

SIMPOSIO MANEJO DE LA MASA OVÁRICA

SYMPOSIUM MANAGEMENT OF AN OVARIAN MASS

1. Médico ginecólogo y obstetra, Centro de Endometriosis y Dolor Pélvico, Clínica Montesur, Lima-Perú

Conflicto de interés: ninguno con el presente artículo

Financiamiento: propio del autor

Recibido: 20 febrero 2019

Aceptado: 13 abril 2019

Publicación online: 22 julio 2019

Correspondencia:

Dr. José Negrón Rodríguez

✉ drjosenegronr@gmail.com

Citar como: Negrón Rodríguez J. Manejo del endometrioma ovárico. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(3):317-329. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2189>

Manejo del endometrioma ovárico Management of ovarian endometriomata

José Negrón Rodríguez¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2189>

ABSTRACT

Ovarian endometrioma is the most frequent endometriotic lesion, affecting about 55% of patients suffering of endometriosis. It is a marker of severity of the disease, associated with deep endometriotic lesions independently of its size. Its compromise is usually multifocal. Though commonly diagnosed in women of reproductive age, it can develop in adolescent girls and even before menarche. Treatment of the ovarian endometrioma is either medical or surgical. Medical treatment, which aims to relieve pain, is mostly used as an adjuvant following surgery in order to decrease recurrence. Surgical treatment plays a major role, despite its effects on the ovarian reserve; rates of pain relief and spontaneous pregnancy favor this approach. Four conservative surgical techniques can be used, all of them feasible by laparoscopy: pseudo capsule excision (cystectomy), ablation, the two-stage technique and the combined technique. Besides chosen technique, surgery quality and the sensible use of energy during the procedure affect the outcome. In cases of ovarian endometrioma, the best approach is individualized treatment considering the patient's needs and associated factors.

Key words: Endometriosis, Endometrioma, "Chocolate cyst", Medical treatment, Surgical treatment, Cystectomy, Ablation.

RESUMEN

El endometrioma ovárico es la forma más frecuente de lesión endometriósica, que afecta aproximadamente a 55% de las pacientes con endometriosis. Es el marcador de severidad de la enfermedad e, independiente de su tamaño, está asociado con lesiones profundas, siendo habitualmente el compromiso multifocal. Comúnmente diagnosticado en mujeres en edad reproductiva, también puede desarrollarse en niñas adolescentes y aún antes de la menarquía. El tratamiento del endometrioma ovárico puede ser médico o quirúrgico. El tratamiento médico está orientado básicamente a aliviar el dolor, pero sobre todo al tratamiento coadyuvante posquirúrgico, con la finalidad de disminuir la recurrencia. El tratamiento quirúrgico tiene rol fundamental, a pesar de sus efectos sobre la reserva ovárica; los beneficios en términos de alivio del dolor y tasas de embarazo espontáneo favorecen este enfoque. Cuatro técnicas quirúrgicas conservadoras son utilizadas en la actualidad, con sus ventajas y desventajas y todas perfectamente realizables por vía laparoscópica: escisión de la pseudocápsula (quistectomía), ablación, la técnica en dos etapas y la técnica combinada. Más importante que la cirugía en sí misma, es la calidad de la cirugía y el uso juicioso de la energía con la que se trabaja. La mejor visión del manejo es la individualización de cada caso, teniendo en consideración las necesidades de la paciente y los factores asociados.

Palabras clave. Endometriosis, Endometrioma, 'Quiste de chocolate', Tratamiento médico, Tratamiento quirúrgico, Quistectomía, Ablación.



INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica benigna, inflamatoria, dependiente de estrógeno, muy frecuente y multifactorial, que afecta a más del 10% de mujeres en edad reproductiva y en particular aquellas con dolor pélvico e infertilidad⁽¹⁻³⁾. Está caracterizada por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina^(3,4).

El endometrioma ovárico o 'quiste de chocolate' es el término aplicado para describir un quiste ovárico recubierto con tejido endometrial, histológica y funcionalmente similar al endometrio eutópico, en el que el fluido interno se produciría por la acumulación de los desechos menstruales derivados de la eliminación de los implantes activos dentro del quiste^(5,6).

El endometrioma ovárico es una forma frecuente de lesión endometriósica, que afecta aproximadamente a 55% de pacientes con endometriosis⁽⁷⁾. Es comúnmente diagnosticado en mujeres en edad reproductiva, y recientemente se ha mostrado que pueden desarrollarse en niñas adolescentes y aún antes de la menarquia^(8,9). Representa 21 a 33% de todas las lesiones benignas del ovario^(10,11). El ovario izquierdo es el más comprometido, pero se halla endometriomas bilaterales en 30 a 50% de los casos⁽¹²⁾. En presencia de endometriomas bilaterales, los dos ovarios tienden a adherirse a la cara posterior del útero y el fondo de saco de Douglas, dando una imagen característica definida como *kissing ovaries*, sugestivo de enfermedad endometriósica severa con compromiso intestinal y tubárico⁽¹³⁾.

El endometrioma ovárico es la punta del iceberg en severidad de la enfermedad endometriósica. Independientemente de su tamaño, tiene alta incidencia de lesiones profundas⁽¹⁴⁾. Existe relación directa entre la presencia de un endometrioma ovárico y la obliteración del *cul-de-sac*, enfermedad colorrectal y afectación de la seromuscular intestinal; además, en 77% se asocia con lesiones intestinales, principalmente en rectosigmoides, incrementando casi 7 veces la probabilidad de tener enfermedad rectosigmoidea⁽¹⁵⁾.

Es importante tener en cuenta la asociación de endometrioma ovárico y enfermedad profunda, habitualmente lesiones múltiples (multifocali-

dad) más severas, que comprometen vagina, uréter o intestino. Esta asociación multiplica el riesgo de lesión intestinal y ureteral en 34,5% y 8,6%, respectivamente⁽¹⁶⁾.

Recientemente se ha podido encontrar la relación del endometrioma ovárico y la adenomiosis difusa en 45,2% y adenomiosis focal en 19,3%⁽¹⁷⁾.

Aunque hay una clara asociación entre endometriosis y cáncer de ovario⁽¹⁸⁾, el riesgo de transformación maligna de un endometrioma ovárico es bajo; se ha estimado el riesgo entre 0,6% a 0,8% de los casos⁽¹⁹⁾.

PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis del endometrioma ovárico es fuente de controversia. Tres teorías han sido propuestas para tratar de explicar la formación del endometrioma ovárico⁽⁶⁾:

1. Invaginación de la corteza ovárica afectada por implantes activos sobre la superficie ovárica.
2. Transformación endometriósica de un quiste ovárico funcional.
3. Potencial metaplasia del mesotelio pélvico.

