

Strokovni prispevek/Professional article

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ENDOMETRIOZE PRI NEPLODNIH BOLNICAH

SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS IN INFERTILE PATIENTS

Andrej Vogler, Martina Ribič-Pucelj, Tomaž Tomaževič

Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 117-20

Ključne besede: endometrioza; neplodnost; kirurško zdravljenje; uspešnost

Izvleček – Izhodišča. Endometrioza je verjetno najpogostejši vzrok neplodnosti oziroma zmanjšane plodnosti pri ženskah. Pri približno 30–40% bolnic, ki imajo težave z zanositvijo, odkrijemo endometriozo. Obsežna endometrioza povzroča neplodnost predvsem zaradi anatomskih sprememb v mali medenici. Mehanizem neplodnosti pri blagih in zmernih oblikah endometrioze pa še vedno ni znan. Cilji zdravljenja endometrioze so odprava ali ublažitev simptomov, ki jih bolezen povzroča, preprečevanje napredovanja bolezni in izboljšanje plodnosti. Zdravljenje endometrioze I. in II. stopnje po klasifikaciji R-AFS je lahko ekspektativno, medikamentno ali kirurško. Pri hujših oblikah bolezni (III. in IV. stopnja) je izbirna metoda zdravljenja kirurška. Kombinirano kirurško in medikamentno zdravljenje je na mestu le v primerih, ko endometrioze ni bilo mogoče v celoti odstraniti ali pa gre za ponovitev predvsem bolečinskih simptomov. Danes je zlati standard operativnega zdravljenja laparoskopski pristop, ki je obnem diagnostični in terapevtski postopek. Namen dela je bil ugotoviti uspešnost operativnega zdravljenja različnih stopenj endometrioze pri neplodnih bolnicah.

Bolnice in metode. V prospektivno zasnovano raziskavo smo vključili 100 neplodnih bolnic z endometriozo, ki je bila edini znani vzrok neplodnosti. Preiskovanke smo razdelili v skupino A (51 bolnic s I. ali II. stopnjo endometrioze) in skupino B (49 bolnic s III. ali IV. stopnjo endometrioze). Endometrioza smo diagnosticirali in operirali laparoskopsko. Endometriotična žarišča smo odstranili z bipolarno koagulacijo ali vaporizirali s laserskim žarkom CO₂, adhezije smo ločili topo ali ostro, endometriome smo izluščili iz ovarijev. Izračunali smo stopnjo zanositve in jo primerjali med obema skupinama bolnic.

Rezultati. Povprečna starost bolnic je bila 29,25 (SD ± 4,08) leta in se med skupinama A in B ni statistično značilno razlikovala: 29,5 leta v skupini A in 29 let v skupini B. V skupini A je spontano zanosilo 31 (60,8%) od 51 bolnic do 24 mesecev po operaciji. V skupini B je spontano zanosilo 30 (61,2%) od 49 bolnic. Razlika v stopnji zanositve med skupinama ni bila statistično značilna.

Zaključki. Kirurški način zdravljenja endometrioze pri neplodnih bolnicah je učinkovit in najustreznejši, čeprav nekateri avtorji niso ugotovili večje uspešnosti kirurškega zdravljenja minimalne in blage endometrioze v primerjavi z eks-

Key words: endometriosis; infertility; surgical treatment; outcome

Abstract – Background. Endometriosis is nowadays probably the most frequent cause of infertility or subfertility and is revealed in approximately 30–40% of infertile women. The association between fertility and minimal or mild endometriosis remains unclear and controversial. Moderate and severe forms of the disease distort anatomical relations in the minor pelvis, resulting in infertility. The goals of endometriosis treatment are relief of pain symptoms, prevention of the disease progression and fertility improvement. Treatment of stages I and II endometriosis (according to the R-AFS classification) may be expectative, medical or surgical. In severely forms of the disease (stage III and IV) the method of choice is surgical treatment. Combined medical and surgical treatment is justified only in cases, in which the complete endometriotic tissue removal is not possible or recurrence of pain symptoms occur. Nowadays, laparoscopic surgical treatment is the golden standard being the diagnostic and therapeutic tool during the same procedure. The aim of this study was to evaluate the fertility rate after surgical treatment of different stages of endometriosis.

