

# ĐIỀU TRỊ HIỂM MUỘN CHO BỆNH NHÂN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BUỒNG TRỨNG

*Trương Thị Linh Giang, Trương Quang Vinh*

*Bộ môn Phụ sản, Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế*

## Tóm tắt

U lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng là bệnh lý thường gặp và chẩn đoán tương đối dễ dàng trên lâm sàng dưới siêu âm đường âm đạo. U lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng có khả năng ảnh hưởng đến khả năng dự trữ của buồng trứng, tình trạng giả nang do cấy ghép mô lạc nội mạc tử cung ở bề mặt buồng trứng lành mạnh làm ảnh hưởng đến số lượng, chất lượng noãn còn lại, giảm khả năng sinh sản. Đó là một trong những điều kiện quyết định tiên lượng hiệu quả điều trị hiếm muộn cho bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Do đó, tìm hiểu về xử trí u lạc nội mạc tử cung đối với bệnh nhân vô sinh hiếm muộn sẽ giúp người thầy thuốc có hướng xử trí đúng đối với từng trường hợp bệnh u lạc nội mạc tử cung nhằm mang lại kết quả điều trị tốt nhất cho người bệnh.

**Từ khóa:** Lạc nội mạc tử cung, IVF, lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng.

## Summary

### MANAGEMENT OF INFERTILITY PATIENT WITH ENDOMETRIOMA

*Truong Thi Linh Giang, Truong Quang Vinh*

*Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy-Hue University*

Endometrioma is a common disease and it is easy to diagnose clinically using endovaginal ultrasound. Endometrioma can affect the ability of ovarian reserve status by transplanting endometrial tissue on the surface of healthy ovaries which will affect the quantity and quality of remaining ova. This is one of the first prerequisites for prediction of effective treatment for infertility endometriosis patients. Therefore, a review of management of infertility patients with endometrioma will help physicians to provide the best treatment for each patients.

**Key words:** Endometriosis, IVF, endometrioma.

## 1. GIỚI THIỆU

Lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng được định nghĩa khi có khối nang ở buồng trứng được bao bọc bởi vỏ buồng trứng phát triển từ mô nội mạc tử cung lạc chỗ ngày càng tăng dần (Hachisuga and Kawarabayashi, 2002). Bệnh cảnh này thường gặp ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản gây ra những tình trạng đau vùng chậu kéo dài, nặng bụng dưới và/hoặc giảm khả năng sinh sản, một số trường hợp lại không có triệu chứng.

Phụ nữ điều trị IVF có nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng chiếm từ 20 - 40% trong tổng số phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung tới khám và điều trị IVF (Jenkins và cs.,1986; Vercellini và cs.,2003). Khoảng 10% phụ nữ trong suốt cuộc đời của mình có thể bị vô sinh do lạc nội mạc tử cung và 10 – 25% cần phải điều trị bằng phương pháp hỗ trợ sinh sản (ART). Tuy nhiên, nhiều kết quả nghiên cứu ngẫu nhiên hay thực nghiệm có đối chứng về thái độ xử trí cho bệnh nhân lạc

- Địa chỉ liên hệ: Trương Thị Linh Giang, email: drlinhgiangbms@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2016.1.1

- Ngày nhận bài: 5/2/2016 \*Ngày đồng ý đăng: 20/2/2016 \* Ngày xuất bản: 7/3/2016

nội mạc tử cung ở buồng trứng vẫn còn nhiều mâu thuẫn và đã tạo ra nhiều tranh cãi giữa các nhà phụ khoa và các chuyên gia vô sinh. Theo tài liệu hướng dẫn điều trị lạc nội mạc tử cung và hiếm muộn của Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (ASRM: American Society for Reproductive Medicine) giới thiệu vào tháng 5/2004 và nhiều tác giả khác trên toàn thế giới đã tiến hành các kết quả nghiên cứu liên quan đến LNMTC ở buồng trứng và hiếm muộn đã được công bố để đưa ra các khuyến cáo trong điều trị LNMTC và hiếm muộn, theo quan điểm y học chứng cứ. U lạc nội mạc tử cung ở

buồng trứng là hình thái thường gặp và chẩn đoán tương đối dễ dàng trên lâm sàng cho các bác sĩ vô sinh dưới siêu âm đường âm đạo (Eskenazi et al., 2001), bên cạnh đó u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng có khả năng ảnh hưởng đến khả năng dự trữ của buồng trứng, tình trạng giả nang do cấy ghép mô lạc nội mạc tử cung ở bề mặt buồng trứng lành mạnh làm ảnh hưởng đến số lượng, chất lượng noãn còn lại (Annemiek W. Nap, 2004), và đây là một trong những điều kiện quyết định tiên lượng hiệu quả điều trị hiếm muộn cho bệnh nhân LNMTC.



**Hình.** U lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Lạc nội mạc tử cung được xác định là có thể gây vô sinh tuy nhiên cho đến nay cơ chế gây vô sinh do lạc nội mạc tử cung chính xác vẫn chưa được xác định rõ. Mặc dù còn một số tranh cãi về mối liên quan nhân quả giữa LNMTC và hiếm muộn, một số cơ chế gây hiếm muộn của LNMTC đã được đề cập:

- Gây dính, làm thay đổi cấu trúc giải phẫu học vùng chậu.
- Thay đổi các chức năng của phúc mạc và chất tiết của phúc mạc, ảnh hưởng đến tinh trùng, trứng, phôi và chức năng của vòi trứng.
- Các thay đổi về miễn dịch ảnh hưởng đến khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung và khả năng làm tổ của phôi.
- Có thể dẫn đến các rối loạn về nội tiết ảnh hưởng đến sự phát triển của noãn và sự phóng noãn.

