

CẬP NHẬT XỬ TRÍ LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG TRONG VÔ SINH DỰA TRÊN Y HỌC CHỨNG CỨ

Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Lạc nội mạc tử cung (LNMTTC) là một bệnh lý phụ khoa mãn tính khá phổ biến, gặp ở 10% phụ nữ độ tuổi sinh sản, nguyên nhân và bệnh sinh vẫn chưa rõ, với triệu chứng nổi bật là đau và vô sinh. Mặc dù có đến 50% phụ nữ LNMTTC bị vô sinh, thái độ xử trí các trường hợp này vẫn chưa có sự thống nhất hoàn toàn. Phương pháp điều trị được lựa chọn có thể đơn thuần hay phối hợp giữa nội khoa, phẫu thuật, hỗ trợ sinh sản hay các phương pháp khác. Y học chứng cứ cho đến nay nhận thấy việc điều trị nội khoa ức chế chức năng buồng trứng (bằng Danazol, progestins, GnRH đồng vận hay viên tránh thai uống) đối với những trường hợp vô sinh do lạc nội mạc tử cung không phải là một giải pháp hiệu quả và không nên chỉ định đơn thuần hay phối hợp trước/sau mổ. Những phụ nữ bị LNMTTC tối thiểu đến nhẹ, nội soi phẫu thuật có hiệu quả hơn so với nội soi chẩn đoán trong việc cải thiện tỷ lệ sinh sống. Những phụ nữ LNMTTC trung bình đến nặng, có thể cân nhắc nội soi phẫu thuật thay vì chỉ chờ đợi, nhằm giúp tăng tỷ lệ có thai tự nhiên. Những phụ nữ có u LNMTTC ở buồng trứng, khi phẫu thuật cần cắt bỏ vỏ khối u thay vì chỉ dẫn lưu và đốt điện thành u, để có thể tăng tỷ lệ có thai cộng đồng. Cần lưu ý nguy cơ giảm khả năng dự trữ buồng trứng hay thậm chí mất buồng trứng do phẫu thuật và cân nhắc lợi ích của lặp lại phẫu thuật trong từng trường hợp cụ thể. Các phương pháp điều trị khác trong vô sinh do LNMTTC (dung dịch cản quang lipiodol, Pentoxifylline, mifepristone, thảo mộc, Vitamin C, E) chưa thấy hiệu quả rõ ràng. Đối với sinh sản hỗ trợ, bệnh nhân vô sinh do LNMTTC độ I/II, có thể được chỉ định kích thích buồng trứng kèm IUI trong vòng 6 tháng sau phẫu thuật để tăng tỷ lệ thai sinh sống hơn là chờ đợi hay chỉ điều trị IUI đơn thuần. Nên chỉ định kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) cho những trường hợp vô sinh do LNMTTC, đặc biệt là khi có ảnh hưởng đến vòi tử cung hay có kèm theo yếu tố nam hay thất bại với các phương pháp điều trị khác. Phác đồ GnRH đồng vận hay đối vận không có khác biệt ở bệnh nhân LNMTTC tối thiểu/nhẹ hay có u lạc nội mạc buồng trứng. Không có bằng chứng tăng tỷ lệ tái phát LNMTTC sau khi kích thích buồng trứng làm IVF/ICSI. Dùng kháng

sinh dự phòng vào thời điểm chọc hút trứng ở bệnh nhân LNMTTC là cần thiết. Có thể chỉ định đồng vận GnRH từ 3-6 tháng trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản cho những phụ nữ vô sinh bị LNMTTC để cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng. Phẫu thuật nội soi bóc u LNMTTC buồng trứng từ 3-6cm trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản có thể không hữu ích trong việc cải thiện tỷ lệ thành công. Với những trường hợp LNMTTC sâu, không có bằng chứng ủng hộ việc phẫu thuật cắt các nốt LNMTTC sâu trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản ở những người vô sinh do LNMTTC, tuy nhiên có thể chỉ định phẫu thuật để cải thiện triệu chứng đau.

Summary

Updates treatment of endometriosis associated infertility based on evidence-based medicine

Endometriosis is a quite common chronic gynecological disease, affecting up to 10% of reproductive-aged women, the cause and pathogenesis is still unclear, with prominent symptoms are pain and infertility. Up to 50% of women with endometriosis are infertile, and agreement about treatment options has been difficult to establish. The treatment can be selected alone or in combination between medical therapy, surgery, assisted reproduction, or other methods. Evidence-based medicine so far found the medical therapy of ovarian function suppression (such as Danazol, progestins, GnRH agonist or oral contraceptive pills) for endometriosis is not an effective solution and should not be indicated alone or combination pre/post operation. In women with minimal/mild endometriosis, operative laparoscopy is more effective than diagnostic laparoscopy in improving live birth rate. Women with moderate to severe endometriosis, operative laparoscopy should be considered instead of expectant management to increase spontaneous pregnancy rate. Women with endometrioma, surgeons should perform excision of the endometrioma capsule instead of drainage and electrocoagulation of endometrioma wall, to increase the cumulative pregnancy rate. It should be noted the risk of reduced ovarian reserve or

even lost of ovary due to surgery and consider the benefits of repeat surgery in specific case. The other methods of infertility treatment (lipiodol contrast solution, Pentoxifylline, mifepristone, herbs, vitamins C, E) show no clear effect. For medically assisted reproduction, infertile patients with endometriosis level I/II, can be indicated with IUI with controlled ovarian stimulation within 6 months after surgery to increase the live birth rate instead of expectant management or IUI alone. Assisted reproduction techniques (ART) should be indicated for infertility with endometriosis, especially when fallopian tubes are affected or with male factor or failure with other treatments. GnRH agonist or GnRH antagonist

protocol show no difference in patients with minimal / mild endometriosis or endometrioma. No evidence of increased recurrence rate after controlled ovarian stimulation for IVF / ICSI. Use of prophylactic antibiotics at the time of ovum retrieval in patients with endometrioma are needed. GnRHagonist can be used 3-6 months before ART for infertile women with endometriosis to improve clinical pregnancy rates. Laparoscopy for 3-6cm endometrioma before ART may not be useful in improving the success rate. With deep nodular endometriosis, effectiveness of the excision before assisted reproduction is not well established with regard to reproductive outcome, but surgery may be indicated to improve pain.

I. Giới thiệu

Lạc nội mạc tử cung (LNMTC) được định nghĩa là sự hiện diện của mô tương tự nội mạc tử cung (các tuyến và mô đệm) bên ngoài tử cung, gây ra phản ứng viêm mạn tính, mô sẹo, và dính, có thể làm biến dạng giải phẫu vùng chậu của người phụ nữ (Kennedy S, 2005). LNMTC chủ yếu được tìm thấy ở phụ nữ trẻ, nhưng không liên quan đến chủng tộc hoặc xã hội. LNMTC là một bệnh lý khá phổ biến, xảy ra ở khoảng 10% dân số nữ nói chung (Ozkan S, 2008); với những phụ nữ có triệu chứng đau vùng chậu, vô sinh, hoặc cả hai, tần suất LNMTC là 35 -50% (Giudice LC, 2004). Khoảng 25 đến 50% phụ nữ vô sinh có LNMTC, và 30 - 50% phụ nữ có LNMTC bị vô sinh (Adamson GD, 2010).