La formación de un endometrioma se produce por un proceso de invaginación de la corteza ovárica después de la acumulación de residuos menstruales, productos del sangrado de los implantes endometriales localizados en la superficie ovárica y adheridos al peritoneo, tal como lo propuso Hughesdon, en 1957⁽²⁰⁾. Brosens y col.⁽²¹⁾, en sus observaciones basadas en la ovarioscopia, encontraron que, en el estadio inicial, la corteza ovárica puede ser identificada por su superficie blanco-perlada, en donde los vasos sanguíneos y tejido parecido a la mucosa endometrial están concentrados en el sitio del estigma de inversión. En estadios más avanzados, la apariencia blanco-perlada de la corteza es progresivamente reemplazada por pigmentación y tejido fibrorreactivo; cambian y enmascaran la corteza original, incorporan algo del tejido endometrial y forman un quiste fibrótico oscuro o pigmentado.

Por lo tanto, se puede distinguir dos tipos de endometriomas en base a la vascularización y pigmentación del revestimiento de la cavidad quí-



tica. Primero, el endometrioma con una corteza blanco-perlada o amarillenta, revestido por una mucosa delgada de tejido endometriode muy angiogénico (endometrioma rojo) y, segundo, el endometrioma con un tejido fibrorreactivo oscuro y pigmentado, con macrófagos cargados de hemosiderina y escaso tejido parecido al endometrio (endometrioma negro)⁽²²⁾. El pseudoquistes formado por la acumulación de los residuos menstruales productos del desprendimiento y sangrado de los implantes activos, localizados por ovariosocopia en el sitio de inversión, dando como resultado transposición progresiva de la corteza ovárica⁽²¹⁾.

Nezhat y col. han sugerido que los endometriomas grandes se desarrollan como resultado del compromiso de los quistes funcionales ováricos en el proceso endometriósico⁽²³⁾.

Contrariamente a estas teorías, Nisolle y Donnez, consideran que el endometrioma ovárico es causado por la metaplasia del epitelio celómico invaginado, siendo su argumento principal la presencia de invaginación epitelial en continuidad con tejido endometrial. Por tanto, el endometrioma ovárico deberá ser considerado como una invaginación, pero no como el resultado del sangrado de un implante superficial⁽⁶⁾.

Semejante a lo que sucede en el endometrio eutópico, la capa basal es el sitio de metaplasia cíclica activa de las células estromales que se convierten en miofibroblastos, y viceversa⁽²⁴⁾. Se ha documentado la presencia de músculo liso y metaplasia de músculo liso en el endometrioma ovárico, como un factor de fibrosis^(25,26). La ultrasonografía con Doppler color ha permitido mostrar la devascularización intersticial en el lecho del endometrioma, la cual se relaciona a fibrosis intersticial y lesión microvascular⁽²⁷⁾, hallazgo que podría explicar en parte la disminución de la reserva ovárica asociada al endometrioma.

Una publicación reciente, que compara biopsias de la corteza sana de los ovarios afectados por endometriomas y la corteza de los ovarios contralaterales sin endometriomas, encuentra que la corteza de los ovarios afectados por el endometrioma contiene más folículos primordiales atrésicos que la corteza del ovario contralateral sin enfermedad, resultando en un agotamiento focal de folículos primordiales, que constituyen la reserva ovárica. El proceso inflamatorio lo-

cal activa el reclutamiento y desarrollo folicular temprano, incrementando la atresia y apoptosis folicular en el ovario afectado por la endometriosis⁽²⁸⁾.

Evaluando la caracterización de varios componentes celulares y moleculares del endometrioma, Sanchez y col. encuentran altas concentraciones de hierro libre y especies reactivas al oxígeno, entre otras, en el contenido quístico. Estos autores concluyen que hay suficiente evidencia para sostener que el fluido del endometrioma causa un efecto deletéreo en el tejido cortical ovárico adyacente, independiente del mero estiramiento mecánico por su contenido en fluidos⁽²⁹⁾.

Se ha descrito interacciones moleculares complejas en el endometrio ectópico del endometrioma ovárico, como niveles bajos de testosterona que inducen la apoptosis de las células de la granulosa en las pacientes afectadas⁽³⁰⁾. También, la capacidad de evadir el control del programa apoptótico, favoreciendo la expresión de factores antiapoptóticos y disminuyendo la expresión de los factores proapoptóticos⁽³¹⁾. Además, el proceso de autofagia está altamente regulado, mejorando los mecanismos de defensa celular; así, contribuyen a la supervivencia de las células endometriósicas en sitios ectópicos y al mantenimiento de la lesión⁽³²⁾. Existe un desbalance en las enzimas que metabolizan estrógenos en el endometrioma ovárico, favoreciendo la formación de metabolitos hidroxilados y especies reactivas de oxígeno, con el consecuente incremento de la proliferación celular endometriósica⁽³³⁾.

La función reproductiva también se ve alterada por la predominancia de los receptores A de progesterona (PR-A), tanto en el endometrio ectópico como en el eutópico de pacientes con endometriomas, produciendo una disminución de la respuesta a esta hormona y condicionando un estado de resistencia a la progesterona⁽³⁴⁾. Al evaluar la calidad de los ovocitos en pacientes infértiles con endometriosis, Barcelos y col. encuentran una disminución en la expresión del gen CYP19A1 (gen de la aromatasa) en las células del cúmulus al ser comparadas con mujeres infértiles sin la enfermedad; concluyen que, la expresión reducida del gen CYP19A1 en las células del cúmulus podría estar relacionada con el daño de la calidad del ovocito asociado a la



endometriosis⁽³⁵⁾. En el mismo sentido, Hosseini y col. hallan reducción significativa en la expresión del gen CYP19A1 en pacientes con endometriosis, que sería el resultado de alteraciones epigenéticas en las regiones regulatorias, ya sea por la metilación del ADN o por modificaciones en la histona, y que producirían daño en la esteroidogénesis folicular y condicionan una pobre calidad ovocitaria⁽³⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

El examen ecográfico transvaginal representa la técnica diagnóstica de primera línea en el estudio de la endometriosis ovárica, siendo su eficiencia y especificidad de 88% y 90%, respectivamente⁽³⁷⁾.

El endometrioma típico se presenta como una formación quística unilocular redondeada u ovoide con paredes gruesas y regulares y contenido hipoecoico homogéneo, definido como 'vidrio esmerilado' (quistes con contenido fluido-denso homogéneo), desprovisto de septos, con mala vascularización periférica y ausencia de vascularización central, sin proyecciones papilares o áreas sólidas⁽³⁸⁻⁴¹⁾. La frecuencia de esta apariencia típica ha sido reportada en 73 a 82% de endometriomas; sin embargo, el espectro ecográfico es amplio^(39,42).