Nhiều yếu tố được cho là có liên quan đến sự phát triển của lạc nội mạc tử cung, nổi trội nhất

là giả thuyết về sự trào ngược kinh nguyệt. Tuy nhiên, giả thuyết này không phải là sự lý giải duy nhất mà những yếu tố như số lượng và chất lượng tế bào nội mạc, suy giảm các cơ chế miễn dịch, sự sinh mạch, sự tạo kháng thể chống lại các tế bào nội mạc cũng có vai trò trong sự phát triển của lạc nội mạc tử cung. Giả thuyết về nguyên nhân gây LNMTC được nhiều người chấp nhận nhất là sự trào ngược của máu kinh chứa tế bào nội mạc tử cung vào ổ bụng. Khi máu kinh mang tế bào nội mạc tử cung vào ổ bụng, bình thường do cơ chế bảo vệ cơ thể, các tế bào nội mạc tử cung sẽ bị loại trừ và tự tiêu. Trong những trường hợp có bất thường cơ chế bảo vệ của cơ thể, hoặc do số lượng tế bào nội mạc tử cung trào ngược quá nhiều và khả năng phát triển của tế bào cao LNMTC sẽ xảy ra, tuy nhiên giả thuyết này vẫn chưa được công nhận hoàn toàn.

Một số cơ chế khác được cho là do: ảnh hưởng sinh hoá- thể dịch (tăng hoạt tính đại thực

bào phúc mạc, tăng nồng độ các hoá chất viêm: prostaglandin, interleukin- 1) ảnh hưởng trên vận chuyển giao tử, thay đổi môi trường làm tổ của trứng thụ tinh (W. Paul Dmowski, 2004), phản ứng viêm làm biến đổi cấu trúc và tổn thương cơ học vùng chậu. Gây dính vùng chậu khiến cho các cơ quan sinh sản hoạt động không tốt. Vòi trứng có thể bị tắc do các dây dính từ bên ngoài, khiến tinh trùng không thể đến thụ tinh với trứng, đồng thời vòi trứng bị dính sẽ khó bắt lấy trứng khi trứng rụng ảnh hưởng chức năng của ống dẫn trứng và vùng thụ tinh (Annalisa C, 2010).

### **3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BUỒNG TRỨNG (ENDOMETRIOMA) VÀ HIỂM MUỘN**

Nhiều báo cáo đã chỉ ra rằng có nhiều nguyên nhân của lạc nội mạc tử cung ảnh hưởng làm giảm khả năng sinh sản của người phụ nữ. Giả thuyết LNMTC là nguyên nhân của hiếm muộn hay làm giảm khả năng sinh sản vẫn còn tranh luận, đã có chứng cứ xác lập LNMTC kết hợp với hiếm muộn, nhưng mối liên quan nhân quả thì vẫn chưa xác định. LNMTC là một tình trạng bệnh lý có liên quan đến hiếm muộn nhưng không phải khả năng có thai giảm dần theo mức độ nặng và dạng LNMTC và có sự tương quan nghịch giữa điểm số AFS với khả năng có thai tự nhiên cộng dồn (ESHRE, 2008). Ảnh hưởng của LNMTC lên hiếm muộn thay đổi tùy theo dạng LNMTC, nhưng chủ yếu thông qua: ảnh hưởng sinh hoá - thể dịch, thay đổi cấu trúc vùng chậu. Đây là một bệnh lành tính, nhưng gây ra nhiều biến chứng, trong đó có vô sinh

Ảnh hưởng của u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng trên hiếm muộn thông qua thay đổi cấu trúc vùng chậu do viêm dính làm ảnh hưởng chức năng ống dẫn trứng và làm tổn hại môi trường xung quanh mô lành mạnh gây ảnh hưởng phát triển và chất lượng noãn bào. Ngoài ra, còn ảnh hưởng trên rụng trứng và các rối loạn nội tiết như : chu kỳ không rụng trứng, xáo trộn pha hoàng thể, bất thường phát triển và trưởng thành nang noãn, dính LH sớm (The Practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. 2006; Wardle et

al., 1985; Yovich et al., 1985; Dmowski et al., 1986; Garrido et al., 2002; Hughes et al., 2004)

### **4. CHẨN ĐOÁN LNMTC Ở BUỒNG TRỨNG TRONG HIỂM MUỘN**

**Lâm sàng:** Khi phụ nữ trong tuổi sinh sản bị tái phát triệu chứng thống kinh hoặc đau vùng chậu, bác sỹ nên khai thác bệnh sử đầy đủ và thực hiện khám vùng chậu. Tính chất đau theo chu kỳ và liên quan đến kinh nguyệt giúp hướng đến chẩn đoán lạc nội mạc tử cung. Đau khi tiểu tiện và giao hợp cũng là những triệu chứng liên quan. Trong lúc khám vùng chậu, bệnh nhân đau khi chạm túi cùng sau hay phần phụ, sờ thấy khối u phần phụ có thể hướng tới u lạc nội mạc tử cung. Không cần khám vùng chậu khi thiếu niên bị thống kinh do lạc nội mạc tử cung ít gặp ở lứa tuổi này.

#### **Cận lâm sàng**

#### **- Vai trò của siêu âm đầu dò âm đạo trong chẩn đoán lạc nội mạc tử cung**

Siêu âm đầu dò âm đạo cho u LNMTC: Trong chẩn đoán lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng (Endometrioma) phương tiện chẩn đoán được chọn là siêu âm bằng đầu dò đường âm đạo. Siêu âm là biện pháp được chọn lựa hàng đầu để thiết lập hoặc để loại trừ chẩn đoán u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng và đặc biệt giá trị của siêu âm đầu dò âm đạo cao hơn chụp cộng hưởng từ (MRI). Siêu âm đầu dò đường âm đạo có thể phát hiện được các u lạc nội mạc tử cung đặc biệt là u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng, nhưng cần lưu ý là khi siêu âm không phát hiện được các cấu trúc u thì cũng không loại trừ được chẩn đoán lạc nội mạc tử cung. Mặc dù tư thế ngã sau của tử cung, các u lạc nội mạc tử cung và ruột có thể che đi các nốt lạc nội mạc tử cung nhỏ, cộng hưởng từ được sử dụng ngày càng nhiều để xác định các tổn thương dưới phúc mạc. Đây là công cụ hình ảnh được chọn đầu tiên để đánh giá LNMTC (khuyến các A) (ACOG, 2010). Siêu âm đầu dò âm đạo có độ nhạy là 87% và độ đặc hiệu là 100% cho chẩn đoán u LNMTC (Marcia CF, 2010). Kết hợp siêu âm doppler với CA – 125 (trên 25 UI/ml) cho khả năng chẩn đoán chính xác bệnh lên đến

95,6% (Stefano Guerriero, 2001).