Lạc nội mạc tử cung là bệnh lý mãn tính với tỉ lệ tái phát cao. Nguyên nhân và sinh bệnh học vẫn còn chưa rõ ràng (Grummer, 2013). Mục đích chính của điều trị bao gồm giảm các triệu chứng, ức chế các mảng ghép lạc nội mạc, dự phòng xuất hiện các ổ mới mô nội mạc tử cung lạc chỗ. Điều trị hiện tại chủ yếu tập trung vào xử trí các triệu chứng lâm sàng của bệnh chứ không phải loại trừ căn bệnh này. Kết hợp cụ thể nội khoa, điều trị phẫu thuật, và tâm lý có thể cải thiện chất lượng cuộc sống của phụ nữ với LNMTC (Mateo Sanz et al., 2012)

Mối quan hệ giữa LNMTC và vô sinh được tranh luận trong nhiều năm. Với các cặp vợ chồng bình thường, khả năng sinh sản trong khoảng 15-20% mỗi tháng và giảm dần theo tuổi. Phụ nữ bị LNMTC có xu hướng giảm khả năng sinh sản hàng tháng còn khoảng 2-10% (Hughes EG, 1993) và liên quan đến tỷ lệ sinh sống thấp hơn (Collins JA, 1995). Mặc dù có nhiều tiến bộ đáng kể trong lĩnh vực chẩn đoán lâm sàng và cận lâm sàng, hiểu biết về mối liên hệ giữa LNMTC và vô sinh vẫn còn nhiều hạn chế (Grummer, 2013). Cho đến

nay, chưa có chỉ định điều trị cụ thể đối với mô nội mạc tử cung lạc chỗ, bằng phương pháp nội khoa hoặc phẫu thuật, được chứng minh sẽ cải thiện khả năng sinh sản cho các trường hợp vô sinh do LNMTC. Các phương pháp trị liệu thường được chọn lựa hiện nay xoay quanh điều trị nội tiết, phẫu thuật hay chỉ định sinh sản hỗ trợ như kích thích buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm. Tuy nhiên, chọn lựa phương pháp cụ thể cho từng trường hợp vô sinh do LNMTC vẫn là một thách thức cho các nhà lâm sàng (Mateo Sanz et al., 2012) (Yang, 2013). Bài tổng quan này nhằm đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị khác nhau ở bệnh nhân vô sinh do LNMTC. Các nghiên cứu y văn được tìm kiếm dựa trên các chỉ số tỷ lệ sinh sống, tỷ lệ đa thai, tỷ lệ sảy thai, thai ngoài tử cung và tác dụng không mong muốn của điều trị. Trong đó tỷ lệ trẻ sinh sống được xem như là thông số có giá trị nhất.

II. Điều trị vô sinh do lạc nội mạc tử cung

2.1. Điều trị nội khoa vô sinh do LNMTC

Các thuốc nội tiết ức chế phóng noãn về lý thuyết có thể ức chế sự phát triển mô lạc nội mạc tử cung – là mô phụ thuộc estrogen. Một số loại thuốc như danazol, progestins, thuốc viên tránh thai và GnRH đồng vận vì thế được nghiên cứu cho các trường hợp vô sinh do LNMTC với mong muốn cải thiện tỷ lệ có thai và tỷ lệ sinh sống.

Bài nghiên cứu trên thư viện Cochrane của Hughes và cộng sự (Hughes E, 2010) đã phân tích 25 thử nghiệm ngẫu nhiên, so sánh các thuốc ức chế phóng noãn với giả dược hoặc không điều trị gì. Kết quả chung ghi nhận tỷ số chênh (OR) có thai sau ức chế phóng noãn so với giả dược là 0,97 (CI 0.68 - 1.34, p = 0.8) với mọi phụ nữ và 1.02 (95% CI 0.70 - 1.52, p =

0.82) ở phụ nữ vô sinh. Không có bằng chứng có lợi của việc điều trị. Trong 191 đối tượng nghiên cứu, tỷ số chênh có thai sau tất cả các loại thuốc so với danazol là 1.38 (95% CI 1.05- 1.82, $p = 0.02$) với mọi phụ nữ và 1.37 (95% CI 0.94 - 1.99, $p = 0.10$) ở phụ nữ vô sinh. Khi so sánh trực tiếp GnRHa và danazol, OR là 1.45 (95% CI 1.08 - 1.95, $p = 0.01$) cho mọi phụ nữ và 1.63 (95% CI 1.12 - 2.37, $p = 0.01$) ở người vô sinh với ưu thế thuộc về GnRHa. Không thấy hiệu quả rõ ràng, khi so sánh GnRHa với thuốc tránh thai uống ($n=86$; OR 0.93, 95% CI 0.41 - 2.12, $p = 0.86$) với mọi phụ nữ và OR 0.83, 95% CI 0.34 - 2.05, $p = 0.69$ ở phụ nữ vô sinh.

Kết luận của tác giả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ có thai giữa các loại thuốc được chỉ định. Tuy nhiên, sự so sánh như thế không đánh giá trực tiếp liệu việc ức chế buồng trứng tự nó là một can thiệp hiệu quả mà chỉ thể hiện sự không khác biệt có ý nghĩa giữa các thuốc đối với tỷ lệ sinh sống (Hughes E, 2010). Như vậy rõ ràng việc điều trị nội khoa ức chế chức năng buồng trứng (bằng Danazol, progestins, GnRH đồng vận hay viên tránh thai uống) đối với những trường hợp vô sinh do lạc nội mạc tử cung không phải là một giải pháp hiệu quả và không nên chỉ định đơn thuần.

2.2. Điều trị phẫu thuật trong vô sinh do LNMTC

Phẫu thuật nội soi thường chỉ định trong trường hợp LNMTC nhằm mục đích lấy bỏ tổn thương LNMTC và phục hồi giải phẫu vùng chậu. Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Jacobson TZ (Jacobson TZ, 2010) so sánh hiệu quả phẫu thuật nội soi nhằm cải thiện khả năng sinh sản ở người có LNMTC. Những bệnh nhân có LNMTC mức độ tối thiểu và nhẹ, được đánh giá sau phẫu thuật về tỷ lệ sinh sống và thai diễn tiến sau 20 tuần. Kết quả ghi nhận nội soi phẫu thuật có ưu thế hơn so với nội soi chẩn đoán về tỷ lệ thai lâm sàng với OR = 1.66 (95% CI 1.09 - 2.51). Như vậy, những bệnh nhân LNMTC mức độ tối thiểu và nhẹ theo phân loại rAFS, nội soi phẫu thuật và gỡ dính có hiệu quả làm tăng tỷ lệ sinh sống khi so với nội soi chẩn đoán (Jacobson TZ, 2010).

Nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc trên 173 bệnh nhân đã nhận thấy tỷ lệ có thai chung sau phẫu thuật LNMTC là 48%, trong đó 47% có thai tự nhiên sau 6 tháng. Trong số 63 trường hợp thực hiện hỗ trợ sinh sản, 25 trường hợp thành công (tỷ lệ 39.7% trong vòng 10 tháng). Nghiên cứu khẳng định lợi ích của phẫu thuật LNMTC đối với khả năng sinh sản và nên chỉ định hỗ trợ sinh sản nếu không có thai tự nhiên trong vòng từ 6-12 tháng sau phẫu thuật (Bourdel et al., 2012).

Với những phụ nữ bị LNMTC tối thiểu hoặc nhẹ mong muốn có thai, hiệu quả của những phương pháp

phẫu thuật khác nhau không rõ ràng. Có bằng chứng ít ỏi rằng phụ nữ LNMTC có thai cộng dồn sau 36 tháng cao hơn khi điều trị hóa hơi laser CO2 (87%) so với điều trị đốt điện đơn cực (71%), bằng nội soi chẩn đoán (65%), hoặc nội soi chẩn đoán có kèm 3 tháng danazol 800mg/ngày sau mổ (63%) (Chang FH, 1997)

Những bệnh nhân có khối u LNMTC ở buồng trứng được chỉ định phẫu thuật vì lý do vô sinh hay do đau, việc cắt bỏ khối u làm tăng khả năng có thai tự nhiên sau phẫu thuật khi so sánh với xẻ dẫn lưu hay đốt điện thành khối u (Hart RJ, 2008). Mặc dù nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên chưa chứng minh được lợi ích của việc cắt bỏ so với đốt khối u, khuyến cáo cho đến nay vẫn nên cắt bỏ tổn thương đặc biệt là các tổn thương sâu (Hart RJ, 2008; Koninckx PR, 2012)

Những phụ nữ LNMTC ở trực tràng-âm đạo đã được phẫu thuật, tỷ lệ có thai tự nhiên cộng dồn trong 24 tháng là 44,9% không khác biệt so với nhóm không phẫu thuật (46,8%)(Vercellini P, 2006). Tuy nhiên, những trường hợp LNMTC mức độ trung bình và nặng đã được phẫu thuật nội soi cắt bỏ và gỡ dính, tỷ lệ có thai tự nhiên cộng dồn trong vòng 3 năm sau phẫu thuật được báo cáo từ 46-77% với LNMTC trung bình và từ 44-74% với LNMTC nặng (Vercellini P, 2006) (Barri PN, 2010). Tóm lại, những dữ kiện này cho thấy phẫu thuật nội soi là một giải pháp hiệu quả trong điều trị vô sinh do LNMTC mức độ trung bình và nặng.

Những phụ nữ bị vô sinh và đau vùng chậu nặng, không đáp ứng với điều trị nội tiết hay có tổn thương chít hẹp ruột, việc cắt bỏ triệt để tổn thương lạc nội mạc kèm cắt bỏ một phần ruột và nối giúp tăng tỷ lệ có thai sau mổ (35%) so với chỉ cắt đơn thuần các tổn thương lạc nội mạc (21%) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (Stepniewska A, 2010)

Điều đặc biệt cần lưu tâm là đánh giá khả năng dự trữ buồng trứng trước khi thực hiện nội soi ở những người vô sinh do có nhiều bằng chứng rằng việc phẫu thuật LNMTC góp phần giảm dự trữ buồng trứng do mất phần mô buồng trứng lành (Pellicano M, 2008) (Somigliana E, 2012) (Streuli I, 2012). Việc đánh giá hình thái và chức năng vòi tử cung và buồng trứng khi kết thúc phẫu thuật nội soi có thể góp phần tiên lượng khả năng sinh sản sau mổ cho những bệnh nhân này (Adamson GD, 2010). Nhận định những trường hợp LNMTC nào cần được phẫu thuật nên dựa vào một số yếu tố lâm sàng như vô sinh nguyên phát, thống kinh, có nốt ở tử cung-cùng/túi cùng sau (Whitehill et al., 2012).

Việc chỉ định lặp lại phẫu thuật thường không cải thiện tỷ lệ có thai, thường chỉ đạt đến một nửa so với tỷ lệ sau lần mổ đầu tiên, thay vào đó chỉ định lặp lại IVF có

thể hợp lý hơn. Việc lặp lại phẫu thuật chỉ nên cân nhắc trong trường hợp triệu chứng lâm sàng nổi bật hay khối u LNMTTC lớn và thất bại với IVF (Vercellini P, 2009).

Tóm lại, những phụ nữ bị LNMTTC tối thiểu đến nhẹ, các bằng chứng cho thấy nội soi phẫu thuật có hiệu quả hơn so với nội soi chẩn đoán trong việc cải thiện tỷ lệ sinh sống. Hiệu quả của các phương pháp phẫu thuật khác nhau chưa được nghiên cứu đầy đủ, tuy nhiên nên chỉ định hóa hơi laser CO2 tổn thương lạc nội mạc thay vì đốt điện đơn cực, để giúp tăng tỷ lệ thai tự nhiên cộng dồn. Những phụ nữ LNMTTC trung bình đến nặng, có thể cân nhắc nội soi phẫu thuật thay vì chỉ chờ đợi, nhằm giúp tăng tỷ lệ có thai tự nhiên. Những phụ nữ có u LNMTTC ở buồng trứng, khi phẫu thuật cần cắt bỏ vỏ khối u thay vì chỉ dẫn lưu và đốt điện thành u, để có thể tăng tỷ lệ có thai cộng dồn. Cần lưu ý nguy cơ giảm khả năng dự trữ buồng trứng do phẫu thuật và cân nhắc lợi ích của lặp lại phẫu thuật trong từng trường hợp cụ thể.

2.3. Điều trị nội khoa hỗ trợ sau phẫu thuật trong vô sinh do LNMTTC

Báo cáo của Chatterjee và cộng sự năm 2012 về hiệu quả của sử dụng danazol trước phẫu thuật nội soi trên 1216 bệnh nhân vô sinh LNMTTC trong vòng 5 năm nhận thấy việc hỗ trợ này là một biện pháp hiệu quả giúp cải thiện tỷ lệ có thai (Chatterjee et al., 2012).

