret reproduktion anbefales IVF behandling.	C

Problemstilling

Øger kirurgisk fjernelse af endometriomer graviditetschancen ved IVF/ICSI?

Resume af evidens

Statement	Evidens (I-IV)
Kirurgisk fjernelse af endometriomer øger ikke IVF/ICSI graviditetsraten	I.b., III
Kirurgisk fjernelse af endometriomer kan betyde nedsat høst af oocytter og øget forbrug af eksogen gonadotropin i forbindelse med ovariel stimulation	I.b., III
Kirurgisk fjernelse af endometriomer påvirker ikke fertiliserings-, implantations- eller graviditetsraten ved IVF/ICSI	I.b., III
Ved endometriomer og samtidigt graviditetsønske kan operation være nødvendig ved mekanisk hindring for ægudtagning	Ib

Evidens

Demirrol et al., 2006, udførte et randomiseret klinisk studium (RCT, n=99), hvor kvinder med unilaterale endometriomer på 3-6 cm, der ikke tidligere var blevet opereret på deres æggestokke, blev randomiseret til cystektomi (n=49) og ICSI behandling 3 måneder efter operation eller direkte ICSI behandling (n=50). Der fandtes ingen forskel i fertiliseringsrate (86,2% vs. 88,3%), implantationsrate (16,5% vs. 18,5%) eller klinisk graviditetsrate (34,4% vs. 38,2%) mellem den opererede og den ikke opererede gruppe. Antal stimulationsdage (14,0 vs. 10,8, P=0,001) og total mængde rFSH anvendt (4575 IU vs. 3675 IU, P=0,001) var større i den opererede gruppe, mens antallet af mature oocytter (7,8 vs. 8,6, P=0,032) var lavere i den opererede gruppe (Evidens I.b.). **Garcia-Velasco et al.**, 2004, udførte et retrospektivt "matched case-control" studium, hvori indgik 189 kvinder/par uden andre kendte infertilitetsfaktorer end endometriose. Alle havde, eller havde haft, endometriomer større end 3 cm. 56 kvinder gennemgik i alt 63 IVF cykler med tilstedeværende endometriomer. Disse kvinder var aldrig blevet opereret på ovarierne. 133 kvinder havde fået foretaget laparoskopisk cystektomi forud for IVF behandlingen og gennemgik i alt 147

IVF cykler. Der blev ikke givet medicinsk behandling postoperativt. Alle fik foretaget IVF behandling i lang protokol. Total mængde anvendt rFSH/hMG var højere blandt de opererede kvinder (3880 IU vs. 3404 IU, P=0,035). Der var ingen signifikant forskel mellem de opererede og ikke opererede kvinder i antal stimulationsdage (10,2 vs. 10,3, P=0,780), antal aspirerede oocytter (10,8 vs. 11,8, P=0,378), antal embryoner (6,0 vs. 6,4, P=0,582), fertiliseringsrate (76,5% vs. 69,9%, P=0,051), implantationsrate (12,8% vs. 14,1%, P=0,958) eller klinisk graviditetsrate (25,4% versus 22,7%, P=0,776) (Evidens III).

Tinkanen & Kujansuu, 2000, udførte en retrospektiv case-control undersøgelse inkluderende 100 kvinder. 45 kvinder havde endometriomer i størrelsen 1,5–7 cm (gennemsnit 3 cm) under IVF/ICSI behandlingen, heraf havde 36 recidiv efter tidligere operation. 55 kvinder var tidligere opereret for endometriomer og var uden recidiv. Der fandtes ingen signifikant forskel i graviditetsrate (38% vs. 22%), fødselsrate (27% vs. 20%), fertiliseringsrate (58% vs. 48%), implantationsrate (20% vs. 13%) eller antal udtagne æg (6,5 vs. 6,1), når gruppen med tilstedeværende endometriomer blev sammenlignet med gruppen uden aktuelle endometriomer. Antallet af embryoner var signifikant højere blandt kvinderne med endometriomerne (3,9 vs. 2,8). (Evidens III).

I yderligere 3 studier indgik, blandt flere andre grupper, de to relevante grupper **(i)** kvinder uden aktuelle endometriomer, men med tidligere kirurgisk fjernelse af endometriomer, og **(ii)** kvinder med tilstedeværelse af endometriomer under IVF/ICSI behandling:

Pabuccu et al., 2004, **(i)** n=44, **(ii)** n=40; ICSI behandlinger.