#### **- Vai trò của nội soi trong chẩn đoán lạc nội mạc tử cung**

Nội soi ổ bụng với giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán LNMTC phúc mạc (khuyến cáo B) (RCOG, 2006). Lợi ích của nội soi chẩn đoán LNMTC liên quan hiếm muộn chưa được chứng minh, tuy nhiên, nó giúp đánh giá độ nặng của bệnh giúp tiên lượng điều trị hiếm muộn (ESHRE, 2008). Nội soi ổ bụng và sinh thiết mô LNMTC làm giải phẫu bệnh vẫn là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán LNMTC đồng thời sẽ quyết định hỗ trợ sinh sản thích hợp sau đó. Tuy nhiên, đây là phương pháp xâm lấn, khoảng 3% có biến chứng. Do đó, cần có một khảo sát ít xâm lấn như xét nghiệm sinh hoá hay hình ảnh học thay thế cho một nội soi chỉ với mục tiêu chẩn đoán (Ivo Brosens, 2004). Mô học dương tính cho phép khẳng định chẩn đoán LNMTC, kết quả âm tính cũng không loại trừ chẩn đoán bệnh. Nên hay không chẩn đoán mô học nếu lạc nội mạc tử cung phúc mạc vẫn còn tranh cãi: quan sát kỹ lưỡng trong nội soi thường là đủ, nhưng mô học khẳng định chẩn đoán ít nhất một sang thương là điều kiện lý tưởng. Trong những trường hợp u LNMTC (trên 4 cm) và thâm nhiễm sâu thì nên thực hiện giải phẫu bệnh để xác định bệnh và để loại trừ khả năng hiếm gặp như bệnh lý ác tính (GPP) (ESHRE, 2008). Chưa đủ bằng chứng liên quan thời điểm nội soi và chu kỳ kinh, nhưng thường được tiến hành sau sạch kinh, trong nửa đầu chu kỳ để tranh thủ thời gian lành bệnh sau mổ trước khi bắt đầu chu kỳ kinh mới. Không nên thực hiện ngay sau điều trị nội tiết trong vòng 3 tháng để tránh đánh giá dưới mức độ nặng của bệnh (GPP) (ESHRE, 2008).

#### **- Vai trò CA-125 huyết thanh trong dự báo LNMTC ở buồng trứng**

CA-125 tăng cao ở bệnh nhân bị lạc nội mạc, do đó được ứng dụng trong chẩn đoán LNMTC (Mohamed A, 2004). Nồng độ CA125 tăng nhẹ ở một số bệnh nhân lạc nội mạc tử cung và không giúp loại trừ cũng như chẩn đoán bệnh. CA125 không có tác dụng trong việc thành lập chẩn đoán cũng như ảnh hưởng đến quyết định

phẫu thuật. Theo hướng dẫn của Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, CA125 chỉ có vai trò giới hạn như một xét nghiệm tầm soát hoặc xét nghiệm chẩn đoán. Chỉ duy nhất nội soi ổ bụng mới có thể loại trừ lạc nội mạc tử cung, phát hiện đúng và là một bước khảo sát chuẩn mực

### **5. ĐIỀU TRỊ LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG BUỒNG TRỨNG LIÊN QUAN ĐẾN HIẾM MUỘN**

#### **Nguyên lý điều trị LNMTC (ESHRE, 2008):**

Không có một phác đồ điều trị hiếm muộn thật sự rõ ràng cụ thể cho từng bệnh nhân có u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng vấn đề bảo tồn khả năng sinh sản là mong muốn chung của đa số phụ nữ. Đồng thời, cũng không có một điều trị chung nào dành cho tất cả các dạng lạc nội mạc tử cung, mà phải nhắm vào than phiền chính của đối tượng và những ảnh hưởng của nó trên người bệnh. Khả năng có con (fecundity) của bệnh nhân bị LNMTC được định nghĩa là khả năng có thai và sinh sống của người phụ nữ trong một chu kỳ kinh nguyệt (1 tháng). Bình thường fecundity của 1 cặp vợ chồng là 15%-20% và giảm dần theo tuổi. Ở những trường hợp LNMTC fecundity giảm chỉ còn vào khoảng 2%-10%. Phẫu thuật có thể được chỉ định để lấy đi u nội lạc nội mạc tử cung. Điều trị bằng ngoại khoa và nội khoa là những biện pháp hữu hiệu để điều trị triệu chứng đau vùng chậu do lạc nội mạc tử cung. Tuy nhiên, việc điều trị bệnh nhân lạc nội mạc tử cung và hiếm muộn đặt ra nhiều vấn đề lâm sàng phức tạp mà cho đến nay vẫn chưa có câu trả lời rõ ràng.

#### **Vấn đề được đặt ra cho các chuyên gia điều trị vô sinh là:**

*Nên chọn cách can thiệp có hiệu quả nhất, đồng thời ít xâm lấn nhất, ít tốn kém nhất và với nguy cơ thấp nhất khi tiến hành điều trị hiếm muộn cho bệnh nhân bị LNMTC*

Mục tiêu điều trị là loại bỏ sang thương LNMTC và quan trọng hơn là điều trị các triệu chứng và mong muốn có con của người bệnh đồng thời phòng tránh khả năng tái phát bệnh. Tuy nhiên, điều trị triệt để LNMTC là một thách thức lớn đối với các nhà lâm sàng và tái phát là



mối lo ngại trường trực, làm nhà lâm sàng phải thận trọng quyết định cùng với bệnh nhân của họ. Lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng tác động đến quá trình chiều mộ nang noãn, độc do ảnh hưởng của cytokines lên chất lượng noãn và phôi gây biến đổi quá trình thụ tinh và sự làm tổ của phôi (Garcia- Valesco and Arici, 1999; Garrido et al., 2002; Harada et al., 2001; Jha et al., 1996; Pellicer et al., 1998). Sự lớn dần của nang lạc nội mạc gây giảm mô của buồng trứng hay ảnh hưởng đến sự vận mạch bình thường của buồng trứng. Hiện nay có nhiều dữ liệu cho thấy rằng lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng liên quan đến thời gian dự trữ buồng trứng hay sau phẫu thuật. Điều đó đã được chứng minh là có sự giảm số lượng và quá trình vận mạch bình thường so với các loại nang lành tính khác (Maneschi et al., 1993).