Vai trò của điều trị nội khoa hỗ trợ trước và sau phẫu thuật đối với u, triệu chứng đau hay vô sinh do LNMTTC đã được đánh giá trong bài tổng quan Cochrane của Furness và cộng sự (Furness S, 2011). Phân tích tổng hợp từ 16 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên sử dụng nội tiết trước hoặc sau phẫu thuật LNMTTC, trong đó 2 nghiên cứu dùng trước phẫu thuật không thấy có lợi so với nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần. Nghiên cứu dùng nội tiết sau phẫu thuật cũng không thấy có sự khác biệt về triệu chứng đau, tỷ lệ tái phát hay tỷ lệ có thai so với nhóm phẫu thuật đơn thuần (RR 0.84, 95% CI 0.59 - 1.18). Như vậy, dù còn nhiều hạn chế về mặt dữ liệu y văn, cho đến nay vẫn không có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng nội khoa hỗ trợ sau mổ ở bệnh nhân vô sinh do LNMTTC mà thậm chí còn có các tác dụng không mong muốn đáng kể và làm trì hoãn cơ hội có thai tự nhiên sau mổ. Kết quả này không khác với hiệu quả của việc điều trị nội khoa đơn thuần ở những trường hợp vô sinh do LNMTTC (Furness S, 2011)

2.4. Các phương pháp điều trị khác trong vô sinh do LNMTTC

Johnson NP và cộng sự ở New Zealand (Johnson NP, 2004) đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng dùng dung dịch cản quang lipiodol tan trong dầu bơm vào buồng tử cung – vòi tử cung cho

những phụ nữ vô sinh không rõ nguyên nhân (96) và có LNMTTC (62) với điều kiện hai vòi tử cung thông tốt. Tỷ lệ thai lâm sàng và sinh sống được theo dõi trong 6 tháng tiếp theo và so sánh với nhóm không can thiệp. Kết quả ghi nhận bơm Lipiodol giúp tăng tỷ lệ có thai đáng kể (48.0 so với 10.8%, (RR) 4.44, 95% (CI) 1.61-12.21) và tỷ lệ sinh sống (40.0 so với 10.8%, RR 3.70, 95% CI 1.30-10.50) ở nhóm có LNMTTC khi so với nhóm không can thiệp mặc dù ở nhóm vô sinh không rõ nguyên nhân thì không thấy khác biệt. Nghiên cứu đi đến kết luận việc bơm lipiodol là điều trị hiệu quả cho những trường hợp vô sinh do LNMTTC có vòi tử cung và buồng trứng bình thường (Johnson NP, 2004). Tuy nhiên, sử dụng lipiodol bơm tử cung hỗ trợ trước khi IVF không thấy hiệu quả rõ ràng (Reilly SJ, 2011).

Tổng quan Cochrane 2012 của Lu D và cộng sự đánh giá vai trò của Pentoxifylline – là một methylxanthine hoạt động ức chế phosphodiesterase giúp chống viêm - trong điều trị LNMTTC. Qua phân tích 4 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng không thấy hiệu quả của pentoxifylline trong giảm đau; không thấy tăng tỷ lệ có thai (OR 1.54, 95% CI 0.89 to 26) so với nhóm giả dược, không thấy hiệu quả cải thiện tỷ lệ sinh sống (Lu D, 2012).

Vai trò của các loại thảo mộc Trung Quốc đối với LNMTTC và vô sinh cũng được phân tích tổng hợp trong nghiên cứu của Flower A và cộng sự. Bài tổng quan đánh giá hiệu quả giảm đau, khả năng sinh sản và ngăn ngừa tái phát LNMTTC khi sử dụng thảo mộc qua 2 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng trên 158 bệnh nhân không nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ có thai khi dùng thảo mộc so với gestrinone (69.6% so với 59.1%; RR1.18, 95% CI 0.87 - 1.59) mặc dù ít tác dụng phụ hơn (Flower A, 2012).

Nghiên cứu khác của Guo SW và cộng sự đánh giá hiệu quả mifepristone (RU-486) ở bệnh nhân LNMTTC qua phân tích 104 bài báo về thử nghiệm lâm sàng ở Trung Quốc trong vòng 11 năm không thể khẳng định lợi ích của việc điều trị mifepristone đối với trường hợp LNMTTC (Guo SW, 2011). Các nghiên cứu khác cũng không thấy bằng chứng về hiệu quả đối với chức năng sinh sản khi điều trị LNMTTC bằng Vitamin C hay E (Mier-Cabrera J, 2008), bằng valproic acid (Liu X, 2008) hay bằng rosiglitazone (Moravek MB, 2009).

Như vậy, các phương pháp điều trị khác trong vô sinh do LNMTTC chưa thấy hiệu quả rõ ràng. Nhiều nghiên cứu cho đến nay chất lượng thấp, cần có các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để khảo sát chính xác hơn. Tuy nhiên, những bệnh nhân LNMTTC có thể bổ sung các phương pháp này kèm theo điều trị nội khoa

hay phẫu thuật để cải thiện chất lượng cuộc sống bởi vì các phương pháp này không gây tác hại gì thêm.

III. Sinh sản hỗ trợ

3.1. Điều trị sinh sản hỗ trợ nhờ y học (MAR) cho những phụ nữ vô sinh do LNMTCT

Theo định nghĩa của Tổ chức giám sát quốc tế về kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (WHO ICMART), sinh sản hỗ trợ nhờ y học (Medically Assisted Reproduction – MAR) là sự sinh sản nhờ kích thích buồng trứng, kích thích phóng noãn, kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) và bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI), vào cổ tử cung, vào âm đạo với tinh trùng người chồng hay người cho. Như vậy MAR bao gồm cả IUI và ART (Zegers-Hochschild F, 2009).

3.1.1. Kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI) cho bệnh nhân LNMTCT

Tummon và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu ngẫu nhiên về hiệu quả kích thích phóng noãn và IUI so với nhóm không điều trị gì trên 311 chu kỳ ở 103 trường hợp vô sinh có lạc nội mạc tử cung mức độ tối thiểu hoặc nhẹ. Tỷ lệ sinh sống ở nhóm có điều trị là 11% so với chỉ 2% ở nhóm không điều trị gì (95% CI 1,18 – 17,4) (Tummon I, 1997). Trong một nghiên cứu dọc ngẫu nhiên khác, Nulsen so sánh gonadotrophin kèm IUI với IUI đơn thuần ở 57 bệnh nhân có LNMTCT mức độ tối thiểu và nhẹ đã ghi nhận tỷ lệ có thai tăng 5,1 lần trong nhóm có kích thích buồng trứng (95%CI 1,1-22,5) (Nulsen JC, 1993). Các kết quả này khẳng định kích thích phóng noãn và IUI là một chọn lựa hiệu quả cho vô sinh do lạc nội mạc tử cung tối thiểu đến nhẹ khi vòi tử cung vẫn bình thường. Bài tổng quan hệ thống của Costello MF năm 2004 từ 6 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên khẳng định một lần nữa về vai trò của IUI kèm kích thích phóng noãn so với chu kỳ IUI đơn thuần (không kích thích), sử dụng gonadotrophin hiệu quả hơn so với Clomiphene và chỉ IUI đơn thuần không có hiệu quả rõ ràng trong trường hợp LNMTCT (CostelloM.F, 2004).

Năm 2011, Subit và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu về hiệu quả của bơm IUI đôi (bơm hai lần) ở những bệnh nhân vô sinh do LNMTCT. Tổng cộng có 696 chu kỳ IUI đơn và 274 chu kỳ IUI đôi, tỷ lệ thành công chung là 11,5%, tỷ lệ thành công cải thiện đáng kể ở những trường hợp có kháng thể kháng nội mạc tử cung không có LNMTCT (AEA+) (OR: 5.1, CI: 1.1–22.7, $p = 0.032$) và có kháng thể kháng nội mạc tử cung có kèm LNMTCT (OR: 4.1, CI: 1.2–14.0, $p = 0.025$).