Suganuma et al., 2002, **(i)** n=36 (62 cykler), **(ii)** n=20 (30 cykler); IVF/ICSI behandlinger.

Wong et al., 2004, **(i)** n=29 (36 cykler), **(ii)** n=30 (38 cykler); IVF/ICSI behandlinger.

Retrospektive sammenligninger påviste ikke signifikante forskelle i graviditetsrater i nogle af studierne, som var 25% vs. 20% (*Pabuccu et al.*), 29% vs. 36,6% (*Suganuma et al.*) og 47% vs. 34% (*Wong et al.*) i gruppen uden **(i)** henholdsvis med **(ii)** endometriomer, henholdsvis.

Suganuma et al. fandt signifikant færre aspirerede oocytter i gruppen, der var opereret, og *Wong et al.* fandt et signifikant højere forbrug af exogent gonadotropin i den opererede gruppe.

Afslutningsvist skal nævnes, at blandt kvinder med unilaterale endometriomer under ovariel stimulation fandt **Suzuki et al.**, 2005, ingen forskel i antal aspirerede oocytter fra ipsilaterale og kontralaterale ovarium, og antallet af aspirerede oocytter fra det afficerede ovarium syntes ikke at afhænge af cystestørrelsen. Ligeledes fandt **Wong et al.** ingen forskel i antallet af mature oocytter aspireret fra ipsilaterale eller kontralaterale ovarium.

Kliniske rekommandationer

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Kirurgisk fjernelse af endometriomer anbefales ikke, hvis indikationen alene er at forbedre graviditetschancen ved efterfølgende IVF/ICSI	B*
Omvendt synes kirurgisk fjernelse af endometriomer ikke at nedsætte graviditetschancen og kan foretages såfremt andet taler herfor	B*
Ved endometriomer og samtidigt graviditetsønske kan operation være nødvendig ved smerter eller mekanisk hindring for ægudtagning	A

*Ekstrapoleret fra kategori I.b. og kategori III evidens, da studierne er for små til at konkludere sikkert på mindre forskelle i graviditetsrater og der ikke er foretaget sample size- og power beregninger.

Problemstilling

Hvornår anbefales operation af præmenopausale kvinder med graviditetsønske og endometriomlignende ovariecyste?

Resumé af evidens

Statement	Evidens (I-IV)
UL kan i erfarne hænder med stor sikkerhed anvendes til at differentiere endometriomer fra andre, herunder maligne cyster.	IIa
Væksthastigheden af en cyste kan ikke bruges til at differentiere endometriomer fra maligne cyster	IV
Kvinder med persisterende endometriomer har let øget risiko for at udvikle ovariecancer	II

I overensstemmelse med allerede eksisterende Hindsgavl-guideline for håndtering af ovariecyster bør alle kvinder med suspekt cyste (> 2 kamre, cystisk-solid eller solid, indeholdende exkrescenser, og ved samtidig cyste/tumor på modsidige ovarium) opereres. CA125 tages ikke rutinemæssigt, hvis diagnosen "endometriom" er overvejende sandsynlig, men hvis der er malignitetssuspekte forandringer tages altid CA125 og ved RMI >200 opereres kvinden oftest. Ved solide cyster større end 7 cm hos premenopausale kvinder er operation ofte også nødvendig.

Det skal anføres, at CA-125 ofte er forhøjet ved endometriomer (Kahmaran et al har for nyligt rapporteret værdier på op til 7900 hos en pt. med endometriose).

I erfarne hænder kan UL ofte med stor sikkerhed differentiere mellem endometriomer og andre ovariecyster. Van Calster et al sammenlignede i et multicenterstudie den histologiske diagnose for persisterende adnexudfyldninger hos 1066 kvinder med diagnosen udfra UL, og for 800 af kvinderne også værdien af CA-125. De fandt at UL var væsentligt bedre end CA-125 til at forudsige evt. malignitet, og for UL var diagnosen i erfarne hænder korrekt i 93 % af tilfældene (IIa). Der var en tendens til at endometriomer oftere blev tolket som maligne ved UL (falsk positive).