## **6. VAI TRÒ ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA TRONG VÔ SINH**

Nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng gây đáp ứng kém với các phương pháp điều trị nội khoa. Các phương pháp điều trị nội khoa có thể điều trị triệu chứng giảm đau cho bệnh nhân nhưng hoàn toàn không cải thiện khả năng sinh sản cho người phụ nữ (Ozcan và cs., 2008). Liệu pháp điều trị nội khoa chỉ có thể ngăn sự gia tăng phát triển kích thước của khối u nhưng lại không giảm được sự phát triển của các mô lạc nội mạc mặc dù có sự giảm bớt chất dịch màu socola trong nang (Wood và cs., 2000). Do vậy, các phương pháp điều trị nội khoa bản thân nó không được xem như là một phương pháp để điều trị cho bệnh nhân bị vô sinh.

Trong điều trị lạc nội mạc tử cung, giảm đau là hiệu quả cần đạt được ngay nhưng không thể bỏ qua hậu quả lâu dài về sau của bệnh lý này trên khả năng sinh sản của bệnh nhân. Không có sự tương xứng giữa thể tích khối u LNMTC ở buồng trứng với mức độ đau. Vài nghiên cứu đã khảo sát vấn đề này cho thấy điều trị nội khoa tuy có giúp cho 80% - 90% bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng, nhưng không cải thiện tình trạng hiếm muộn vì đa số ức chế phóng noãn, không cải thiện thể tích u LNMTC hoặc các dải dính. Sau khi ngưng thuốc triệu chứng đau thường tái

phát. Một tổng quan về điều trị nội khoa cho các bệnh nhân lạc nội mạc tử cung bị vô sinh cho thấy là không có lợi ích, và điều trị này không được khuyến cáo cho các bệnh nhân muốn thụ thai. Trái lại, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng ức chế tuyến yên với GnRH analogues trong thời gian vài tháng trước khi tiến hành IVF có thể gia tăng tỷ lệ thành công đối với phụ nữ có u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng. Một nghiên cứu ngẫu nhiên-đối chứng (meta – analysis) đã cho thấy rằng điều trị GnRH analogues trong vòng 3-6 tháng trước khi tiến hành các chu kỳ IVF đã làm gia tăng tỷ lệ thai lâm sàng ở những phụ nữ lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng (Sallam và cs., 2006). Nhiều nghiên cứu cho thấy, các phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung đáp ứng kém hơn với Gonadotrophin (Azem và CS, 1999; Al-Azemi và CS, 2000; Aboulghar và CS, 2003). Hơn thế nữa theo Al - Azemi và cs cho rằng đối với phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung trong chu kỳ kích thích buồng trứng cần thêm hMG.

Theo Sallam và cs nghiên cứu năm 2006 phụ nữ bị LNMTC ở buồng trứng bao gồm phụ nữ có dự trữ buồng trứng bình thường và dự trữ buồng trứng kém. Ở phụ nữ có đáp ứng buồng trứng bình thường có thể sử dụng phác đồ dài để kích thích buồng trứng dựa trên bằng chứng là phác đồ dài có thể làm tăng tỷ lệ mang thai hơn. Có nhiều phác đồ điều trị khác nhau được sử dụng để kích thích buồng trứng cho những phụ nữ có u LNMTC ở buồng trứng tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Gia tăng liều gonadotrophins cho thấy không có lợi ích hữu hiệu (Klinkert et al., 2005). Không đủ chứng cứ để sử dụng thường quy phác đồ ngắn (co-flare) điều trị cho bệnh nhân đáp ứng kém (Shanbhag et al., 2007). Một nghiên cứu so sánh hai phác đồ GnRH antagonist và phác đồ co-flare ở bệnh nhân LNMTC ở buồng trứng đáp ứng kém đã báo cáo rằng tỷ lệ thai tiến triển cao hơn ở nhóm sử dụng phác đồ GnRH antagonist (Lainas et al., 2008). Pabuccu et al., (2007) đã tiến hành nghiên cứu trên 3 nhóm lạc nội mạc tử cung từ nhẹ đến trung bình lại cho rằng phác đồ kích thích buồng trứng không ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thụ thai.

Vai trò của ức chế men thơm hoá có thể cải thiện tình trạng cường androgen tại chỗ có tác

dụng tốt trên cơ chế bệnh sinh của LNMTC, cải thiện triệu chứng đau và hiếm muộn (Erkut Attar, 2006). Thực vậy, hiệu quả của ức chế men thơm hoá ở bệnh nhân LNMTC giúp cải thiện triệu chứng bệnh trên lâm sàng (Gabriela F. Meresman, 2005), cũng như cải thiện kết cục điều trị hiếm muộn đã được chứng minh (Racine AC, 2010).

## **7. VAI TRÒ ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA TRONG VÔ SINH**

Phẫu thuật bóc nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng trước khi kích thích buồng trứng tùy thuộc vào kích thước của nang lạc nội mạc tử cung. Nhiều nghiên cứu khuyến cáo nếu kích thước nang dưới 4 cm thì không nên phẫu thuật bóc nang. Bởi lẽ, khi tiến hành phẫu thuật bóc nang, bắt buộc phải đi qua mô lành của buồng trứng, do đó, có nguy cơ làm tổn thương mô lành của buồng trứng, từ đó tăng nguy cơ gây giảm dự trữ của buồng trứng (tức giảm số trứng còn lại của buồng trứng, mức độ giảm có thể nặng đến nỗi bệnh nhân phải xin trứng sau đó mới có con được).

Nếu nang có kích thước lớn hơn 4 cm, nên bóc nang để buồng trứng đáp ứng tốt hơn khi kích thích buồng trứng, giảm khả năng lạc nội mạc tử cung ảnh hưởng đến chất lượng trứng, cũng như giảm sự rối loạn nội tiết do lạc nội mạc tử cung gây ra. Tuy nhiên, không có tiêu chuẩn cứng nhắc chung nào cho tất cả mọi bệnh nhân. Mỗi bệnh nhân sẽ được bác sĩ điều trị vô sinh đánh giá một cách tổng quát, từ đó đưa ra chỉ định điều trị phù hợp với từng người.