Nghiên cứu đi đến kết luận là phương pháp IUI đôi có hiệu quả đáng kể cho những trường hợp có kháng thể kháng nội mạc tử cung (Subit M, 2011)

Liệu những trường hợp LNMTCT tối thiểu hoặc nhẹ

có nên được xử trí như những cặp vợ chồng vô sinh không rõ nguyên nhân hay không? Trong một nghiên cứu thuần tập, Omland và cộng sự đã so sánh chu kỳ Clomiphene citrate+hMG/FSH với hMG/FSH kèm IUI ở 119 cặp vợ chồng vô sinh không rõ nguyên nhân và 49 trường hợp có LNMTCT tối thiểu hoặc nhẹ. Tỷ lệ có thai lần lượt là 33,6% và 16,3% ($p < 0,05$) (Omland AK, 1998). Tuy nhiên trong một nghiên cứu đối chứng khác, 107 phụ nữ được điều trị trong 259 chu kỳ có kích thích buồng trứng và IUI gồm bệnh nhân LNMTCT ($n = 58$, 137 chu kỳ) và vô sinh không rõ nguyên nhân ($n = 49$, 122 chu kỳ). Tất cả các trường hợp LNMTCT thuộc mức độ tối thiểu hoặc nhẹ đã được phẫu thuật nội soi trong vòng 7 tháng trước đó. Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ có thai lâm sàng tương đương giữa nhóm có LNMTCT mức độ tối thiểu/nhẹ (21% hoặc 18.9%) và phụ nữ vô sinh không rõ nguyên nhân (Werbrouck et al., 2006)

Nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở Hàn Quốc của Kim và cộng sự (1996) khi sử dụng phác đồ dài và siêu dài với đồng vận GnRH và kích thích buồng trứng kèm IUI ở 80 trường hợp LNMTCT mọi mức độ không nhận thấy có sự khác biệt tỷ lệ thai lâm sàng giữa các phác đồ đối với LNMTCT mức độ tối thiểu và nhẹ. Trường hợp LNMTCT độ III/IV, tỷ lệ thai lâm sàng có cao hơn đáng kể ở nhóm dùng phác đồ siêu dài (50%) so với nhóm dùng phác đồ dài (19%) (Kim CH, 1996)

Tóm lại, bệnh nhân vô sinh do LNMTCT độ I/II, có thể được chỉ định kích thích buồng trứng kèm IUI để tăng tỷ lệ thai sinh sống hơn là chờ đợi hay chỉ điều trị IUI đơn thuần. Thời gian kích thích buồng trứng kèm IUI nên tiến hành trong vòng 6 tháng sau phẫu thuật để đạt được tỷ lệ có thai tương đương với vô sinh không rõ nguyên nhân.

3.1.2. Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ở những phụ nữ vô sinh do LNMTCT

Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) bao gồm những kỹ thuật thao tác với giao tử (tinh trùng và noãn), và phôi để giúp thụ thai. ART cụ thể gồm thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), chuyển phôi, chuyển giao tử/hợp tử vào vòi tử cung, trữ lạnh phôi, trữ lạnh trứng, cho nhận phôi, mang thai hộ. ART không bao gồm bơm tinh trùng vào trong buồng tử cung (IUI).

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu năm 2012 về hiệu quả IVF ở bệnh nhân LNMTCT ở 177 trường hợp ghi nhận số trứng thu được, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng (7.6 +/- 5.1, 63.6%, 27.7%, và 45.2%) thấp hơn đáng kể so với nhóm không bị LNMTCT ($n = 4267$; tỷ lệ lần lượt là 11.8 +/- 7.3, 68.4%, 36.2%, và 55.2%) (Lin et al., 2012)

Nghiên cứu tổng hợp của Barnhart K và cộng sự năm 2002 đánh giá kết quả IVF ở bệnh nhân LNMTCT từ

22 nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ có thai sau IVF thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân LNMTC (OR 0.56; 95% CI 0.44-0.70) so với vô sinh do nguyên nhân vòi tử cung. Phân tích đa biến nhận thấy những bệnh nhân LNMTC giảm tỷ lệ thụ tinh và làm tổ, giảm đáng kể số lượng nang noãn thu được. Đặc biệt mức độ LNMTC nặng làm giảm đáng kể tỷ lệ có thai so với mức độ nhẹ (OR 0.60; 95% CI, 0.42-0.87) (Barnhart K, 2002). Tuy nhiên trong trường hợp có ảnh hưởng đến chức năng của vòi tử cung hoặc có phối hợp vô sinh yếu tố nam, IVF vẫn là chỉ định nên được ưu tiên lựa chọn (Soliman S, 1993)

Một nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên ở 246 phụ nữ bị LNMTC tối thiểu hoặc nhẹ ghi nhận tỷ lệ làm tổ lần lượt là 15.9% so với 22.6% tỷ lệ thai lâm sàng là 27.5% so với 39% khi dùng phác đồ dùng GnRHagonist và GnRH antagonist trong chu kỳ IVF. Kết luận nghiên cứu này là không có sự khác biệt giữa hai phác đồ kích thích buồng trứng (Pabuccu R, 2007)

Bài nghiên cứu tổng quan Cochrane năm 2010 của Benschop và cộng sự về LNMTC và kỹ thuật hỗ trợ sinh sản so sánh kết quả các nghiên cứu giữa hai phác đồ sử dụng GnRHagonist và GnRH antagonist. Kết quả không thấy sự khác biệt tỷ lệ thai lâm sàng trong các chu kỳ IVF của bệnh nhân LNMTC mặc dù số trứng thu được từ phác đồ GnRH agonists có nhiều hơn (Benschop L, 2010)

Đánh giá tác động của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản với nguy cơ tái phát LNMTC ở bệnh nhân vô sinh, Benaglia L và cộng sự (2011) đã nghiên cứu tiến cứu những bệnh nhân sau IVF từ 3-6 tháng về những triệu chứng của LNMTC. Trên 64 trường hợp nghiên cứu theo thang điểm Biberoglu-Behrman và Verbal Rate về thống kinh, đau vùng chậu mãn tính và giao hợp đau, không thấy có biến đổi nặng hơn so với trước khi IVF, không thấy tăng kích thước khối u LNMTC ở buồng trứng hay tăng các nốt LNMTC ở phúc mạc. Triệu chứng cải thiện hơn ghi nhận ở 22% và xấu hơn ghi nhận ở 11% trường hợp (Benaglia L, 2011). Kết quả tương tự cũng được khẳng định qua một số nghiên cứu khác (D'Hooghe TM, 2006) (Coccia ME, 2010). Trong một nghiên cứu ở 214 bệnh nhân LNMTC được thực hiện chọc trứng làm IVF/ICSI có dùng kháng sinh dự phòng, không có trường hợp nào bị abscess vùng chậu (0.0; 95%CI, 0.0-1.7%) (Benaglia L, 2008). Như vậy có thể nói y học chứng cứ không thấy tăng nguy cơ tái phát LNMTC hay biến chứng sau hỗ trợ sinh sản.