Patients and methods. In prospectively designed study 100 infertile women were included. The only known cause of infertility was endometriosis. In group A there were 51 patients with stage I and II endometriosis, whereas in group B there were 49 patients with stage III and IV of the disease. Endometriosis was diagnosed and treated laparoscopically. Endometriotic implants were removed either with bipolar coagulation or CO₂ laser vaporisation, whereas adhesions were sharp or blunt dissected, and endometriomas stripped out of ovaries. Pregnancy rates were calculated for both groups of patients, and statistically compared between the groups.

Results. Mean age of patients was 29.25 (SD ± 4.08) years and did not significantly differ between the groups of patients (29.5 years in group A and 29 years in group B). In group A 31 (60.8%) out of the 51 patients conceived spontaneously within 24 months after surgery. In group B 30 (61.2%) out of the 49 patients conceived spontaneously after surgery. The difference in pregnancy rates between the groups was not statistically significant.

Conclusions. Surgical treatment of endometriosis in infertile patients is by all means effective and most appropriate, although some have not confirmed its value in patients with mi-

pektativnim. Morda je največja pomanjkljivost našega dela, da ni bilo zasnovano kot randomizirana, kontrolirana raziskava, ker zagovarjamo naslednja stališča, če endometriozo odkrijemo, jo tudi zdravimo, nenazadnje zaradi verjetnosti napredovanja bolezni. Endometrioza v enem letu napreduje v obsežnejšo obliko pri približno dveh tretjinah bolnic. Ne moremo pa predvideti, pri katerih bolnicah bo bolezen napredovala in pri katerih ne. Zato menimo, da bi bilo neetično in nestrokovno, ko ne bi odstranili celo najdrobnejšega žarišča endometrioze, ki bi ga odkrili pri laparoskopiji.

Uvod

Endometrioza je danes verjetno najpogostejši vzrok neplodnosti oziroma zmanjšane plodnosti pri ženskah. Pri približno 30–40% bolnic, ki imajo težave z zanositvijo, odkrijemo endometriozo oziroma 30 do 50% žensk z endometriozo bo neplodnih (1–3). Na stotine člankov je bilo objavljenih o histogenezi endometrioze, pojavljajo pa se vedno nove teorije, vendar z nobeno ne moremo v celoti razložiti te zagonetne bolezni. Največkrat citirani sta Meyerjeva teorija o celomski metaplaziji in Sampsonova teorija o retrogradni menstruaciji. Vendar ti dve teoriji ne pojasnjujeta nastanka oddaljene endometrioze, retrogradna menstruacija pa je dosti pogostejša kot sama endometrioza (4, 5). V novejšem času se je uveljavila teorija o spremembah celične in humoralne imunosti kot vzroku za nastanek endometrioze (6–8). Teorijo o avtoimunskem mehanizmu nastanka bolezni podpirajo predvsem naslednja dejstva: pri bolnicah z asimptomatsko endometriozo je več spontanih splavov (9, 10), manjša je stopnja oploditve jajčnih celic v postopku zunajtelesne oploditve pri ženskah z endometriozo (11, 12), pogostejše se pojavlja med ožjimi sorodnicami (13, 14), pogosto se pojavlja z drugimi avtoimunskimi boleznimi (15, 16). Pri bolnicah z endometriozo so značilne predvsem naslednje spremembe v imunskem sistemu: 1. povečana prisotnost cirkulirajočih protiteles, 2. povečano število in aktivacija makrofagov in 3. zmanjšana reaktivnost in aktivnost limfocitov T (17). Zmerna in obsežna endometrioza povzroča neplodnost predvsem zaradi anatomskih sprememb v mali medenici. Zaradi cikličnih krvavitev ektopičnega endometrija nastane vnetna reakcija tkiva s posledično lokalno fibrozo in adhezijami, kar oteži ali onemogoči sprostitve jajčeca iz jajčnika ter vstop jajčeca v jajcevod (2, 18). Pri ženskah z minimalno in blago obliko endometrioze, kjer ne gre za anatomske spremembe, je patogeneza neplodnosti nejasna (2, 19, 20). Rezultati številnih raziskav o vplivu minimalne in blage endometrioze na plodnost so si dokaj nasprotujoči. Nekateri avtorji niso ugotovili statistično značilno zmanjšane plodnosti pri ženskah s I. in II. stadijem endometrioze (19, 21), drugi, ki so potrdili vpliv minimalne in blage endometrioze na neplodnost, pa poudarjajo pomembno vlogo povečane prostornine peritonealne tekočine, povišano koncentracijo aktiviranih makrofagov, prostaglandinov, interleukina-1, faktorja tumorske nekroze, proteaz v peritonealni tekočini in poročajo o antiendometrijskih protitelesih (2).