Một số nghiên cứu khác lại ghi nhận nội soi bóc nang ở bệnh nhân có u LNMTC nhỏ một bên (3 – 6 cm) trước thụ tinh trong ống nghiệm có thể làm suy giảm đáp ứng của buồng trứng với kích thích, nhưng lại không cải thiện tỉ lệ mang thai (Eshre, 2008). Các chứng cứ hiện tại không ủng hộ quan điểm cho rằng phẫu thuật cải thiện tỉ lệ thai lâm sàng trên chu kỳ có IVF (Juan A. Garcia-Velasco, 2009).

U lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng bản thân nó cũng ảnh hưởng xấu đến chức năng buồng trứng như khó kích thích và có nhiều nguy cơ

trong chọc hút. Tuy nhiên, việc phẫu thuật lại ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng (Juan A. Garcia-Velasco, 2009). Phân tích tổng quan cho thấy so với không điều trị, bệnh nhân có phẫu thuật bóc u LNMTC trước khi thực hiện IVF cho thấy không khác biệt về tỉ lệ thai lâm sàng, nhưng lại làm giảm số noãn chọc hút được do giảm đáp ứng của buồng trứng với kích thích (Sajal Gupta, 2006). Ngay cả việc chọc hút nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng cũng không làm thay đổi kết cục này (Cipran T, 2007).

Tuy nhiên, những nguy cơ khi chọc hút noãn khó khăn, khả năng bỏ sót những tổn thương ác tính và nguy cơ làm nặng tổn thương khi thực hiện kích thích buồng trứng cho IVF lại ủng hộ cho việc phẫu thuật (Juan A. Garcia-Velasco, 2009). Do đó, chỉ nên thực hiện phẫu thuật trong trường hợp có u LNMTC ở buồng trứng lớn và đã thất bại nhiều lần với điều trị nội khoa trên triệu chứng đau đi kèm với hiếm muộn, hoặc trong tình trạng không thể loại trừ khả năng liên quan bệnh lý ác tính (Eshre, 2008). Độ mạnh của chứng cứ đã từng thuyết phục về hiệu quả cải thiện trên tỉ lệ thai lâm sàng của GnRH agonist sau bóc nang LNMTC ngày càng giảm. Điều này lại là yếu tố thuận lợi cho việc phẫu thuật. Hiện tại, nguy cơ biến chứng và chi phí cao cũng như phẫu thuật chưa chứng minh là vô hại ủng hộ việc chờ đợi và hạn chế can thiệp phẫu thuật trên buồng trứng nhất là trước thực hiện IVF (Edgardo Somigliana, 2006).

## **8. ĐIỀU TRỊ NỘI VÀ NGOẠI KHOA**

Điều trị nội khoa có thể trước hoặc sau phẫu thuật. Mặc dù cơ sở lập luận khá thuyết phục, tuy nhiên, cho đến nay chưa có bằng chứng cho thấy việc phối hợp nội và ngoại khoa sẽ giúp tăng khả năng có thai ở bệnh nhân LNMTC. Trái lại, việc phối hợp nội khoa còn làm kéo dài thời gian điều trị LNMTC, bệnh nhân được điều trị hiếm muộn với các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản muộn hơn, khả năng có thai có thể thấp hơn. Dù rằng điều trị nội tiết trước phẫu thuật có cải thiện điểm số AFS, nhưng hiện nay không đủ bằng chứng về hiệu quả của việc sử dụng trước phẫu thuật, chỉ cho thấy phẫu thuật dễ dàng hơn (Eshre, 2008).

## 9. ĐIỀU TRỊ BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP HỖ TRỢ SINH SẢN

### Có 2 hướng điều trị

#### ➤ KTBT + IUI / TTTON

➤ Phẫu thuật nội soi giải quyết khối u, sau đó KTBT+IUI / TTTON

**Việc quyết định điều trị cần cân nhắc các yếu tố sau:**

- Tuổi và thời gian hiếm muộn: nếu tuổi lớn, thời gian hiếm muộn kéo dài nên điều trị tích cực bằng KTBT+IUI / TTTON. Nếu bệnh nhân trẻ tuổi nên điều trị ngoại trước sau đó chờ có thai tự nhiên hoặc KTBT+IUI.

- Triệu chứng đau do LNMTC: nếu có, nên điều trị bằng phẫu thuật trước khi thực hiện các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản nếu bệnh nhân có uLNMTC lớn hơn 4 cm. Chưa có bằng chứng cho thấy điều trị phẫu thuật trước TTTON giúp làm tăng khả năng có thai.

### Kích thích buồng trứng và IUI (Thụ tinh nhân tạo)

Còn gọi là bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Phương pháp này áp dụng cho các trường hợp lạc nội mạc tử cung nhẹ hoặc vừa, không ảnh hưởng đến chức năng của vòi trứng và tinh trùng chồng bình thường hoặc yếu nhẹ. Nhiều nghiên cứu cho thấy KTBT và IUI (thụ tinh nhân tạo) làm tăng khả năng có thai ở bệnh nhân hiếm muộn do u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng (Tummon và cs., 1997).

Nếu như còn ít nhất một ống dẫn trứng thông, chức năng tốt, các chứng cứ cho thấy hiệu quả của bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI) trên chu kỳ có kích thích buồng trứng (Rombauts, 2010). Bơm tinh trùng với chu kỳ có kích thích buồng trứng cải thiện khả năng có thai so với không điều trị (PG. Crosignani, 2009). Nếu IUI không thành công không nên kéo dài IUI quá 6 chu kỳ mà nên tư vấn chuyển sang phương pháp hỗ trợ sinh sản khác như IVF (Nice guidelines, 2014).

### Thụ tinh trong ống nghiệm

Ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng, IVF được chỉ định thích hợp trong trường hợp có kèm theo thay đổi giải phẫu, chức năng vòi tử cung bị tổn thương, do yếu tố vô sinh nam hay thất bại với điều trị khác (IUI).

Kết quả một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng cho thấy TTTON cải thiện khả năng có thai ở bệnh nhân hiếm muộn có LNMTC. Một số nghiên cứu cho thấy down regulation với GnRHa 3- 6 tháng cho phụ nữ bị LNMTC ở buồng trứng trước khi TTTON làm tăng khả năng có thai lên gấp 4 lần tuy nhiên các tác giả của Cochrane lo ngại vì khuyến cáo này chỉ dựa trên một thử nghiệm lâm sàng duy nhất (Eshre, 2008). Tuy nhiên, quan điểm này vẫn còn được tranh cãi vì tác giả khác lại cho rằng dùng GnRH agonist kéo dài dẫn đến tình trạng sụt giảm estrogen có thể có tác dụng phụ do đó có thể ngăn trở điều trị hiếm muộn (Jessica E Farmer, 2012).