En presencia de un endometrioma, es importante valorar la existencia de adherencias pélvicas y la búsqueda de enfermedad endometriósica profunda y de adenomiosis, con la finalidad de evaluar no solo la presencia, sino la extensión de la enfermedad en toda la pelvis, para un manejo adecuado de la paciente⁽⁴³⁾.

TRATAMIENTO DEL ENDOMETRIOMA OVÁRICO

TRATAMIENTO MÉDICO

El objetivo de la terapia médica en el manejo del endometrioma ovárico es⁽⁴⁴⁾:

1. Reducción del dolor.
2. Control de la lesión ovárica, o como alternativa al tratamiento quirúrgico.
3. Reducción del riesgo de recurrencia de la lesión ovárica poscirugía.

La visión del tratamiento médico está en función de los síntomas de la paciente y sus deseos reproductivos, y debe ser entendido como sintomático, no citorreductor.

La mayoría de las terapias médicas actuales se basan en la supresión de los niveles locales o sistémicos de estrógeno o de los efectos hormonales directos en las lesiones endometriósicas. Todas parecen tener eficacia similar, pero difieren en su perfil y tolerabilidad⁽⁴⁵⁾. Los progestágenos y los anticonceptivos orales combinados son las terapias médicas más utilizadas, pero sus efectos colaterales, como sangrado irregular, sensibilidad mamaria y otros, pueden ser limitantes para algunas pacientes⁽⁴⁶⁾. Los análogos de GnRH producen un profundo estado hipoestrogénico y, como consecuencia, síntomas menopáusicos y disminución de la densidad mineral ósea, limitando a muy corto tiempo su utilización⁽⁴⁶⁾. Frecuentemente, a las terapias convencionales se asocian analgésicos tipo AINES para el control del dolor, aun cuando estos no han demostrado su efectividad en el control de la enfermedad endometriósica⁽⁴⁷⁾.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

En presencia de dolor, el tratamiento médico de la endometriosis que compromete el ovario es similar al de la endometriosis superficial o profunda⁽⁴⁴⁾. Actualmente, los progestágenos deben ser considerados como la primera línea de tratamiento⁽⁴⁸⁾ y, si hay deseos de anticoncepción, asociarlos a estrógeno en dosis bajas⁽⁴⁹⁾. Recientemente, han aparecido publicaciones que demuestran la eficacia equivalente del dienogest (17 α -hidroxi-3-oxo-19 β -norpregna-4,9-dien-21-nitrilo) frente al acetato de leuprolida y otros análogos en el alivio del dolor asociado a endometriosis^(50,51).

La terapia médica es efectiva en alrededor de 2/3 de las pacientes sintomáticas, con alivio del dolor y mejora en la calidad de vida⁽⁴⁹⁾. Se ha tratado de explicar el por qué no es efectiva en el tercio restante. Las primeras aproximaciones al tema estuvieron enfocadas en el estudio del patrón histológico glandular lesional -estromal, bien diferenciado, indiferenciado y mixto-, de los tres fenotipos de enfermedad endometriósica -superficial, ovárica y profunda-. En relación al endometrioma ovárico, se encuentra la predominancia tanto de un patrón glandular indi-



ferenciado (40,5%) y un patrón glandular mixto (37,8%)⁽⁵²⁾. Por tanto, la terapia médica no actuaría eficientemente en la presencia de estos tipos histológicos.

Actualmente, a nivel molecular, se sabe que las lesiones endometriósicas tienen alterada la expresión del receptor de progesterona y se ha postulado que la resistencia a la progesterona estaría mediada por niveles disminuidos del receptor de progesterona⁽⁵³⁾. Esto explicaría que la resistencia a la progesterona podría ser la causante de la falta de respuesta al tratamiento médico⁽⁴⁹⁾. En un estudio reciente, se muestra que el estado del receptor de progesterona está fuertemente asociado con la respuesta de las pacientes con endometriosis a las terapias con progestágenos (incluyendo anticonceptivos orales - ACOs). Las pacientes que no responden tienen niveles bajos del receptor de progesterona en relación a las respondedoras⁽⁵⁴⁾.

CONTROL DEL ENDOMETRIOMA PREVIO A LA CIRUGÍA

La terapia médica para el control de la lesión ovárica o como alternativa al tratamiento quirúrgico, fue evaluada en un estudio tipo revisión de la literatura, donde se compara el tratamiento pre y postoperatorio del diámetro del endometrioma, dolor y fertilidad. Esta revisión concluye que el tratamiento médico previo a la cirugía muestra una discreta disminución del tamaño del endometrioma, sin mayor repercusión en el puntaje de la *American Fertility Society* (AFS); además, no hay evidencia que mejore las tasas de embarazo⁽⁵⁵⁾.

La eficacia del tratamiento sintomático de la endometriosis con los nuevos progestágenos, en particular dienogest, ha sido puesta en evidencia en un estudio japonés, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado⁽⁵⁶⁾. Otro estudio, muestra que es capaz de reducir las lesiones endometriósicas, evaluadas con un *second-look* laparoscópico; sin embargo, no hace referencia de los fenotipos de enfermedad⁽⁵⁷⁾.

La terapia del endometrioma ovárico con dienogest muestra reducción del tamaño del quiste en el mediano plazo; sin embargo, luego de cesar el tratamiento, hay marcado incremento en el tamaño del mismo⁽⁵⁸⁾. Se han reportado casos de regresión de grandes endometriomas ováricos

con este tratamiento; así, Riviello y col. muestran la reducción de un endometrioma ovárico derecho de 9 cm a 2 cm y alivio de los síntomas, luego de 22 semanas de tratamiento⁽⁵⁹⁾.

Un estudio reciente, retrospectivo de cohortes, que evalúa la relación entre el tamaño del endometrioma y el tratamiento con dienogest, denota una reducción entre 30 y 40% y que podría ser significativo en lo que respecta al control del dolor, en el manejo preoperatorio y la optimización previa a la fertilización *in vitro* (FIV)⁽⁶⁰⁾.

Contrariamente a estos resultados, el estudio de Exacoustos y col. no muestra cambios estadísticamente significativos en el diámetro promedio de los endometriomas, evaluados mediante ultrasonografía transvaginal antes y después de seis meses de tratamiento con dienogest; pero, observa que el contenido líquido del quiste aparece más ecogénico y con áreas hiperecóticas en 62% de los casos⁽⁶¹⁾.

La terapia médica debe entenderse como sintomática no citorreductora, porque las lesiones no desaparecen; la actividad metabólica de la lesión se reanuda luego de la suspensión de la terapia⁽⁶²⁾.