Tóm lại, nên chỉ định kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) cho những trường hợp vô sinh do LNMTC, đặc biệt là khi có ảnh hưởng đến vòi tử cung hay có kèm theo yếu tố nam hay thất bại với các phương pháp điều trị

khác mặc dù tỷ lệ có thai sau IVF/ICSI ở những bệnh nhân LNMTC độ III/IV giảm đi so với những trường hợp vô sinh do vòi tử cung. Phác đồ GnRH đồng vận hay đối vận không có khác biệt ở bệnh nhân LNMTC tối thiểu/nhẹ hay có u lạc nội mạc buồng trứng. Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của LNMTC xâm lấn sâu với kết quả IVF/ICSI. Không có bằng chứng tăng tỷ lệ tái phát LNMTC sau khi kích thích buồng trứng làm IVF/ICSI. Dùng kháng sinh dự phòng vào thời điểm chọc hút trứng ở bệnh nhân LNMTC là cần thiết.

3.2. Điều trị nội khoa hỗ trợ trong trường hợp dùng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ở bệnh nhân vô sinh do LNMTC

Một số nghiên cứu ghi nhận việc điều trị nội khoa LNMTC trước khi tiến hành sinh sản hỗ trợ có thể cải thiện chất lượng noãn hay khả năng chấp nhận của nội mạc. Phân tích tổng hợp trên thư viện Cochrane của tác giả Sallam HN và cộng sự về ảnh hưởng của việc ức chế tuyến yên nhiều tháng bằng GnRH đồng vận trước khi thực hiện IVF/ICSI cho những bệnh nhân LNMTC so với nhóm vô sinh do vòi tử cung. Kết quả từ 3 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 165 bệnh nhân ghi nhận tỷ lệ sinh sống cao hơn đáng kể khi dùng GnRH agonist (OR 9.19, 95% CI 1.08 - 78.22). Tỷ lệ thai lâm sàng trên mỗi phụ nữ tăng gấp 4 lần (OR 4.28, 95%CI 2.00 - 9.15). Tuy nhiên ông cũng nhận xét rằng các nghiên cứu này chất lượng còn yếu và cần đánh giá các tác dụng không mong muốn, tỷ lệ sảy thai, đa thai hay thai lạc chỗ... sau dùng thuốc và hỗ trợ sinh sản (Sallam HN, 2006)

Như vậy, cho đến nay, nghiên cứu về điều trị nội tiết trước khi hỗ trợ sinh sản với số nghiên cứu, số trường hợp và chất lượng nghiên cứu khá thấp. Tuy nhiên kết quả các nghiên cứu này đều ghi nhận tác dụng có lợi của GnRH đồng vận. Trong thực hành có thể chỉ định GnRHagonist từ 3-6 tháng trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản cho những phụ nữ vô sinh bị LNMTC để cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng.

3.3. Điều trị phẫu thuật trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản

Do nhận thấy lợi ích của phẫu thuật đối với phụ nữ vô sinh do LNMTC trong việc làm tăng tỷ lệ có thai tự nhiên, vấn đề đặt ra là liệu phẫu thuật có cải thiện tỷ lệ thành công trong hỗ trợ sinh sản không.

Nghiên cứu của Barri và cộng sự thực hiện ở bệnh nhân vô sinh do LNMTC. Trong số 483 trường hợp được phẫu thuật, có 54,2% trường hợp có thai tự nhiên. Những trường hợp còn lại được chỉ định thực hiện IVF qua 184 chu kỳ và tỷ lệ thai lâm sàng là 30.4%. Như vậy, phối hợp phẫu thuật và IVF giúp đạt được tỷ lệ có thai tổng là 65.8%. Tỷ lệ này đặc biệt cao

hơn đáng kể so với phẫu thuật đơn thuần hay chỉ chờ đợi ($p < 0.0001$) (Barri et al., 2010).

Trong trường hợp LNMTTC ở phúc mạc, một nghiên cứu thuần tập hồi cứu ở 399 phụ nữ bị LNMTTC từ tối thiểu đến nhẹ được phẫu thuật cắt bỏ với nhóm chứng là 262 phụ nữ chỉ được nội soi chẩn đoán ghi nhận nhóm được phẫu thuật trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản có tỷ lệ thai làm tổ (30.9% so với 23.9%, $p=0.02$), tỷ lệ thai tiến triển (40.1% so với 29.4%, $p=0.004$) và sinh sống (27.7% so với 20.6%, $p=0.04$) cao hơn đáng kể. Nghiên cứu còn ghi nhận thời gian có thai ngắn hơn và tỷ lệ thai cộng dồn cao hơn sau phẫu thuật cắt bỏ LNMTTC trước khi hỗ trợ sinh sản (Opøien HK, 2011). Vì thế, những trường hợp vô sinh do LNMTTC độ I/II, thầy thuốc có thể cân nhắc việc cắt bỏ toàn bộ nốt LNMTTC trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản để tăng tỷ lệ sinh sống.

Đối với khối u LNMTTC ở buồng trứng, nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên của Pabuccu và cộng sự về hiệu quả của phẫu thuật khối u LNMTTC ở buồng trứng trước khi IVF ($n = 81$) so với nhóm không phẫu thuật ($n = 67$) nhận thấy tỷ lệ làm tổ lần lượt là 12.5% so với 14.8% và tỷ lệ thai lâm sàng là 20.5% so với 24.2%. Kết luận nghiên cứu không thấy hiệu quả của việc phẫu thuật u lạc nội mạc trước khi thực hiện IVF (Pabuccu R, 2007). Nghiên cứu tổng quan Cochrane từ 4 nghiên cứu ngẫu nhiên trên 312 phụ nữ được nội soi bóc hoặc hút u LNMTTC trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản không cho thấy có lợi ích hơn trong cải thiện tỷ lệ thai lâm sàng so với xử trí chờ đợi (Benschop L, 2010)

Về phương pháp phẫu thuật, tổng quan hệ thống khẳng định việc cắt bỏ ưu điểm hơn dẫn lưu khi so sánh tỷ lệ tái LNMTTC và triệu chứng phát đau cũng như tỷ lệ có thai tự nhiên (Hart RJ, 2008). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu thuần tập nhỏ hơn của Donnez và CS có kết quả trái ngược rằng việc hóa hơi thành nang LNMTTC không làm ảnh hưởng đến kết quả IVF (Donnez et al., 2002).

Tóm lại, phẫu thuật nội soi bóc u LNMTTC buồng trứng từ 3-6cm trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản có thể không hữu ích trong việc cải thiện tỷ lệ thành công. Chỉ định phẫu thuật cần cân nhắc đến nguy cơ ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng. Cần có các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng khác để tìm ra câu trả lời liệu có cần thiết bóc các u LNMTTC ở buồng trứng có kích thước nhỏ trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản hay không.