Cilji zdravljenja endometrioze so odprava ali ublažitev simptomov, ki jih bolezen povzroča, preprečevanje napredovanja bolezni in izboljšanje plodnosti. Kljub opaznemu napredku v medikamentnem in kirurškem zdravljenju endometrioze, optimalnega načina zdravljenja še ne poznamo. Danes je zlati standard operativnega zdravljenja laparoskopija. Zdravljenje minimalne in blage endometrioze (I. in II. stopnja po R-AFS klasifikaciji) je lahko ekspektativno, medikamentno ali kirurško. Pri hujših oblikah bolezni (III. in IV. stopnja) je izbirna

nimal or mild endometriosis comparing it with the no-treatment protocol. The limitations of this study should be considered. The main drawback is its design: the trial was not a randomised controlled one. We advocate that endometriosis once diagnosed must be surgically treated, to prevent progression of the disease at least. Endometriosis appears to progress in two-thirds of patients within a year from the diagnosis, and it is impossible to predict, in which patients it will progress. It would be unethical, and even unprofessional not to remove even the smallest endometriotic implants when the disease is confirmed by laparoscopy.

metoda zdravljenja kirurška, kombinirano kirurško in medikamentno zdravljenje je na mestu le v primerih, ko endometrioze ni bilo mogoče v celoti odstraniti ali pa gre za ponovitev predvsem bolečinskih simptomov. Verjetno najbolj razočara bolnice, da so vsi konzervativni načini zdravljenja povezani s ponovitvijo bolezni. Načrtovanje najprimernejšega načina zdravljenja za vsako posamezno bolnico zahteva dobro poznavanje tako različnih načinov zdravljenja kot jasno razumevanje ciljev zdravljenja. Tako je lahko na primer sočasno zdravljenje bolečine in neplodnosti kontraproduktivno: medikamentno zdravljenje, ki je lahko učinkovito pri pelvični bolečini, vodi v amenorejo in anovulacijo, kar učinkovito preprečuje zanositev (22).

Namen našega dela je bil ugotoviti uspešnost operativnega zdravljenja različnih stopenj endometrioze pri neplodnih bolnicah.