Kích thích buồng trứng cho IVF/ICSI của hai phác đồ kinh điển sử dụng GnRH agonist và GnRH antagonist cho hiệu quả như nhau trên tỉ lệ thụ thai và thai lâm sàng, nhưng phác đồ dài GnRH agonist có thể ưa chuộng hơn với số noãn MII và tỷ lệ phôi cao hơn (Laura Benschop, 2010).

### ***Bóc khối u LNMTC ở buồng trứng trước khi thực hiện các phương pháp hỗ trợ sinh sản có cải thiện được kết quả không?***

Có nên điều trị u lạc nội mạc tử cung trước khi làm IVF/ICSI không? Người ta nhận thấy, nội soi cắt u lạc nội mạc tử cung buồng trứng làm gia tăng cơ hội mang thai tự nhiên (Chapron và cs., 2002), nhưng giá trị của phương pháp điều trị này ở những phụ nữ lựa chọn IVF/ICSI đang còn bàn cãi. Những nghiên cứu mới đây cho thấy, cắt u lạc nội mạc tử cung có liên quan với tổn thương lên dự trữ của buồng trứng. Hơn thế nữa, không có nghiên cứu ngẫu nhiên nào so sánh hiệu quả phẫu thuật nội soi cắt u lạc nội mạc tử cung với việc theo dõi trước chu kỳ IVF/ICSI. Có ý kiến cho rằng, phẫu thuật làm tăng tỉ lệ mang thai của IVF tuy nhiên chưa có đủ bằng chứng. Một vài trở ngại tiềm tàng có liên quan đến cả hai chiến lược điều trị. Đặc biệt, giá cả và nguy cơ rủi ro lên số trứng thu được ít do các biến chứng phẫu thuật.

Vẫn còn nhiều tranh luận xung quanh vấn đề ảnh hưởng của u LNMTC trên kết quả IVF/ICSI. Một điều rất quan trọng cần phải lưu ý là hiện nay chưa có chứng cứ rõ ràng về kết quả kém của IVF/ICSI liên quan trực tiếp đến khối u LNMTC hoặc phẫu thuật điều trị bóc u LNMTC. Phần lớn các

nghiên cứu liên quan đến vấn đề này đều không phải là thực nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (Fouany MR và Muasher SJ, 2010). Năm 2010, Valasco so sánh kết quả của IVF/ICSI giữa những phụ nữ được nội soi bóc u LNMTC và không được bóc u. Tác giả kết luận rằng nội soi bóc u LNMTC trước khi làm IVF không cải thiện được kết quả sinh sản và phẫu thuật có thể còn gây bất lợi trên đáp ứng của buồng trứng với gonadotropins (Velasco J và cs, 2004). Mặc dù, nghiên cứu này ghi nhận những bằng chứng quan trọng nhưng vẫn là nghiên cứu hồi cứu. Năm 2008, Kahyaoglu thực hiện một nghiên cứu bệnh chứng tiền cứu ngẫu nhiên để đánh giá tác động của nội soi ổ bụng bóc khối u LNMTC > 3cm và đốt điện cầm máu đến dự trữ buồng trứng và kết quả IVF (Kahyaoglu S và cs., 2008). Nghiên cứu kết luận rằng nội soi bóc u LNMTC ở buồng trứng và đốt điện cầm máu làm giảm dự trữ buồng trứng (những bệnh nhân phẫu thuật có số lượng nang noãn thấp hơn) và không cải thiện được tỉ lệ có thai của IVF.

Kỹ năng và cách thức phẫu thuật điều trị u LNMTC khác nhau (bóc tách hay đốt huỷ) có thể giải thích những kết quả IVF khác nhau. Không có thực nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng lớn nào được thực hiện với cùng một kỹ thuật phẫu thuật, cuộc tranh luận vẫn tiếp tục với một số nghiên cứu hồi cứu cho thấy phẫu thuật không có lợi ích (Garcia- Valasco và cs., 2004) và có thể có hại (Suganuma N và cs., 2002), trong khi những nghiên cứu khác cho thấy rõ ràng lợi ích của phẫu thuật lấy bỏ LNMTC trước khi điều trị IVF (Wong BC và cs., 2014). Tại trung tâm Y học sinh sản và Vô sinh (CRMI), Hội Y khoa Weill Cornell, các tác giả khuyến cáo bóc u buồng trứng bằng nội soi cho tất cả bệnh nhân bị LNMTC trước khi kích thích buồng trứng đối với bệnh nhân có tiền sử chẩn đoán LNMTC.

Một số nhà phụ khoa khuyên nên phẫu thuật bóc u LNMTC ở buồng trứng trước khi tiến hành IVF tuy nhiên ảnh hưởng của việc phẫu thuật lấy bỏ u lạc nội mạc tử cung đến khả năng dự trữ buồng trứng và đáp ứng của buồng trứng với kích thích buồng trứng đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu vì hậu quả của phẫu thuật là có khả

năng lấy đi các mô lành bình thường ở buồng trứng (Hachisuga and Kararabayashi, 2002; Muzii et al., 2002). Thật vậy, trong hơn 50% trường hợp ở mô LNMTC ở buồng trứng được lấy bỏ sau phẫu thuật các nhà mô học đã tìm thấy noãn sơ cấp gần thành nang (Hachisuga and Kararabayashi, 2002; Muzii et al., 2002). Đốt vỏ bao và dẫn lưu thành nang cũng làm gai tăng nguy cơ huỷ hoại vỏ buồng trứng. Cả hai phương pháp này đều liên quan đến vấn đề giảm dự trữ buồng trứng và suy buồng trứng sớm (Busacca et al., 2006, Horikawa et al., 2010). Báo cáo trên y văn về nguy cơ suy buồng trứng sớm sau phẫu thuật nội soi bóc u LNMTC ở buồng trứng hai bên là 2,4% (Busacca et al., 2006).