Với những phụ nữ LNMTTC ở buồng trứng, việc chỉ định phẫu thuật trước khi hỗ trợ sinh sản có thể giúp khẳng định chẩn đoán mô học, giảm nguy cơ nhiễm trùng khi chọc hút trứng, cải thiện phát triển nang

noãn hay cải thiện triệu chứng đau do LNMTTC nhưng không cải thiện tỷ lệ có thai. Thầy thuốc cần tư vấn cho bệnh nhân nguy cơ giảm dự trữ buồng trứng sau phẫu thuật hay thậm chí mất buồng trứng. Quyết định phẫu thuật cần cân nhắc hết sức cẩn thận đặc biệt khi người phụ nữ đã được phẫu thuật trên buồng trứng trước đó.

Với những trường hợp LNMTTC sâu, chỉ định phẫu thuật thường là do triệu chứng đau hơn là do vô sinh. Nghiên cứu thuần tập của Bianchi và cộng sự trên 179 trường hợp về vai trò của phẫu thuật LNMTTC xâm lấn sâu cho thấy nhóm được phẫu thuật trước khi hỗ trợ sinh sản có đáp ứng buồng trứng tốt hơn (tổng liều FSH, số trứng thu được) tỷ lệ có thai cao hơn (41% so với 24%, $p = 0,004$) so với nhóm không phẫu thuật. Tuy nhiên, số trường hợp sinh sống không khác biệt giữa hai nhóm (Bianchi PH, 2009).

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu của Papaleo và cộng sự nghiên cứu về ảnh hưởng của LNMTTC sâu với khả năng đáp ứng buồng trứng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Tổng số 51 trường hợp LNMTTC độ III-IV chia thành hai nhóm qua phẫu thuật là LNMTTC tại buồng trứng ($n=27$) và có xâm lấn sâu ($n=24$). Kết quả ghi nhận đáp ứng buồng trứng của nhóm xâm lấn sâu kém hơn đáng kể so với nhóm chỉ bị LNMTTC ở buồng trứng. Hiệu quả phẫu thuật không cải thiện đáng kể năng đáp ứng buồng trứng trong IVF (Papaleo E, 2011).

Tóm lại, y văn hiện nay không có bằng chứng ủng hộ việc phẫu thuật cắt các nốt LNMTTC sâu trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản ở những người vô sinh do LNMTTC, tuy nhiên có thể chỉ định phẫu thuật để cải thiện triệu chứng đau.

IV. Kết luận

Lạc nội mạc tử cung (LNMTTC) là một bệnh lý phụ khoa mãn tính khá phổ biến ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Mặc dù có đến 50% phụ nữ LNMTTC bị vô sinh, thái độ xử trí các trường hợp này vẫn chưa có sự thống nhất hoàn toàn. Y học chứng cứ cho đến nay nhận thấy việc điều trị nội khoa ức chế chức năng buồng trứng (bằng Danazol, progestins, GnRH đồng vận hay viên tránh thai uống) đối với những trường hợp vô sinh do lạc nội mạc tử cung không phải là một giải pháp hiệu quả và không nên chỉ định đơn thuần hay phối hợp trước/sau mổ. Những phụ nữ bị LNMTTC tối thiểu đến nhẹ, nội soi phẫu thuật có hiệu quả hơn so với nội soi chẩn đoán trong việc cải thiện tỷ lệ sinh sống. Các phương pháp điều trị khác trong vô sinh do LNMTTC chưa thấy hiệu quả rõ ràng. Đối với sinh sản hỗ trợ, bệnh nhân vô sinh do LNMTTC độ I/II, có thể được chỉ định kích thích buồng trứng kèm IUI trong vòng

6 tháng sau phẫu thuật để tăng tỷ lệ thai sinh sống. Nên chỉ định kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) cho những trường hợp vô sinh do LNMTC, đặc biệt là khi có ảnh hưởng đến vòi tử cung hay có kèm theo yếu tố nam hay thất bại với các phương pháp điều trị khác. Phẫu thuật nội soi bóc u LNMTC bằng trứng từ 3-6cm trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản có thể không hữu ích

trong việc cải thiện tỷ lệ thành công. Với những trường hợp LNMTC sâu, không có bằng chứng ủng hộ việc phẫu thuật cắt các nốt LNMTC sâu trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản ở những người vô sinh do LNMTC. Vẫn còn nhiều vấn đề liên quan đến hiệu quả điều trị khả năng sinh sản ở phụ nữ có LNMTC cần được nghiên cứu với các thiết kế chất lượng cao hơn để khẳng định.

Tài liệu tham khảo

- Adamson GD, K. S., Hummelshoj L. (2010). "Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation." *J Endometriosis* 2: 3-6.
- Adamson GD, P. D. (2010). "Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system." *Fertil Steril* 94: 1609-1615.
- Barnhart K, D-S. R., Coutifaris C. (2002). "Effect of endometriosis on in vitro fertilization." *Fertil Steril* 77: 1148-1155.
- Barri PN, C. B., Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodríguez I. (2010). "Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach." *Reprod Biomed Online* 21: 179-185.
- Barri, P.N., B. Coroleu, et al. (2010). "Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach." *Reprod Biomed Online* 21(2): 179-185.
- Benaglia L, S. E., Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. (2008). "Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication?" *Fertil Steril*. 89(5): 1263-1266. doi: 1210.1016/j.fertnstert.2007.1205.1038. Epub 2008 Mar 12 12.
- Benaglia L, S. E., Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. (2011). "IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study." *Hum Reprod*. 26(9): 2368-2372. doi: 2310.1093/humrep/der2208. Epub 2011 Jun 23 29.
- Benschop L, F. C., Van der Poel N, Heineman MJ. (2010). "Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology." *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008571.
- Bianchi PH, P. R., Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. (2009). "Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates." *J Minim Invasive Gynecol*. 16(2): 174-180. doi: 110.1016/j.jmig.2008.1012.1009.
- Bourdel, N., L. Dejou-Bouillet, et al. (2012). "[Endometriosis and postoperative infertility. A prospective study (Auvergne cohort of endometriosis)]." *Gynecol Obstet Fertil* 40(6): 337-343.
- Chang FH, C. H., Soong YK, Chang MY, Lee CL, Lai YM. (1997). "Efficacy of isotopic $^{13}\text{CO}_2$ laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 4(2): 219-223.
- Chatterjee, S., S. Dey, et al. (2012). "Pregnancy outcome in pre-operative danazol treatment followed by laparoscopic correction in infertility associated with endometriosis." *J Indian Med Assoc* 110(10): 694-699.
- Coccia ME, R. F., Gianfranco S. (2010). "Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate?" *J Womens Health (Larchmt)* 19(11): 2063-2069. doi: 2010.1089/jwh.2009.1914. Epub 2010 Sep 2011.
- Collins JA, B. E., Wilan AR. (1995). "The prognosis for live birth among untreated infertile couples." *Fertil Steril*. 64(1): 22-28.
- Costello M.F. (2004). "Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44: 93-102.
- D'Hooghe TM, D. B., Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. (2006). "Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation?" *Fertil Steril*. 86(2): 283-290. Epub 2006 Jun 2006.
- Donnez, J., J. Squifflet, et al. (2002). "The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility and pelvic pain." *Gynecol Obstet Invest* 54 Suppl 1: 2-7; discussion 7-10.
- Flower A, L. J., Lewith G, Little P, Li Q. (2012). "Chinese herbal medicine for endometriosis." *Cochrane Database Syst Rev* 2012(5:CD006568).
- Furness S, Y. C., Farquhar C, Cheong YC. (2011). "Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Updated 2011(Issue 3): Art. No.: CD003678. DOI: 003610.001002/14651858. CD14003678.pub14651852.
- Giudice LC, K. L. (2004). "Endometriosis." *Lancet*. 364(9447): 789-799.
- Grummer, R. (2013). "Translational animal models to study endometriosis-associated infertility." *Semin Reprod Med* 31(2): 125-132.
- Guo SW, L. M., Shen F, Liu X. (2011). "Use of mifepristone to treat endometriosis: a review of clinical trials and trial-like studies conducted in China." *Womens Health (7:51-70.)*.
- Hart RJ, H. M., Maouris P, Bucket W. (2008). "Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(Issue 2.): Art. No.: CD004992. DOI: 004910.001002/14651858. CD14004992. pub14651853.
- Hughes E, B. J., Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P (2010). "Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3): Art. No.: CD000155. DOI: 000110.001002/14651858. CD14000155.pub14651852.
- Hughes EG, F. D., Cllins JA. (1993). "A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility." *Fertil Steril*. 59: 963-970.
- Jacobson TZ, D. J., Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. (2010). "Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. (Issue 1): Art. No.: CD001398. DOI: 001310.001002/14651858. CD14001398.pub14651852.
- Johnson NP, F. C., Hadden WE, Suckling J, Yu Y, Sadler L. (2004). "The FLUSH trial-flushing with lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial." *Hum Reprod*(19): 2043-2051.
- Kennedy S, B. A., Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G,