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA DEL ENDOMETRIOMA POSCIRUGÍA

Debido a que no es posible lograr una cura total para la endometriosis, uno de los objetivos principales de la terapia es retrasar el mayor tiempo posible la reaparición de la enfermedad⁽⁶³⁾. A pesar de la probada eficacia del tratamiento quirúrgico de la enfermedad endometriósica, y prescindiendo de los riesgos y complicaciones, la recurrencia después de la cirugía sigue siendo un desafío y tema no resuelto. En el tratamiento quirúrgico conservador del endometrioma ovárico, el riesgo de recurrencia calculado de la lesión ovárica es 10% por año en los primeros 5 años, 21,5% a los 2 años y 40 a 50% a los 5 años⁽⁶⁴⁾.

La evaluación de la recurrencia, más que subjetiva (dolor pélvico, dismenorrea), debe ser objetiva y verificable (ultrasonografía). Exacoustos y col., al definir la recurrencia de un endometrioma ovárico como la 'presencia de un quiste de ovario con la apariencia típica de un endometrioma con un diámetro mayor de 10 mm', encuen-



tran que los endometriomas recurrentes están asociados con síntomas (dolor o infertilidad) en 76% (47/62), mientras que el 24% restante permanece asintomático⁽⁶⁵⁾. Adicionalmente, hallan que, de los 62 pacientes con endometriomas recurrentes, 50 (80,6%) tuvieron recurrencia en el ovario tratado, 7 (11,3%) en el ovario contralateral no tratado y 5 (8,1%) en ambos, el ovario tratado y el no tratado⁽⁶⁵⁾.

Siendo la cirugía del endometrioma ovárico citoreductora, no curativa y que produce un impacto negativo en la reserva ovárica⁽⁶⁶⁾, con consecuencias en las posibilidades reproductivas de la paciente, es mandatoria una actitud clínica conservadora orientada a prevenir cirugías a repetición, especialmente en pacientes jóvenes, con la finalidad de preservar la fertilidad.

La terapia médica adyuvante poscirugía del endometrioma tiene la finalidad de disminuir el riesgo de recurrencia a largo plazo⁽⁶⁷⁾. Existen numerosas publicaciones que evidencian la utilidad del tratamiento médico en la prevención de recurrencias de la endometriosis ovárica. En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, se evaluaron 239 mujeres que fueron sometidas a escisión laparoscópica de endometriomas ováricos. Se las dividió aleatoriamente en tres grupos: sin tratamiento, tratadas con ACOs monofásicos a dosis baja por 24 meses en régimen cíclico y tratadas con ACOs monofásicos a dosis baja en régimen continuo. Al final del estudio, la tasa de recurrencia fue significativamente menor en las pacientes que recibieron tratamiento, 14,7% en el régimen cíclico, 8,2% en el régimen continuo, en comparación con el 29% de recurrencia en el grupo que no recibió tratamiento⁽⁶⁸⁾.

Otro estudio evalúa el efecto de tres diferentes progestinas (desogestrel, gestodeno y dienogest) en la prevención de la recurrencia del endometrioma, encontrando al cabo de 2 años de tratamiento que no hay diferencia significativa en las tasas de recurrencia entre las tres progestinas utilizadas: 26,5% desogestrel, 31,8% gestodeno, 20,5% dienogest, siendo 74,7% la tasa de recurrencia en el grupo de las pacientes sin tratamiento⁽⁶⁹⁾.

Una publicación reciente evalúa la utilización de dienogest a largo plazo como tratamiento médico adyuvante post escisión de endometriomas,

encontrando una tasa de recurrencia al quinto año de 4% en el grupo que recibió tratamiento versus 69% en las que no recibieron⁽⁷⁰⁾.

Ciertamente, eliminar o incluso retrasar la recurrencia es actualmente una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la endometriosis.

ENDOMETRIOMA E INFERTILIDAD

La endometriosis se asocia con una alta frecuencia de infertilidad, y a menudo es el factor principal. Puede causar infertilidad tanto directamente a través del daño anatómico que produce en los órganos del sistema reproductor o indirectamente por las alteraciones inmunológicas o del microambiente peritoneal o endometrial⁽³⁾.

El manejo del endometrioma ovárico en mujeres con deseos reproductivos es materia de debate. Puede incluir observación sin tratamiento, terapia médica o quirúrgica y técnicas de reproducción asistida.

La remoción de endometriomas ováricos en mujeres infértiles, frecuentemente mejora los resultados reproductivos, con tasas reportadas de embarazo, después de cirugía sola, entre 37,4% y 50%^(63,71). Sin embargo, las mujeres sometidas a cirugía por endometriosis tienen que sobrellevar el daño ocasionado por el endometrioma y el ocasionado por la cirugía. Este daño puede conducir a un aumento del riesgo de falla ovárica prematura, aun cuando la cirugía haya sido efectuada por cirujanos expertos y utilizando técnicas conservadoras⁽⁷²⁾. Además, como consecuencia de la escisión del endometrioma, los ovarios exhiben una menor respuesta a la estimulación con gonadotropinas, siendo estos efectos clínicamente más relevantes en pacientes con endometriomas bilaterales y las que sufren más de una cirugía^(73,74).

Con estos considerandos, se presenta la controversia de operar o no operar un endometrioma ovárico en pacientes infértiles

Hay muchos argumentos a favor de la cirugía, sobre todo basados en la patogénesis y en los ensayos clínicos. Como lo manifiestan Brosens y col., "desafortunadamente, un endometrioma ovárico no es un simple quiste de chocolate que puede desaparecer espontáneamente cuando



no tiene más de 3 cm de diámetro; por el contrario, la patología de los pequeños endometriomas depende no solo del tamaño, sino en gran parte del proceso inflamatorio de la enfermedad que conduce a metaplasia muscular lisa, fibrosis de la corteza ovárica y pérdida de folículos. Por esta razón el tejido endometrial ectópico deberá ser eliminado, cuanto más pronto mejor, independiente del tamaño del quiste⁽⁷⁵⁾.

Otros factores importantes son las alteraciones microvasculares producidas por la fibrosis intersticial en el lecho del endometrioma, que conducen a disminución de la reserva folicular⁽²⁷⁾. El estrés oxidativo, con el consecuente daño del ADN y que compromete la calidad del ovocito, está representado por las altas concentraciones de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, en el líquido folicular⁽⁷⁶⁾.

Un metaanálisis reciente concluye que el tratamiento quirúrgico del endometrioma en mujeres infértiles no altera los resultados FIV/ICSI al compararse con las que no recibieron tratamiento quirúrgico⁽⁷⁷⁾.