Những phương pháp điều trị cho bệnh nhân LNMTC ở buồng trứng trước khi tiến hành IVF bao gồm phẫu thuật, điều trị theo dõi và điều trị nội khoa. Nhiều kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau đã so sánh việc phẫu thuật và không phẫu thuật còn đang tranh cãi (Garcia – Velasco et al., 2004; Pabuccu, 2000; Suganuma et al., 2002; Tinkanen and Kujansuu, 2000; Wong et al., 2004), đây là những nghiên cứu hồi cứu và chỉ tiến hành trên nhóm nhỏ phụ nữ. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có hệ thống đã kết luận rằng điều trị phẫu thuật lấy bỏ u LNMTC ở buồng trứng không gia tăng hiệu quả mang thai và đáp ứng buồng trứng so với nhóm không điều trị (Tsoumpou et al., 2009).

Để có kết luận chính xác vẫn cần có những thực nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng để đánh giá nguy cơ và lợi ích của bóc khối u LNMTC trước khi làm IVF, cần phải kiểm soát tất cả những yếu tố gây nhiễu có thể ảnh hưởng đến kết quả như tuổi của bệnh nhân, dự trữ cơ bản buồng trứng và yếu tố vô sinh của người chồng.

Một tổng quan về điều trị bằng nội soi các phụ nữ lạc nội mạc tử cung kèm theo vô sinh gọi ý một sự cải thiện về tỷ lệ có thai sau điều trị 9-12 tháng. Một tổng quan khác về nội soi cắt bỏ tổn thương lạc nội mạc tử cung so với phá huỷ các u lạc nội mạc tử cung cho thấy tăng tỷ lệ có thai lên gấp 5 lần. Các vấn đề vẫn đang được quan tâm là dự trữ buồng trứng ở các bệnh nhân được nội soi cắt bỏ tổn thương và ảnh hưởng của u lạc nội mạc tử cung đến các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. European



Society for Human Reproduction and Embryology khuyến cáo tiến hành phẫu thuật nếu u lạc nội mạc tử cung  $\geq 4$  cm. Nội soi bóc u LNMTC trên 4 cm ở bệnh nhân hiếm muộn giúp cải thiện kết cục thai kỳ (khuyến cáo B) (SOGC, 2010).

Ở các trường hợp u LNMTC  $\geq 4$  cm, bóc u LNMTC cải thiện khả năng có thai hơn so với thoát lưu và đốt vỏ bao giả (khuyến cáo A) (ACOG, 2012). Đốt vỏ bao bằng điện hay laser được chứng minh là có liên quan với sự gia tăng nguy cơ tái phát. Do đó, cần tránh thoát lưu và đốt vỏ bao (khuyến cáo A) (Laura Benschop, 2013). Mục tiêu của phẫu thuật là làm sạch môi trường quanh noãn và vùng thụ tinh, trả lại môi trường lành mạnh xung quanh nang noãn, làm kích thích buồng trứng trở nên dễ dàng, giảm độc hại cho phôi. Khả năng đạt được mục tiêu của phẫu thuật điều trị là có nhưng khả năng mất mô buồng trứng lành mạnh trong phẫu thuật cũng không thể bỏ qua (ESHRE, 2014).

Vậy các phương pháp không xâm lấn và không ảnh hưởng đến trữ lượng buồng trứng sẽ ưu tiên trong tương lai. Các báo cáo mới đây cho thấy chọc hút nang LNMTC dưới hướng dẫn của siêu âm ngã âm đạo liên tục qua các chu kỳ kinh liên tiếp giúp cải thiện tỉ lệ thai lâm sàng cộng dồn (43,4%), đồng thời giảm tần suất tái phát qua số lần chọc hút (chỉ còn 27, 9% sau 24 tháng) (Zhu W, 2011). U LNMTC bản thân nó cũng ảnh hưởng xấu chức năng buồng trứng như khó kích thích và nguy cơ trong chọc hút trứng. Tuy nhiên, việc phẫu thuật lại ảnh hưởng trữ lượng buồng trứng (Juan A. Garcia – Velasco, 2009). Phân tích tổng quan cho thấy so với không điều trị, bệnh nhân có phẫu thuật bóc u LNMTC trước khi thực hiện IVF cho thấy không khác biệt tỉ lệ thai lâm sàng, nhưng giảm số noãn chọc hút do giảm đáp ứng buồng trứng với kích thích (Sajal Gupta, 2006). Kể cả chọc hút nang LNMTC dưới hướng dẫn siêu âm ngã âm đạo cũng không làm thay đổi các kết quả này (Cirpan T, 2007).

Nhưng nguy cơ khi chọc hút noãn, khả năng bỏ sót tổn thương ác tính và nguy cơ làm nặng tổn thương khi thực hiện kích thích buồng trứng cho IVF lại ủng hộ cho việc phẫu thuật (Juan A.

Garcia- Velasco, 2009). Do đó, chỉ nên thực hiện phẫu thuật trong trường hợp có u LNMTC to, thất bại với nhiều đợt điều trị nội khoa trên triệu chứng đau đi kèm hiếm muộn, hoặc trong tình huống không thể loại trừ khả năng bệnh lý ác tính (ESHRE, 2008).

Độ mạnh của chứng cứ đã từng thuyết phục về hiệu quả cải thiện trên tỉ lệ thai lâm sàng của GnRH agonist sau bóc nang LNMTC ngày càng giảm. Điều này lại là yếu tố thuận lợi cho việc phẫu thuật. Hiện tại, nguy cơ biến chứng và chi phí cao cũng như phẫu thuật chưa chứng minh là vô hại ủng hộ việc chờ đợi và hạn chế can thiệp phẫu thuật trên buồng trứng nhất là trước thực hiện IVF (Edgardo Somigliana, 2006).

Tóm lại, thiếu chứng cứ thuyết phục cho việc tiến hành điều trị phẫu thuật thường quy cho phụ nữ LNMTC trước khi điều trị vô sinh. Theo ESHRE hướng dẫn xử trí nếu khối LNMTC ở buồng trứng nhỏ hơn 4 cm thì nên theo dõi. Người phụ nữ nên biết một cách chắc chắn rằng IVF không làm ảnh hưởng đến sự tăng sinh của khối lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng (Benaglia et al., 2009) hay là sự tái phát từ khối lạc nội mạc (Benaglia et al., 2010). Đối với trường hợp khối lạc nội mạc lớn cần thiết phải quyết định phẫu thuật trước khi làm IVF nên cho người phụ nữ tiến hành các xét nghiệm đánh giá khả năng dự trữ của buồng trứng và trong trường hợp giảm dự trữ buồng trứng thì không nên phẫu thuật. Những phụ nữ trước khi tiến hành phẫu thuật ở buồng trứng nên được khuyến cáo về những nguy cơ của phẫu thuật đối với ảnh hưởng đến chức năng của buồng trứng.