Saridogan E, et al. (2005). "ESHRE guideline on the diagnosis and management of endometriosis." *Hum Reprod.* 20(10): 2698-2704.

29. Kim CH, C. Y., Mok JE. (1996). "Simplified ultralong protocol of gonadotrophin-releasing hormone agonist for ovulation induction with intrauterine insemination in patients with endometriosis." *Hum Reprod.* 11(2): 398-402.

30. Koninckx PR, U. A., Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. (2012). "Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment." *Fertil Steril* 98: 564-571.

31. Lin, X. N., M. L. Wei, et al. (2012). "Outcome of in vitro fertilization in endometriosis-associated infertility: a 5-year database cohort study." *Chin Med J (Engl)* 125(15): 2688-2693.

32. Liu X, G. S. (2008). "A pilot study on the off-label use of valproic acid to treat adenomyosis." *Fertil Steril* (89): 246-250.

33. Lu D, S. H., Li Y, Clarke J, Shi G. (2012). "Pentoxifylline for endometriosis." *Cochrane Database Syst Rev* 2012(1):CD007677.).

34. Mateo Sanz, H. A., E. Mateo Sanz, et al. (2012). "[Treatment of patients with endometriosis and infertility]." *Ginecol Obstet Mex* 80(11): 705-711.

35. Mier-Cabrera J, G.-G. M., De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. (2008). "Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis." *Int J Gynaecol Obstet* (100):252-256.).

36. Moravek MB, W. E., Lebovic DI. (2009). "Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series." *Gynecol Obstet Invest* 68: 167-170.

37. Nulsen JC, W. S., Dumez S, Metzger DA. (1993). "A randomized and longitudinal-study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility." *Obstet Gynecol* 82: 780-786.

38. Omland AK, T. T., Dale PO, Abyholm T. (1998). "Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis." *Hum Reprod.* 13(9): 2602-2605.

39. Opaïen HK, F. P., Byholm T, Tanbo T. (2011). "Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment." *Reprod Biomed Online.* 23(3): 389-395. doi: 310.1016/j.rbmo.2011.1006.1002. Epub 2011 Jun 1015.

40. Ozkan S, M. W., Arici A. (2008). "Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments." *Annals of New York Academy of Science*(1127): 92-100.

41. Pabuccu R, O. G., Kaya C. (2007). "GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles." *Fertil Steril.* 88(4): :832-839.

42. Papaleo E, O. J., Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, Candiani M. (2011). "Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization." *Acta Obstet Gynecol Scand.* 90(8): 878-884. doi: 810.1111/j.1600-0412.2011.01161.x. Epub 0211 Jun 01114.

43. Pellicano M, B. S., Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Cirillo D, Nappi C. (2008). "Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture." *Fertil Steril*(89): 796-799.

44. Reilly SJ, S. A., Prentice LR, Johnson NP. (2011). "The IVF-LUBE trial: lipiodol uterine bathing effect for enhancing

the results of in vitro fertilisation, a pilot randomised trial." 11th World Congress on Endometriosis.

45. Sallam HN, G.-V. J., Dias S, Arici A, Abou-Setta AM. (2006). "Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 1.): Art. No.: CD004635. DOI:004610.001002/14651858.CD14004635.pub14651852.

46. Soliman S, D. S., Collins J, Jarrell J. (1993). "A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility." *Fertil Steril* 59: 1239-1244.

47. Somigliana E, B. N., Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. (2012). "Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications." *Fertil Steril*(98): 1531-1538.

48. Stepniewska A, P. P., Guerriero M, Scioscia M, Ruffo G, Minelli L. (2010). "Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow-up in patients who underwent laparoscopic surgery." *Fertil Steril.* 93(7): :2444-2446. doi: 2410.1016/j.fertnstert.2009.2408.2029.

49. Streuli I, d. Z. D., Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C. (2012). "In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery." *Hum Reprod*(27): 3294-3303.

50. Subit M, G. P., Broce M, Seybold D, Randall D. (2011). "Endometriosis associated infertility: double intrauterine insemination improves fecundity in patients positive for antiendometrial antibodies." *Am J Reprod Immunol* 66: 100-107.

51. Tummon I, A. L., Martin J, Tulandi T. (1997). "Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis." *Fertil Steril* 68: 8-12.

52. Vercellini P, P. G., De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. (2006). "Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile?" *Am J Obstet Gynecol.* 2006 195:(5): 1303-1310. Epub 2006 May 1316.

53. Vercellini P, S. E., Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. (2009). "The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review." *Acta Obstet Gynecol Scand* (88): 1074-1082.

54. Werbrouck, E., C. Spiessens, et al. (2006). "No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination." *Fertil Steril* 86(3): 566-571.

55. Whitehill, K., P. J. Yong, et al. (2012). "Clinical predictors of endometriosis in the infertility population: is there a better way to determine who needs a laparoscopy?" *J Obstet Gynaecol Can* 34(6): 552-557.

56. Yang, D. Z. (2013). "[Controversies in the management of endometriosis and infertility]." *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 48(1): 3-5.

57. Zegers-Hochschild F, A. G., de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S (2009). "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009." *Fertil Steril.* 92(5): 1520-1524. doi: 1510.1016/j.fertnstert.2009.1509.1009.