Bolnice in metode

V prospektivno zasnovano raziskavo smo naključno vključili 100 neplodnih bolnic z endometriozo. Stopnjo endometrioze smo ocenili po revidirani klasifikaciji American Fertility Society (rAFS) (23). Šestintrideset (36%) bolnic je imelo minimalno (I. stopnja), 15 (15%) blago (II. stopnja), 21 (21%) zmerno (3. stopnja) in 28 (28%) obsežno (IV. stopnja) obliko bolezni. Zaradi podobnih mehanizmov neplodnosti smo bolnice združili v 2 skupini: skupina 51 bolnic s I. in II. stopnjo endometrioze ter skupino 49 bolnic s III. in IV. stopnjo bolezni. Pogoji za vključitev v raziskavo so bili: neplodnost več kot 24 mesecev, ovulacijski ciklusi, starost do 38 let in normalen spermioogram partnerja. Vsem bolnicam smo napravili laparoskopijo, ki je bila indicirana zaradi neplodnosti. Ko smo endometriozo potrdili, smo poseg nadaljevali z laparoskopsko operacijo. Endometriotična žarišča smo koagulirali z bipolarno koagulacijo (od 40 do 60 W) ali vaporizirali s laserskim žarkom CO₂ izhodne moči od 15 do 25 W. Adhezije smo odstranili ostro, topo ali s pomočjo monopolarne igelne elektrode. Ovarijske endometriome smo izluščili s pomočjo dveh prijemalk. Ovarije smo rekonstruirali s šivom le pri 4 bolnicah, pri ostalih smo pustili incizijo odprto. Uspešnost zdravljenja smo ugotavljali od 15 do 24 mesecev po operaciji s pomočjo anketnega vprašalnika, ki smo ga poslali operiranim bolnicam. Za uspešno ozdravljene smo upoštevali le tiste, ki so zanosile po naravni poti. Pri bolnicah, ki so zanosile s pomočjo postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo, smo menili, da zgolj kirurško zdravljenje ni bilo uspešno. Izračunali smo kumulativno stopnjo zanositve in jo statistično primerjali med bolnicami z minimalno ali blago endometriozo in bolnicami z zmerno ali obsežno stopnjo endometrioze.

Rezultate smo izrazili kot srednje vrednosti spremenljivk s standardno deviacijo. Statistične razlike med spremenljivkami smo ocenili s Studentovim t-testom in testom χ^2 . Razlike smo ocenili kot pomembne, če je bil $p < 0,05$.

Rezultati

Ankete smo poslali 141 neplodnim bolnicam, ki smo jih operirali zaradi endometrioze. Odgovorilo je 100 (70,9%) bolnic, ki so ustrezale vključitvenim merilom.

Povprečna starost bolnic je bila 29,25 (SD $\pm$ 4,08) leta in se med skupinama bolnic z minimalno ali blago endometriozo (skupina A) in skupino bolnic z zmerno ali obsežno endometriozo (skupina B) statistično ni razlikovala (29,5 leta v skupini A in 29 let v skupini B).

V skupini A je spontano zanosilo 31 (60,8%) od 51 bolnic do 24 mesecev po operaciji. V skupini B je spontano zanosilo 30 (61,2%) od 49 bolnic (razpr. 1). Razlika v stopnji zanositve med skupinama ni bila statistično značilna ($p = 0,9823$).

Pri nobeni bolnici ni bilo med- ali pooperativnih zapletov. V domačo oskrbo so bile odpuščene prvi ali drugi dan po posegu.

Razpr. 1. Stopnja zanositve po kirurškem zdravljenju.

Table 1. Pregnancy rate after surgical treatment.

	Skupina A Group A (N = 51)	Skupina B Group B (N = 49)	Skupina A in B Group A and B (N = 100)
Št. nosečih No. of pregnant	31	30	61
%	60,8	61,2	61

Razlike med skupino A in B statistično niso značilne.