## 10. KẾT LUẬN

Bất kỳ phụ nữ nào trong tuổi sinh sản bị thống kinh hay đau vùng chậu mãn tính thì chẩn đoán lạc nội mạc tử cung nên được nghĩ đến. Cho đến tận bây giờ lạc nội mạc tử cung là một vấn đề còn nhiều bí ẩn cần có thêm nhiều nghiên cứu hơn nữa về điều trị LNMTC ở buồng trứng cho bệnh nhân hiếm muộn. Điều trị vô sinh cho phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung nói chung và u LNMTC ở buồng trứng nói riêng chưa có một phác đồ nào thống nhất và thật sự cụ thể, việc điều trị hiện nay tùy thuộc vào

từng cá thể. Chỉ có nội soi ổ bụng mới có khả năng chẩn đoán xác định lạc nội mạc tử cung. Nếu lạc nội mạc tử cung được chẩn đoán trong nội soi ổ bụng thì điều trị bằng phẫu thuật nội soi là chọn lựa hàng đầu, đặc biệt ở các phụ nữ trong tuổi sinh sản mà có u lạc nội mạc tử cung. Các bệnh nhân có u lạc nội mạc tử cung, thành của nang lạc nội mạc tử cung nên được lột bỏ hoàn toàn thay vì dẫn lưu hay phá hủy đi vì bệnh ít tái phát hơn và tỷ lệ có thai cao hơn. Hiện nay, không có bằng chứng về lợi ích của điều trị nội khoa sau phẫu thuật nhận biết mức độ LNMTC và chẩn đoán đúng dạng lạc nội mạc tử cung trước điều trị là rất quan trọng vì có thể ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Có thể kết luận rằng: Chưa có một điều trị nào tối ưu cho mọi đối tượng LNMTC, việc điều trị phải được cá thể hoá, đồng thời phải dựa trên các vấn đề lâm sàng, phải xét đến hiệu quả mong muốn của bệnh nhân hiếm muộn và tác dụng phụ của điều trị trên chất lượng cuộc sống của họ.

## 11. KHUYẾN CÁO TRONG ĐIỀU TRỊ HIẾM MUỘN

- Cần dựa vào các yếu tố: tuổi vợ, thời gian hiếm muộn, bệnh sử, triệu chứng đau và kích thước vị trí của khối u LNMTC ở buồng trứng để quyết định phác đồ điều trị.

- Khi nội soi, phẫu thuật viên nên cân nhắc cắt, đốt các sang thương nhìn thấy được, một cách an toàn. Đối với trường hợp khối lạc nội mạc lớn cần thiết phải quyết định phẫu thuật trước khi làm IVF nên cho người phụ nữ tiến hành các xét nghiệm đánh giá khả năng dự trữ của buồng trứng.

- Bệnh nhân hiếm muộn LNMTC trẻ tuổi nên điều trị ngoại khoa sau đó chờ có thai hoặc KTBT+IUI. Nếu bệnh nhân 35 tuổi trở lên nên điều trị ngay với KTBT+IUI/ TTTON.

- Bệnh nhân hiếm muộn LNMTC thất bại sau điều trị ngoại khoa bảo tồn hoặc lớn tuổi, TTTON là biện pháp hiệu quả.

- Xin trứng khi mọi phác đồ đều thất bại.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Speroff L and Fritz M (2011). Endometriosis. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins: pp1221-1248.
2. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod 1999;14:1332-1334.
3. Hughes E, Fedorkow D, Collins J and Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 3. Art. No.: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2.
4. ESHRE Guidelines, 2014 – online at <http://guidelines.endometriosis.org>
5. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D and Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;4. Art. No.: CD001398. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.
6. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ and Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? Fertil Steril 2013;59:35-44.
7. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, Momoeda M and Taketani Y. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. Gynecol Obstet Invest 2012;53 Suppl 1:33-39.
8. Reid GD. Endometriosis and infertility. e-Report 2005;1:1-5.
9. Juan A. Garcia-Valasco, Edgardo Somigliana. Management of endometriomas in women requiring IVF : to touch or not to touch. Human Reproduction, Vol.24;3: 496 -501
10. Tarek A Gelbaya, Luciano G Nardo (2011). Evidence-based management of endometrioma. Reproductive BioMedicine Online 23, 15-24
11. Ioanna T., Maria K., Tarek A. Gelbaya and Luciano G.Nardo(2009).The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta – analysis.Fertility and Sterility.Vol 92;1:75-87.
12. Takahiro S., Shun-ichiro I., Hidehiko M., Hideo A., Kikuo Y., and Tsunehisa M (2005). Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. Fertility and Sterility, Vol.83;4:908-914.
13. Egardo S., Mariangela A., Laura B., Roberta I., Anna Elisa N.,and Guido R(2008).IVF

- ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. Human Reproduction ,Vol.23;7:1526-1530.
- 14. Keiji K., Mari K., Iwaho K., Jun K., Shozo M., Masako K., Satoru T (2009). The impact of endometriosis, endometrioma and ovarian cystectomy on assisted reproductive technology. Reprod Med Biol 8:113-118.
- 15. Benny A., Fady S., Boaz S., Seang Lin Tan.,and Togas T(2010).Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization.Fertility and Sterility.
- 16. Sajal G, Ashok A., Rishi A., J Ricardo Loret de Mola.(2006). Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. Reproductive BioMedicine Online.Vol.13;3:349-360.
- 17. Efstratios M Kolibianakis., Basil C Tarlatzis (2006). Is it of value to treat endometriosis prior to IVF? . Middle East Fertility Society Journal. Vol.11;1:24 -29.
- 18. Laura B., Edgardo S., Valentino V., Guido R ., Paolo V., and Luigi F (2010). Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. Human Reproduction, Vol.25;3:678-682.