

Endometrioma ovarico e capacità riproduttiva: ruolo e limiti del trattamento chirurgico e della terapia conservativa

S.G. VITALE, F.A. GULINO, A.M.C. RAPISARDA, F. STANCANELLI, I. MARILLI, I.M. SAPUPPO, G. VALENTI, G. VACCARO, F. SAPIA, G. BELLUOMO, L. GEREMIA, M. CARIOLA, R. IPPOLITO, N. RINALDI, A. CIANCI

RIASSUNTO: Endometrioma ovarico e capacità riproduttiva: ruolo e limiti del trattamento chirurgico e della terapia conservativa.

S.G. VITALE, F.A. GULINO, A.M.C. RAPISARDA, F. STANCANELLI, I. MARILLI, I.M. SAPUPPO, G. VALENTI, G. VACCARO, F. SAPIA, G. BELLUOMO, L. GEREMIA, M. CARIOLA, R. IPPOLITO, N. RINALDI, A. CIANCI

L'endometriosi è una patologia benigna che colpisce dal 5% al 10% della popolazione femminile durante l'età riproduttiva ed è una tra le malattie croniche ginecologiche più comuni. Essa si associa ad una ricca varietà di sintomi tra cui i principali sono dolore pelvico cronico, dispareunia, dismenorrea ed infertilità. L'ovaio risulta essere la principale sede in cui la lesione endometriosica si localizza.

Il trattamento dell'endometrioma dell'ovaio è controverso. È necessario valutare da un lato la necessità di curare la donna e, dall'altro, rispettare il desiderio di gravidanza della donna stessa. Un approccio chirurgico minimamente invasivo e poco costoso deve essere sempre preferito.

L'obiettivo della nostra review è quello di valutare l'efficacia del trattamento chirurgico laparoscopico rispetto all'approccio conservativo, in base ai numerosi lavori che vari Autori, anche di diversi Paesi, hanno pubblicato a riguardo. Sono stati presi in considerazione anche i potenziali effetti sul tasso di gravidanza nelle pazienti affette da tale patologia.

SUMMARY: Ovarian endometrioma and reproductive capacity: role and limitations of surgical and conservative therapy.

S.G. VITALE, F.A. GULINO, A.M.C. RAPISARDA, F. STANCANELLI, I. MARILLI, I.M. SAPUPPO, G. VALENTI, G. VACCARO, F. SAPIA, G. BELLUOMO, L. GEREMIA, M. CARIOLA, R. IPPOLITO, N. RINALDI, A. CIANCI

Endometriosis is a benign disease that affects 5% to 10% of women during their reproductive years and is one of the most common gynecological chronic diseases. It is associated with a wide variety of symptoms including chronic pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhea and infertility. The ovary seems to be the main site in which endometrioma is localized.

The treatment of ovarian endometrioma is controversial. It's necessary to evaluate both the woman's health, and second, to respect the woman's desire of pregnant. A cheaper and minimally invasive surgical approach must always be preferred.

The objective of our review is evaluate the efficacy of surgical laparoscopic treatment versus conservative approach, according to the literature's articles. In addition, we also highlight the potential effects on the pregnancy rate in patients suffering from this disease.

KEY WORDS: Endometrioma ovarico - Laparoscopia - CA-125 - Capacità di risposta ovarica - Tasso di gravidanza.
Ovarian endometrioma - Laparoscopy - CA-125 - Ovarian responsiveness - Pregnancy rate.

Introduzione

L'endometriosi è una malattia caratterizzata dalla presenza di stroma e ghiandole endometriali al di fuori della cavità uterina. La presenza di questo tessuto

ectopico determina un processo infiammatorio cronico estrogeno-dipendente. L'endometriosi è una patologia che interessa dal 5% al 10% della popolazione femminile in età riproduttiva (1). La patologia è caratterizzata principalmente dalla presenza di dolore cronico pelvico, dismenorrea, dispareunia, disuria ed infertilità (2). Il 10-25% delle pazienti affette da questa patologia necessita un trattamento di riproduzione assistita (ART). Le cisti sono la forma più comune con cui si presenta la malattia e possono riscontrarsi nel

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia e Scienze Radiologiche
Sezione di Ginecologia e Ostetricia

20-40% delle donne con endometriosi in programma per IVF (3).

L'ecografia è l'esame diagnostico di riferimento, garantendo una sensibilità dell'80% e una specificità del 90%. La risonanza magnetica è riservata alla diagnosi degli endometriomi atipici. Il dosaggio dei livelli sierici dell'antigene CA-125 può risultare elevato nelle forme moderate e severe di endometriosi. Una meta-analisi di 23 studi che hanno indagato i valori sierici di CA-125 in donne con endometriosi confermata chirurgicamente ha stimato una sensibilità del *marker* del 28% ed una specificità del 90% (4). Tuttavia il dosaggio dei livelli di CA-125 non è raccomandato di *routine* prima del trattamento chirurgico, ma dovrebbe essere eseguito come esame aggiuntivo alla valutazione di una massa annessiale (5).