Sin embargo, algunas publicaciones muestran discordancia, indicando que, en endometriomas menores de 4 cm no se altera la función ovárica y no se afecta la respuesta a la estimulación en ciclos de FIV⁽⁷⁸⁾.

La literatura actual está poblada de artículos relacionados al daño que produce la cirugía del endometrioma ovárico en términos de función ovárica, que van desde la disminución del volumen ovárico⁽⁷⁹⁾, disminución de folículos antrales, disminución de los niveles de la hormona antimülleriana (HAM) hasta en 40% poscirugía⁽⁶⁶⁾, y llegando a la falla ovárica prematura en endometriomas bilaterales hasta en 2,4%⁽⁷³⁾.

Cuando existe la indicación para el tratamiento quirúrgico del endometrioma ovárico, se debe elegir la técnica que ofrece los mejores resultados en relación a la fertilidad. La quistectomía laparoscópica ofrece mejores resultados en cuanto a tasa acumulada de embarazo, entre 37,4% y 50%, mayor alivio del dolor (18,4%) y menor tasa de recurrencia (6,4%), que el drenaje y la ablación^(63,71). Sin embargo, tiene sus inconvenientes, puesto que, como lo han demostrado Muzzii y col., la escisión de un endometrioma con una cápsula (pseudocápsula) bien definida conduce

a la remoción de corteza ovárica sana y tejido ovárico normal conteniendo folículos primordiales, en más del 50% de los endometriomas tratados. Como consecuencia, una cantidad de tejido conteniendo folículos primordiales es involuntariamente removido durante la quistectomía. Y en los sitios cercanos al hilio ovárico, en casi el 70% de los especímenes pueden reconocerse estadios de desarrollo folicular más avanzados, parecidos al patrón normal de folículos primordiales, primarios y secundarios, que pueden verse en el tejido ovárico sano⁽⁸⁰⁾. Estudios más recientes han demostrado, por cortes histológicos seriados, la presencia de tejido ovárico adyacente en más del 90%, en la pared de los endometriomas escindidos; y, a mayor diámetro del quiste, se remueve mayor cantidad de tejido ovárico sano^(81,82).

Otro punto controversial es si se debe operar o no un endometrioma ovárico en pacientes derivados a técnicas de reproducción asistida. Las conclusiones de Garcia-Velasco nos dicen que, la quistectomía laparoscópica del endometrioma ovárico no ofrece algún beneficio adicional en términos de resultados de fertilidad; la calidad de los ovocitos retirados en ciclos de FIV no mejora después de la cirugía; y las pacientes que van a un procedimiento operatorio, prolongan su tiempo para salir embarazadas⁽⁸³⁾.

Cuando se analiza los argumentos a favor o en contra de la cirugía, es importante evaluar la condición de cada paciente. Por tanto, el manejo del endometrioma ovárico debe tener una visión particular, individualizada para cada caso. La tasa de embarazo deberá ser la principal medida del resultado de cada tratamiento y, más aún, la tasa de nacidos vivos.

Basado en las publicaciones sobre el tema, el análisis de las mismas y en función de los resultados, la cirugía tiene rol importante en el manejo del endometrioma ovárico en la mujer infértil. Sin embargo, las indicaciones para la cirugía deberán ser adaptadas a la edad de la paciente, síntomas, tamaño del endometrioma, cirugía previa por endometrioma, deseo reproductivo inmediato, indicaciones para utilización de técnicas de reproducción asistida.

Las pacientes con deseo de concebir y sin otros factores de infertilidad o cirugía previa, claramente se benefician con el manejo quirúrgico.

En pacientes con más edad, con múltiples cirugías previas y posible deterioro de la fertilidad, las indicaciones para la cirugía deberán ser discutidas y sopesadas y se favorecerá hacia un manejo no quirúrgico, de preferencia la utilización de técnicas de reproducción asistida. En caso de dudas, la evaluación de la reserva ovárica, con todas sus limitaciones, podrían ayudar a tomar la decisión correcta⁽⁸⁴⁾.

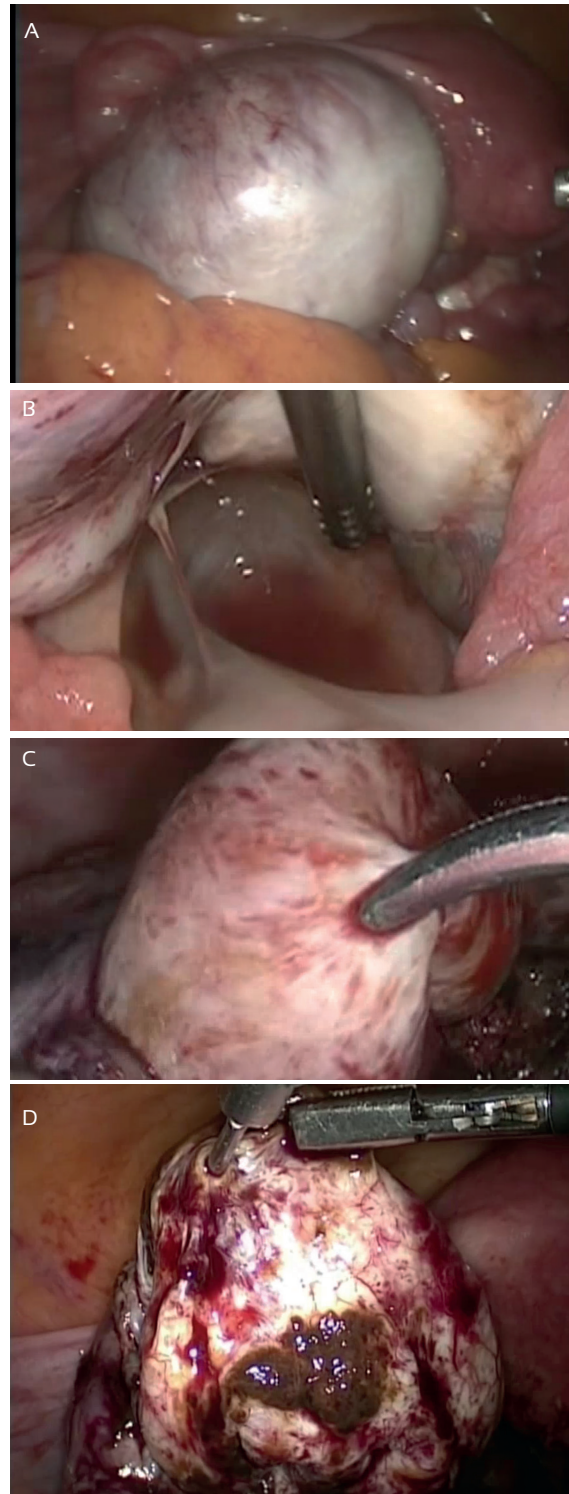
TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