Razpravljanje

Obstajajo številni različni načini klasifikacije obsežnosti endometrioze predvsem z namenom, da bi lahko napovedali izid bolezni. V naši raziskavi smo obsežnost bolezni razvrstili po revidirani klasifikaciji American Fertility Society (rAFS), ki se danes najpogosteje uporablja. Ena od pomanjkljivosti te klasifikacije je, da ni možno napovedati izida bolezni po zdravljenju, kar smo potrdili tudi z našim delom. Uspešnost zdravljenja je bila enaka ne glede na obsežnost bolezni. Pri drugih boleznih, resda predvsem malignih, ki se podobno klasificirajo kot endometrioza, je napoved izida zdravljenja v tesni povezavi z razširjenostjo bolezni. Operativno laparoskopsko zdravljenje endometrioze pri neplodnih bolnicah ima nedvomno zelo pomembno vlogo. Danes ni več dvomov, da je laparoskopski pristop zaradi številnih znanih prednosti pred laparotomijo izbirna metoda zdravljenja. Še pred nekaj leti so mnogi avtorji dvomili o primernosti laparoskopskega operiranja endometrioze. Opravljene so bile številne raziskave, v katerih so primerjali oba pristopa. Rezultati so potrdili, da je laparoskopski način operiranja primerljiv ali celo uspešnejši kot klasičen (24–29). Naši rezultati endoskopskega operiranja endometrioze pri neplodnih bolnicah so primerljivi z rezultati podobnih raziskav v svetu, kjer poročajo o do 65-odstotni stopnji zanositve v 1 do 2 letih po operaciji (30). Glavna pomanjkljivost naše in velike večine podobnih raziskav v svetu je, da gre v večini primerov za nekontrolirane, nerandomizirane raziskave, saj bi bile randomizirane, kontrolirane raziskave etično vprašljive. Pri endometriozi III. in IV. stopnje je kirurško zdravljenje izbirna metoda, zato ni randomiziranih raziskav, ki bi opredelile učinkovitost takega zdravljenja. Kljub temu lahko zagovarjamo tovrstne raziskave z dejstvom, da je pri napredovalih oblikah bolezni stopnja zanositve pred zdravljenjem praktično nič (30). Številne nerandomizirane, nekontrolirane raziskave so potrdile, da je operativno zdravljenje uspešno, kar smo dokazali tudi z našim delom, kjer je zanosilo 61,2% prej neplodnih žensk z zmerno in obsežno endometriozo.

O uspešnosti kirurškega zdravljenja minimalne in blage endometrioze so si mnena dokaj nasprotujoča. Povezava med I. in II. stopnjo bolezni ter neplodnostjo je jasno dokazana, vendar ni jasnih dokazov o vzročni povezavi. Meta analize nerandomiziranih raziskav nakazujejo, da bi bilo kirurško zdravljenje minimalne in blage endometrioze pri neplodnih bolnicah lahko učinkovito. Vendar je med raziskavami precej razlik, tako da zmanjšujejo zaupanje v takšen zaključek (31, 32). Kanadska raziskava, objavljena leta 1997, je primerjala operativno in diagnostično laparoskopijo pri 341 neplodnih bolnicah s I. in II. stopnjo endometrioze. Bolnice so bile naključno razdeljene v skupino, kjer so endometriotične spremembe odstranili, in v skupino brez zdravljenja. Bolnice so sledili do 36 mesecev po operaciji (33). Stopnja zanositve po najmanj 20 mesecih je bila v skupini zdravljenih bolnic značilno višja (31% proti 18%). Podobna italijanska raziskava, objavljena leta 1999, je zajela 101 bolnico (34). Avtorji niso dokazali, da je kirurško zdravljenje minimalne in blage endometrioze učinkovitejše od ekspektativnega zdravljenja. V skupini zdravljenih je zanosilo 20%, v skupini nezdravljenih pa 22% bolnic. Z našim delom smo nedvomno potrdili učinkovitost kirurškega zdravljenja minimalne in blage endometrioze kljub dejstvu, da raziskava ni bila randomizirana in kontrolirana. Naši rezultati po uspešnosti močno presegajo rezultate kanadskih raziskovalcev, verjetno tudi zaradi izbire neplodnih bolnic. Iz naše raziskave smo izključili vse bolnice, pri katerih je šlo še za druge znane vzroke neplodnosti ali zmanjšane plodnosti, ki bi lahko negativno vplivali na končni rezultat.

Zaključimo lahko, da je kirurški način zdravljenja pri neplodnih bolnicah učinkovit in najustrenejši. Morda je največja pomanjkljivost našega dela, da ni bilo zasnovano kot randomizirana kontrolirana raziskava, vendar zagovarjamo stališče: če endometrioza odkrijemo, jo tudi zdravimo, ne nazadnje zaradi verjetnosti napredovanja bolezni. Endometrioza v enem letu napreduje v obsežnejšo obliko pri približno dveh tretjinah bolnic (35). Ne moremo pa predvideti, pri katerih bolnicah bo napredovala, pri katerih pa ne. Zato menimo, da bi bilo neetično in nestrokovno, če ne bi odstranili niti najdrobnejšega žarišča endometrioze, ki bi ga odkrili pri laparoskopiji.