Gli endometriomi ovarici, isolati o associati ad altre lesioni, sono spesso espressione di una forma severa ed estesa di malattia (6). Gli endometriomi ovarici sono più frequentemente monolaterali, l'interessamento di entrambe le gonadi si verifica solo nel 19-28% dei casi. L'ovaio controlaterale non interessato dalla patologia endometriosica può adeguatamente compensare la ridotta funzione dell'ovaio affetto (3).

L'endometrioma ovarico, oltre ad essere una patologia severa, rappresenta anche una sfida in termini di trattamento chirurgico. La gestione terapeutica degli endometriomi richiede, in genere, una strategia che prenda in considerazione la patologia endometriosica nel suo insieme, ma che tenga anche conto del desiderio di gravidanza della paziente, in modo tale da adeguare l'intervento alla preservazione della funzione riproduttiva.

La chirurgia conservativa prevede o l'exeresi dell'endometrioma, con l'escissione della parete cistica, o il drenaggio della cisti seguito dalla coagulazione al laser CO₂ della parete interna (5).

Questa *review* si propone di analizzare l'impatto delle cisti endometriosiche sulla risposta ovarica e il ruolo della chirurgia laparoscopica nel trattamento degli endometriomi; l'obiettivo della *review* è quello di esaminare con attenzione i vantaggi e gli svantaggi di un approccio chirurgico prima di un trattamento di riproduzione assistita.

Materiali e metodi

Al fine di valutare l'efficacia del trattamento chirurgico laparoscopico rispetto all'approccio conservativo, è stata eseguita una revisione della letteratura scientifica su PUBMED, utilizzando specifiche parole chiave (endometrioma ovarico; laparoscopia; CA-125; capacità di risposta ovarica; tasso di gravidanza).

Risultati

Dopo aver analizzato numerosi lavori riguardanti l'endometriosi, trentasette di questi, pubblicati a partire dall'anno 2000 ad oggi, hanno attirato la nostra attenzione. Da questi ultimi abbiamo tratto le fonti della nostra *review*, senza però tralasciare anche lavori antecedenti a questi, a partire dal 1980. Tali lavori focalizzano l'attenzione sugli esiti del trattamento non chirurgico, sugli esiti della chirurgia mini-invasiva laparoscopica, sui rischi dell'attesa e, infine, sulla possibilità di gravidanza a 36 mesi dall'intervento.

Discussione

Il trattamento non chirurgico

Le cisti ovariche endometriosiche rispondono poco alla terapia medica. Il trattamento medico è moderatamente efficace nel ridurre il dolore ma del tutto inefficace nel migliorare la fertilità nelle donne con endometriosi (7). Il trattamento medico può evitare l'ulteriore crescita della cisti o ridurne le dimensioni, anche se il restringimento non implica una riduzione del tessuto endometriale, ma soprattutto non implica una diminuzione del liquido all'interno della cisti cioccolato (8). Così, la terapia medica da sola non può essere considerata l'unico trattamento possibile nelle donne infertili con endometriomi.

Alcuni studi hanno invece evidenziato che la soppressione ipofisaria, con somministrazione di analoghi del GnRH per pochi mesi prima della IVF, può aumentarne il tasso di successo nelle donne con endometriomi. Gli effetti degli ipotetici benefici possono derivare dall'amenorrea indotta, da un ambiente simile a un ipogonadismo endocrino o dagli effetti degli analoghi del GnRH sull'espressione dell'aromatasi, ma tutto questo è ancora da dimostrare scientificamente.

Una recente meta-analisi su questo tema ha dimostrato che un trattamento con analoghi del GnRH per un periodo di 3-6 mesi prima di un ciclo di fecondazione *in vitro* migliora di 4 volte le probabilità di gravidanza clinica in donne con endometriosi (9). Poiché i risultati sono stati estratti a partire da una coorte costituita soltanto da 165 pazienti e 78 gravidanze, essi devono essere interpretati con cautela. Inoltre, i tre studi inclusi nella meta-analisi non riguardano specificamente le donne con endometriomi. In ogni caso, questi risultati incoraggiano ulteriori studi randomizzati per determinare se vi sia realmente un beneficio da questa strategia di combinazione (10).