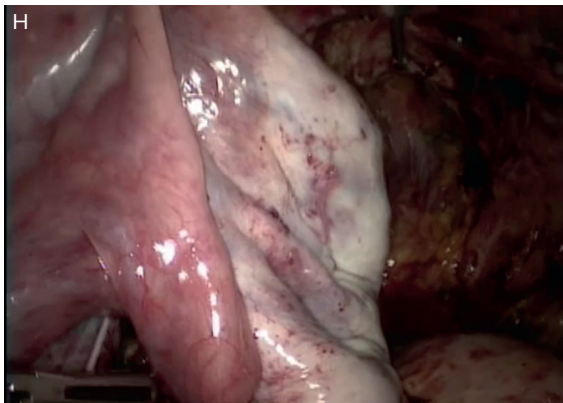
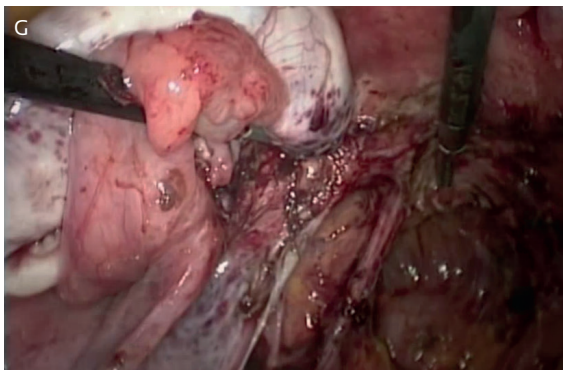
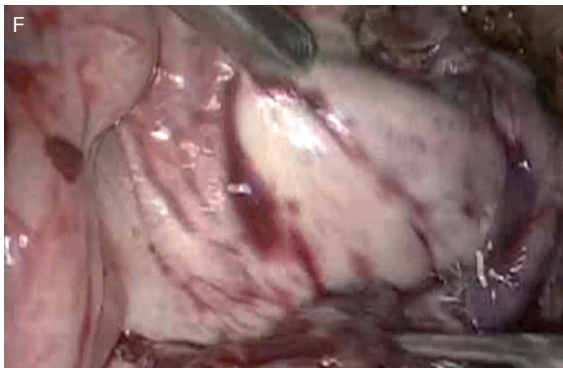
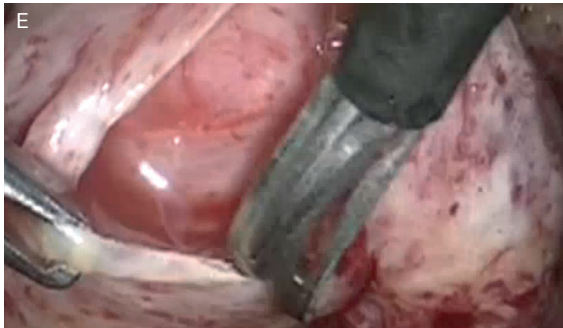
Existen en la actualidad cuatro técnicas quirúrgicas disponibles para el tratamiento quirúrgico del endometrioma ovárico:

1. La quistectomía, que consiste en la escisión de la pseudocápsula del endometrioma (figura 1).
2. La ablación, que consiste en la vaporización de la cavidad quística (laser CO₂, energía plasmática).
3. El procedimiento en dos etapas, utilizado para grandes endometriomas; en la primera etapa, se realiza drenaje y lavado del endometrioma y en el postoperatorio se da tratamiento médico con un análogo de GnRH durante 12 semanas; al término del tratamiento se procede a la segunda etapa, con una nueva laparoscopia, con la finalidad de realizar ablación con láser de CO₂ del lecho residual del endometrioma drenado.
4. La técnica combinada, que tiene una parte escisional, y cuando el plano escisional no es claramente visible y hay riesgo de remover corteza ovárica sana o cuando se acerca al hilio donde el tejido ovárico es más funcional y el plano de clivaje menos visible, se realiza una escisión parcial de la pseudo cápsula y el tejido remanente es vaporizado con la finalidad de evitar la recurrencia; al final del procedimiento, el ovario no es suturado⁽⁸⁴⁾.

Una reciente publicación de Roman y col. utilizando energía plasmática para realizar ablación en el tratamiento de endometriomas ováricos, obtiene una tasa de embarazo de 67% y tasa de recurrencia de 10,9%⁽⁸⁵⁾.

FIGURA 1. QUISTECTOMÍA EN UN ENDOMETRIOMA OVÁRICO IZQUIERDO. A. VISTA LAPAROSCÓPICA INICIAL. B. LESIÓN INTESTINAL ASOCIADA AL ENDOMETRIOMA. C. EVERSIÓN DE LA PSEUDOCÁPSULA. D. HIDRODISSECCIÓN, CON USO DE VASOPRESINA. E. BIPARTICIÓN DE LA PSEUDOCÁPSULA. F. RESTITUCIÓN DE LA MORFOLOGÍA DEL OVARIO. G Y H. VISTA FINAL DE LA INTERVENCIÓN.





En una revisión Cochrane, Hart y col. concluyen que la cirugía escisional para el endometrioma ovárico tiene resultados más favorables que el drenaje y ablación, en términos de recurrencia, dolor, embarazo espontáneo en mujeres subfértiles y respuesta a la estimulación ovárica⁽⁸⁶⁾.

Interesantes las reflexiones de Muzzi y col.: "Creemos que además de la endometriosis en sí misma, la calidad de la cirugía puede tener un papel importante en la determinación del daño ovárico. En los últimos años, los cirujanos dedicados al tratamiento de la endometriosis han refinado la técnica de la cirugía laparoscópica para la extirpación de los endometriomas, con especial atención en el plano correcto de escisión y el uso juicioso de la electrocirugía. La calidad de la cirugía, y no la cirugía en sí misma, puede ser importante. La cirugía es el tratamiento estándar para los endometriomas ováricos, pero debe ser realizada con técnicas adecuadas por cirujanos entrenados específicamente. Es el cantante, no la canción"⁽⁸⁷⁾.

CONCLUSIONES

El endometrioma ovárico es una forma frecuente de lesión endometriósica; es la punta del iceberg de severidad de enfermedad. Independientemente de su tamaño, tiene una alta incidencia de lesiones profundas, y habitualmente el compromiso es multifocal, pudiendo afectar vagina, uréter, intestino. Es importante tener en cuenta que la capacidad reproductiva de una mujer con un endometrioma ovárico puede estar afectada a través de múltiples mecanismos fisiopatológicos, y requiere de un manejo especializado e individualizado.