Literatura

1. Burns WN, Schenken RS. Pathophysiology of endometriosis-associated infertility. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 586–610.
2. Barbieri RL, Missmer S. A cause – effect relationship? Ann N Y Acad Sci 2002; 955: 23–33.
3. Böhm M, Mohar J. Pogostnost endometrioze pri zdravih in neplodnih ženskah. Študentska raziskovalna naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2002.
4. Meyer R. Die Pathologie der Bindegeleischgeschwulste und Mischgeschwulste. In: Stoeckel W ed. Handbuch der Gynäkologie Sechster Band Erste Hälfte. München: J. F. Bergmann, 1930: 211–807.
5. Sampson JA. Perforating haemorrhagic (chocolate) cyst of the ovary. Arch Surg 1921; 3: 245–51.
6. Dmowski WP, Steel RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 377–83.
7. Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting infertility. Clin Obstet Gynecol 1980; 23: 885–93.
8. Mathur S, Peress MR, Williamson HO et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. Clin Exp Immunol 1982; 50: 259–66.
9. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Lupus anticoagulant in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1984; 357–63.
10. Naaples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. Obstet Gynecol 1981; 57: 509–12.
11. Yovich JL, Yovich JM, Tuvik AJ, Matsom PL, Willcox DL. In vitro fertilization for endometriosis. Lancet 1985; 2: 552.
12. O'Shea, Chen C, Weiss T, Jones WR. Endometriosis and in vitro fertilization. Lancet 1985; 2: 723–3.
13. Ranney B. Endometriosis IV. Hereditary tendencies. Obstet Gynecol 1971; 37: 734–7.
14. Simpson JL. Genes and chromosomes that cause female infertility. Fertil Steril 1985; 44: 725–39.

15. Theofilopoulos AN, Prud'homme GJ, Fieser TM, Dixon TJ. B cell hyperactivity in murine lupus. I. Immunological abnormalities in lupusprone strains and activation of normal B cells. *Immunol Today* 1983; 4: 287-91.
16. Theofilopoulos AN, Prud'homme GJ, Fieser TM, Dixon TJ. B cell hyperactivity in murine lupus. II. Defects in response to a production of accessory signals in lupus-prone mice. *Immunol Today* 1983; 4: 317-9.
17. Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1997; 24: 219-33.
18. Hull MG, Cahill DJ. Female infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 861-3.
19. Berube S, Marcoux S, Mylaine L, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal and mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034-41.
20. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Etxanojauregui A, Neyro JL, Elorriaga MA, et al. Women who are not exposed to spermatozoa and infertile women have similar rates of stage I endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 923-8.
21. Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988; 50: 522-4.
22. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: Meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488-505.
23. Hoeger KM, Guzick DS. Classification of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1997; 24: 347-59.
24. Ribič Pucelj M, Vogler A, Vrtačnik Bokal E, Jemec M. Surgical treatment of stage III-IV endometriosis in infertile patients: Laparotomy vs laparoscopy. In: Ribič Pucelj M, Tomažević T, Keckstein J eds. *Book of Proceedings*, 9th International Basic and Advanced Course on Gynecological Endoscopic Surgery. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2002: 77-8.
25. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Constantini W, Cortesi I, Imparato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66: 706-11.
26. Busacca M, Fedele L, Bianchi S et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2271-4.
27. Catalano GF, Marana R, Caruana P, Muzii L, Mancuso S. Laparoscopy versus microsurgery by laparotomy for excision of ovarian cysts in patients with moderate or severe endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: 267-70.
28. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril* 1994; 62: 690-5.
29. Olive DL, Lee KL. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 613-9.
30. Kim AH, Adamson D. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 633-44.
31. Olive DL, Pritts E. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 266-75.
32. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963-70.
33. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
34. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-9.
35. Sututton CJG. Laser laparoscopy of the treatment of endometriosis. In: Thomas E, Rock J eds. *Modern approaches to endometriosis*. Boston: Kluwer Academic, 1991: 199-219.