Der foreligger ikke studier over væksthastigheden af endometriomer versus væksthastigheden af ovariecancer.

Flere store kohorte studier og case-kontrol studier har fundet en øget risiko for udvikling af ovariecancer hos patienter med endometriose (RR 1,3-1,9 (Brinton et al, 2005; Merlin et al, 2006, Kobayashi et al, 2008)). Korrektion for paritet ændrede ikke på resultaterne (Merlin et al, 2007). Histologisk er det specielt forekomsten af endometroide adenocarcinomer og clear cell carcinomer, der ses øget hos endometriose patienter.

Der er også fundet øget forekomst af andre cancerformer som endokrine tumorer, renaletumorer, thyroideacancer, hjerne tumorer, malignt melanom og lymfomer hos endometriose patienter.

Ved smerter og samtidigt graviditetsønske er der ikke mulighed for medicinsk hormonel behandling mhp. at opnå lindring af smertesymptomerne, fraset længerevarende nedregulering med GnRH agonist (prolonged downregulation, Sallam et al.2006) før IVF. Operation bør overvejes i samråd med pt.

Af indlysende årsager vil en placering af endometriomer der vanskeliggør ægudtagning kunne udgøre indikation for operation (IV).

Kliniske rekommandationer

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Diagnosen endometriom bør verificeres af eksperter med stor UL-erfaring (mønster-genkendelse)	√
Ved solide tumorer i ovarierne må malignitet altid overvejes	A
CA125 tages ikke rutinemæssigt, hvis diagnosen ”endometriom” er overvejende sandsynlig.	√
Ved suspekter fund, som differentialdiagnostisk giver mistanke om mulig malignitet eller borderline forandringer, bør den videre behandlingsstrategi involvere samråd mellem endometriose- og onko-team, med stillingtagen til hvor (= i hvilket regi) patienten bør opereres.	√
Ved større endometriomer, eller ved bilaterale ultralydsverificeret ovarieendometriose hos kvinder i fertil alder, hvor der ofte er tale om "kissing ovaries", og dermed ofte r-AFS på III-IV, bør eventuel operation planlægges og udføres af lægeteams med særlig laparoskopisk erfaring og sufficient patientvolumen, således at operationen udføres så skånsomt som muligt med lavest mulige komplikationsfrekvens, og kvinden bevarer størst mulig mængde ovarievæv.	√

Referencer:

Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, Olsen JH, Mellemkjaer L. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Dec;14(12):2929-35.

Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Althuis MD, Mabie JE, Moghissi KS. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology.* 2005 Jul;16(4):500-7.

Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Mar;176(3):572-9.

Collins JA, Burrows EA, Wlan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995;64:22-28

Demiroglu A, Guven S, Baykal C and Girgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12:639-43.

D’Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243-54

D’Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is The endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006;86:283-90

Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana, N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78:750-56

Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana, N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78:750-56

ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium. *Hum Reprod* 2005;20:2698-2704

Fujishita A, Khan KN, Masuzaki H, Ishimaru T. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:40-45

Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A and Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004;81:1194-7.

Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC, Canis M, Malink LR, Schenken RS. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:822-29

Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70

Kahraman K, Ozguven I, Gungor M, Atabekoglu CS. Extremely elevated serum CA-125 level as a result of unruptured unilateral endometrioma: the highest value reported. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):968.15-7.

Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Terao T. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 138(2): 187-93.

Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod*. 2006 May;21(5):1237-42. Epub 2006 Jan 23.

Melin A, Sparén P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007 Nov;22(11):3021-6. Epub 2007 Sep 13.

Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril*. 1996 Jun;65(6):1235-7.

Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 1;155(3):217-24.

- Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the management of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985;44:35-41
- Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, Momoeda M, Taketani Y. The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:33-39
- Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004635.
- Suganuma N, Wakahara Y, Ishida D, Asano M, Kitagawa T, Katsumata Y, Moriwaki T and Furuhashi M. Pretreatment for ovarian endometrial cyst before in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(Suppl 1):36-42.
- Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:908-13.
- Tinkanen H and Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:119-22.
- Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Nov 21;99(22):1706-14
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Apr;18(2):349-71.
- Vercellini P, Fedele L, De Giorgi O, Consonni D, Crosigniani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relaps after conservative treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006;21: 2679-85
- Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE and Stadtmauer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:597-606;discussion 606-7.