El tratamiento del endometrioma ovárico puede ser médico o quirúrgico. El tratamiento médico está orientado básicamente a aliviar el dolor, pero sobre todo al tratamiento coadyuvante poscirugía, con la finalidad de disminuir la recurrencia. El tratamiento quirúrgico tiene rol fundamental, a pesar de los efectos de la cirugía sobre la reserva ovárica; los beneficios en términos de alivio del dolor y tasas de embarazo espontáneo favorecen este enfoque.

El manejo del endometrioma ovárico asociado a infertilidad continúa en debate y es controversial. Sin embargo, el enfoque quirúrgico del tratamiento, a pesar de sus inconvenientes, cuenta con muchos elementos a favor, en función de los resultados.

Cuatro técnicas quirúrgicas conservadoras son utilizadas en la actualidad, con sus ventajas y desventajas: la escisión de la pseudo cápsula (quistectomía), la ablación, la técnica en dos eta-



pas y la técnica combinada, todas perfectamente realizables por vía laparoscópica. Más importante que la cirugía en sí misma, es la calidad de la cirugía y el uso juicioso de la energía con la que se trabaja.

La mejor visión del manejo del endometrioma ovárico es la individualización de cada caso, teniendo en consideración las necesidades de la paciente y los factores asociados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eskenazi B, Warner LM. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 1997;24(2):235-58. DOI: 10.1016/S0889-8554(05)70302-8.
2. Bulum SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-79. DOI: 10.1056/NEJMra0804690.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99. DOI: 10.1016/S0140-6736(4)17403-05.
4. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med*. 1993;328:1759-69. DOI: 10.1056/NEJM199306173282407.
5. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cyst of the ovary. *Arch Surg*. 1921;3:245-323. DOI: 10.1001/archsurg.1921.01110080003001.
6. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585-96. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)00191-X.
7. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*. 1986;67(3):335-8.
8. Yang YP, Wang Y, Jie Yang JY, Wang S, Lang JH. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25:295-9. DOI: 10.1016/j.jpag.2012.03.002.
9. Brosens IA, Puttemans PJ, Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):307-16. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.009.
10. Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FP, Jurkovic D, Valentin L. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(4):462-70. DOI: 10.1002/uog.6444.
11. Alcázar JL, Guerriero S, Laparte C, Ajossa S, Ruiz-Zambrana A, Melis GB. Diagnostic performance of transvaginal gray-scale ultrasound for specific diagnosis of benign ovarian cysts in relation to menopausal status. *Maturitas*. 2011;68(2):182-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.09.013.
12. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):164-6.
13. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, Mueller MD. "Kissing ovaries". A sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril*. 2005;83(1):143-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.094.
14. Kondo W, Ribeiro R, Trippia CH, Zomer MT. Associação entre endometrioma ovariano e endometriose profunda infiltrativa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(9):420-4. DOI: 10.1590/S0100-72032012000900006.
15. Banerjee SK, Baillard KD, Wright JT. Endometrioma as a marker of disease severity. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(5):538-40. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.05.004.
16. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associate ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92(2):453-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.003.
17. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1393-401. DOI: 10.1093/humrep/dex088.
18. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014; 110(7):1878-90. DOI: 10.1038/bjc.2014.29.
19. Nishida M, Watanabe K, Sato N, Song YS. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50 Suppl1:18-25. DOI: 10.1159/000052874.
20. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynecol Br Emp*. 1957 Aug;64(4):481-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1957.tb06276.x.
21. Brosens I, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cysts. *Fertil Steril*. 1994;61(6):1034-8.
22. Benagiano G, Petraglia F, Gordts S, Brosens I. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence. *Reprod BioMed Online*. 2016 Jun;32(6):556-62. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.03.001.
23. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histological classification of endometriomas: implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med*. 1992;37(9):771-6.
24. Fuji S, Konishi I, Mori T. Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction. An ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(2):105-12.
25. Fukunaga M. Smooth muscle metaplasia in ovarian endometriosis. *Histopathol*. 2000;36:348-52. DOI: 10.1046/j.1365-2529.2000.00845.x.
26. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod*. 2000;15(4):767-71. DOI: 10.1093/humrep/15.4.767.
27. Qui JJ, Liu MH, Zhang ZX, Chen LP, Yang QC, Liu HB. Transvaginal color doppler predicts ovarian interstitial fibrosis and microvascular injury in women with ovarian endometriotic cysts. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(5):605-12. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01370.x.
28. Kitajima M, Dolmans M-M, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment



- and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1031-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.049.
29. Sanchez AM, Vigano P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cysts: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):217-30. DOI: 10.1039/humupd/dmt053.
 30. Ono YJ, Tanabe A, Nakamura Y, Yamamoto H, Hayashi A, Tanaka T, et al. A low-testosterone state associated with endometrioma leads to the apoptosis of granulosa cells. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115618. DOI: 10.1371/journal.pone.0115618.
 31. Nasu K, Nishida M, Kawano Y, Tsuno A, Abe W, Yuge A, Takai N, Narahara H. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18(3):206-18. DOI: 10.1177/1933719110392059.
 32. Allavena G, Carrarelli P, Del Bello B, Luisi S, Petraglia F, Maellaro E. Autophagy is upregulated in ovarian endometriosis: a possible interplay with p53 and heme-oxygenase-1. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1244-51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.007.
 33. Hevir N, Ribič-Pucelj M, Rižner TL. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxy-estrogens and ROS? *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Mar 10;367(1-2):74-84. DOI: 10.1016/j.mce.2012.12.019.
 34. Bedaiwy MA, Dahoud W, Skoromovska-Prokvolit Y, Yi L, Liu JH, Falcone T, Hurd WW, Mesiano S. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants. *Reprod Sci*. 2015;22(9):1153-61. DOI: 10.1177/1933719115585145
 35. Barcelos ID, Donabella FC, Ribas CP, Meola J, Ferriani RA, de Paz CC, Navarro PA. Down-regulation of the CYP19A1 gene in cumulus cells of infertile women with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(5):532-541. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.01.012.
 36. Hosseini E, Mehraein F, Shahhoseini M, Karimian L, Nikmard F, Ashrafi M, Afsharian P, Aflatoonian R. Epigenetic alterations of CYP19A1 gene in cumulus cells and its relevance to infertility in endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):1105-13. DOI: 10.1007/s10815-016-0727-z.
 37. Mais M, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paolletti AM, Melis GB. The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril*. 1993;60(5):776-80. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)56275-X.
 38. Timmerman A, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Vreelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors. A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(5):500-5. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00278.x.
 39. Van Holsbecke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):730-40. DOI: 10.1002/uog.7668.
 40. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Pilloni M, Galvan R, et al. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of the extrauterine pelvic disease. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2008;3(6):731-52. DOI: 10.1586/17447108.3.6.731.
 41. Sayasneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser J, Stalder C, Sur S, Timmerman D, Bourne T. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology. *Int J Oncol*. 2015;46(2):445-58. DOI: 10.3892/ijo.2014.2764.
 42. Kupfer MC, Schwimer SR, Lebovic J. Transvaginal sonographic appearance of endometriomata: spectrum of findings. *J Ultrasound Med*. 1992;11(4):129-33.
 43. Exacoustos C, De Felice G, Pizzo A, Morosetti G, Lazzeri L, Centini G, Piccione E, Zupi E. Isolate ovarian endometrioma: a history between myth and reality. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(5):884-91. DOI:10.1016/j.jmig.2017.12.026.
 44. Busacca M, Candiani M, Chantera V, Coccia ME, De Stefano C, et al, Petraglia F. Guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;30(2):7-21. DOI: 10.14660/2385-0868-85.
 45. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-98. DOI: 10.1056/NEJMc1000274.
 46. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):170-89. DOI: 10.1093/humupd/dmi049.
 47. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12. DOI: 10.1093/humrep/det457.
 48. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017;107(3):533-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
 49. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogens-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552-71. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
 50. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger T, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633-41. DOI: 10.1093/humrep/dep469.
 51. Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(3):523-9. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6.
 52. Kamergorodsky G, Ribeiro PA, Galvão MA, Abrão MS, Donadio N, Lemos NL, Aoki T. Histologic classification of specimens from women affected by superficial en-