Un'alternativa alla chirurgia, in alcuni casi, potrebbe essere l'aspirazione eco-guidata di endometriomi ovarici. Sia per quanto riguarda la sola aspirazione ci-

stica che l'aspirazione associata con l'irrigazione o l'iniezione con un agente sclerosante *in situ* (più utile al fine di ridurre la ricorrenza), gli studi pubblicati sono ancora poco convincenti. Le sostanze sclerosanti utilizzate variano dalla tetraciclina (11) al metotrexate (12), l'interleuchina-2 ricombinante (IL-2) (13) e/o l'etanolo (14).

Per quelle pazienti che rifiutano la chirurgia, o in cui la chirurgia è controindicata, l'aspirazione della cisti può facilitare il recupero degli ovociti, sebbene i tassi di recidiva della malattia in queste donne siano elevati.

Il trattamento chirurgico

Nonostante la mancanza di studi randomizzati e controllati (RCT), secondo alcuni Autori il trattamento laparoscopico degli endometriomi aumenta le probabilità di gravidanza (15,16).

Dopo il trattamento chirurgico, il tasso di gravidanza varia dal 30 al 67%, con una media generale del 50% (17). Sebbene la possibilità di un aumento del tasso di gravidanza spontanea in donne selezionate per la IVF sia un punto che merita attenzione, va sottolineato che l'entità dei benefici della chirurgia in questo contesto è poco definita (18-21).

Il ruolo specifico della chirurgia nel trattamento delle donne con endometriomi che hanno in previsione di sottoporsi a fecondazione *in vitro* è stato recentemente indagato (22). In uno studio prospettico randomizzato condotto da Demirolo *et al.* furono arruolate 99 donne divise in due gruppi: il gruppo I, composto da 49 pazienti, sottoposte a chirurgia conservativa delle ovaie prima del ciclo di ICSI; il gruppo II composto da 50 pazienti, sottoposte direttamente al ciclo ICSI. La stimolazione ovarica è iniziata 3 mesi dopo l'intervento nel gruppo I e immediatamente nel gruppo II. Si è visto come la chirurgia ovarica abbia determinato protocolli più lunghi di stimolazione, livelli superiori di FSH e un inferiore numero di ovociti. Tuttavia non si è riscontrata alcuna differenza in termini di fertilizzazione (86% nel gruppo I e 88% nel gruppo II), di impianto (16,5% nel gruppo I e 18,5% nel gruppo II) e di tassi di gravidanza (34% nel gruppo I e 38% nel gruppo II).

Di particolare interesse sono, a questo proposito, i risultati di uno studio retrospettivo, condotto da Garcia-Velasco *et al.*, che ha portato a simili conclusioni. Nello studio furono inserite 189 donne che avevano in previsione di sottoporsi a fecondazione *in vitro*, e queste furono divise in due gruppi: gruppo I, composto da 56 pazienti, che si sottoposero direttamente a fecondazione assistita; gruppo II composto da 133 pazienti, che ricorsero a chirurgia ovarica conservativa prima di sottoporsi a fecondazione assistita.

Nel secondo gruppo le dosi somministrate di go-

nadotropine erano significativamente più alte e i livelli di picco di E2 erano significativamente inferiori. Tuttavia, il numero di ovociti recuperati, il numero di embrioni ottenuti e il numero di embrioni trasferiti non differiva; il tasso di gravidanze nei due gruppi è risultato essere del 25 e del 23%, rispettivamente (P = NS).

Dallo studio si evince che, nelle pazienti asintomatiche, l'enucleazione della cisti per via laparoscopica prima di iniziare un ciclo di IVF non migliora i risultati in termini di fertilità. Quindi procedere direttamente alla stimolazione ovarica controllata nelle donne asintomatiche con endometriomi ovarici potrebbe ridurre il tempo necessario per fare insorgere la gravidanza, i costi delle cure, ed eliminare le ipotetiche complicanze della chirurgia laparoscopica. Tuttavia, il trattamento chirurgico conservativo degli endometriomi ovarici nelle donne sintomatiche non mette a rischio l'esito favorevole delle tecniche di fecondazione *in vitro* (23).

In questo contesto, è importante sottolineare che esistono diverse tecniche utilizzate per la rimozione chirurgica degli endometriomi ovarici, che possono avere un impatto diverso sul risultato clinico.

In particolare, assumendo che un endometrioma è una "pseudocisti extra-ovarica", limitarsi all'apertura e alla vaporizzazione o alla coagulazione della superficie interna delle cisti potrebbe impedire la rimozione inevitabile di parte della corteccia ovarica, associata con l'uso della tecnica di *stripping* (24).

Tuttavia, i tassi più alti riportati di gravidanza spontanea nelle pazienti in cui è stata eseguita la tecnica dello *stripping*, rispetto ai tassi più bassi di gravidanza riscontrati con la tecnica di vaporizzazione/coagulazione, hanno limitato la diffusione di quest'ultima (25).