- dometriosis, deeply infiltrating endometriosis, and ovarian endometriomas. *Fertil Steril*. 2009;92(6):2074-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.086.
53. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623-32. DOI: 10.1111/aogs.13156.
54. Flores VA, Vanhie A, Dang T, Taylor HS. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4561-8. DOI: 10.1210/jc.2018-01227.
55. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;3:CD003678. DOI: 10.1012/14651858.CD003678.pub2.
56. Momoeda M, Taketani Y. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther*. 2007;35:769-83.
57. Kohler G, Fautsmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108(1):21-5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.08.020.
58. Sugimoto K, Nagata CH, Hayashi H, Yanagida S, Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynecol Res*. 2015 Dec;41(12):1921-6. DOI: 10.1111/jog.12811.
59. Riviello CH, Cozzolino M, Pavone D. Regression of a large endometrioma after treatment with dienogest. *JFIV Reprod Med Genet*. 2016;4:168 DOI: 10.4172/2375-4508.1000168.
60. Secter MB, Kroft J, Liu G, Wong H. The relationship between endometrioma size and treatment with dienogest: a retrospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25(7):S45-S46. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.09.070.
61. Exacosustos C, De Felice G, Sansone A, Lazzeri L, Zupi E, Di CC, Nappi C, Petraglia F. Impact of dienogest on endometriomas transvaginal ultrasound features and symptoms. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(6):S174. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.08.645.
62. Johnson, NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552-68. DOI: 10.1093/humrep/det050.
63. Donnez J, Pirard C, Smets M, Jadoul P, Squifflet J. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):329-48. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.03.004.
64. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441-61. DOI: 10.1093/humupd/dmp007.
65. Exacosustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, Arduini D. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(4):281-8. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.03.002.
66. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3146-54. DOI: 10.1210/jc.2012-1558.
67. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril*. 2002;78(5):961-72. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)04216-4.
68. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;93(1):52-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.052.
69. Cucinella G, Granese R, Calagna G, Svelato A, Saitta S, Tonni G, De Franciscis P, Colacurci N, Perino A. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):821-7. DOI: 10.1007/s00404-013-2841-9.
70. Ota Y, Andou M, Yanai S, Nakjima M, Takano M, Kurotsuchi S, Ebisawa K, Hada T, Ota I. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endomet Pelv Pain Disord*. 2015;7:63-7. DOI: 10.5301/je5000219.
71. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility surgery and ART: an integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;38:54-9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.11.010.
72. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod*. 2009;24:496-501. DOI: 10.1093/humrep/den398.
73. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(2):421-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.03.064.
74. Coccia ME, Rizzetto F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod*. 2001a;26(11):3000-7. DOI: 10.1093/humrep/der286.
75. Brosens IA, Gords S, Puttemans P, Benagiano G. Pathophysiology proposed as the basis for modern management of the ovarian endometrioma. *Reprod BioMed Online*. 2014;28:232-8. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.09.024.
76. Da Broi MG, de Albuquerque FO, de Andrade AZ, Cardoso RL, Jordão Junior AA, Navarro PA. Increased concentration of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis. *Cell Tissue Res*. 2016 Oct;366(1):231-42. DOI: 10.1007/s00441-016-2428-4.
77. Hamdan M, Dunselman TC, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):809-25. DOI: 10.1093/humupd/dmv035.
78. Benaglia C, Pasin R, Somigliana E, Vercellini P, Ragni G, Fedele L. Unoperated ovarian endometriomas and



- responsiveness to hyperstimulation. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1356-61. DOI: 10.1093/humrep/der097.
79. Exacoustos C, Zuppi E, Amadio A, Szabolcs B De Vivo B, Marconi D, Elisabetta Romanini M, Arduini D. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):68-72. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.010.
80. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Laparoscopic stripping of endometriomas: can the procedure be improved? Part II. Pathological results of a randomized trial on different surgical techniques. *Hum Reprod.* 2005;20:1987-92. DOI: 10.1093/humrep/deh851.
81. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, Sabourin JC. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod.* 2010;25:1428-32. DOI: 10.1093/humrep/deq069.
82. Dogan E, Ulukus EC, Okay E, Ertulgrul C, Saygili C, Koyuncuoglu M. Retrospective analysis of follicle loss after laparoscopic excision of endometrioma compared with benign non-endometriotic ovarian cysts. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;114:124-7. DOI: 10.1016/j.ijgo.2011.04.002.
83. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuñiga V, Gilés J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril.* 2004;81(5):1194-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.04.006.
84. Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, Squifflet J, Donnez J. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil Steril.* 2012;98:556-63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.023.
85. Roman H, Auber M, Bourdel N, Martin C, Marpeau L, Puscasiu L. Postoperative recurrence and fertility after endometrioma ablation using plasma energy: retrospective assessment of a 3-year experience. *JMIG.* 2013;20:573-82. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.02.016.
86. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:CD004992. DOI: 10.1002/14651858.CD004992.pub3.
87. Muzii L, Miller CE. The Singer, not the song. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(5):666-7. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.06.016.