I rischi della chirurgia e i rischi dell'attesa

La risposta ovarica e la possibilità di concepimento a seguito delle tecniche di riproduzione assistita non sono gli unici fattori che un medico dovrebbe considerare prima di decidere se una paziente possa o meno sottoporsi a trattamento chirurgico di un endometrioma.

La chirurgia è costosa e non esente da complicanze. Secondo una recente meta-analisi, il tasso di complicanze maggiori e minori associate alla laparoscopia è di 1,4% e 7,5%, rispettivamente (16). Questo aspetto è particolarmente importante in quanto la maggior parte delle pazienti con endometriosi selezionate per IVF ha una malattia allo stadio avanzato ed è stata generalmente trattata almeno una volta precedentemente. Spesso si tratta di pazienti che hanno sviluppato tenaci aderenze e sono quindi a maggior rischio di complicanze in un successivo intervento. Anche se non co-

muni, devono essere previste lesioni ureterali e intestinali associate.

D'altra parte, anche la strategia di attesa è associata a rischi potenziali. I principali sono di seguito elencati:

1. *Mancata diagnosi di una neoplasia occulta in fase precoce.* La rimozione chirurgica e l'esame istologico sono considerati obbligatori per identificare un tumore ovarico in fase precoce. Nonostante i recenti progressi della diagnostica strumentale questo rischio non può al momento essere definitivamente escluso (26). I due maggiori studi disponibili in materia identificano il rischio di neoplasia occulta a seguito di endometriosi con una frequenza dello 0,8 e dello 0,9%, il che suggerisce che questo evento è raro ma possibile (27). Un'attenta valutazione ecografica e un monitoraggio rigoroso nel tempo potrebbero quasi annullare questa possibilità.

2. *Sviluppo di un ascesso pelvico.* Il contenuto di un endometrioma può servire come eccellente mezzo di coltura e può facilitare la diffusione di un processo di infezione. Non deve sorprendere lo sviluppo di un ascesso pelvico successivo al prelievo di ovociti. La gestione di questi casi è difficile e la chirurgia può essere necessaria. L'incidenza di questa complicanza sembra comunque rara. Nel tentativo di determinare l'entità di questo rischio è stata valutata, in uno studio del 2008 di Benaglia *et al.*, la frequenza di questa complicanza in donne con endometriomi in una serie consecutiva di 214 procedure di prelievo di ovociti. Questa complicanza non è stata osservata nella coorte presa in esame (28). A questo proposito, gli antibiotici profilattici dovrebbero essere routinariamente utilizzati e ogni sforzo dovrebbe essere fatto per evitare la puntura dell'endometrioma.

3. *Progressione dell'endometriosi.* Dal momento che l'endometriosi è una malattia estrogeno-dipendente e i cicli di fecondazione medicalmente assistita determinano un aumento sostanziale dei livelli ematici di questo ormone, un certo grado di allarmismo circa i possibili effetti negativi è comune tra le pazienti colpite, e

sembra teoricamente giustificato. Sono stati recentemente riportati dati rassicuranti. Gli Autori hanno prospetticamente valutato 48 donne con endometriomi sottoposti a fecondazione *in vitro* e misurato la dimensione delle cisti prima e 2-6 mesi dopo la procedura. Non vi era alcuna significativa modifica (29).

4. *Altre complicanze.* Tra le complicanze degli endometriomi non operati ricordiamo la rottura dell'endometrioma stesso, la contaminazione del fluido follicolare con il contenuto dell'endometrioma, le difficoltà durante il prelievo degli ovociti (30). Altre condizioni sfavorevoli sono l'aumento delle complicanze ostetriche come parto pretermine e bambini *small for gestational age* (31).

Conclusioni

I dati presi in esame in questa *review* mostrano chiaramente che non esiste una linea di pensiero univoca per quanto riguarda il trattamento della malattia endometriosa. Se per le forme lievi o moderate di endometriosi i risultati degli studi sembrano essere a favore del trattamento conservativo, soprattutto quando l'obiettivo è quello di aumentare la fertilità nelle donne affette da endometriosi, in presenza di endometriomi di grandi dimensioni (diametro >3 cm) l'approccio chirurgico mini-invasivo per via laparoscopica, sebbene presenti dei rischi, primo tra tutti la riduzione della riserva ovarica, è da considerare come il *gold standard*.

Infatti, negli endometriomi di grosse dimensioni i rischi derivanti da un atteggiamento di attesa sembrano essere più elevati rispetto a quelli connessi al trattamento chirurgico. In modo particolare i rischi sono rappresentati da mancata identificazione di neoplasie ovariche occulte, da ascessi pelvici, da progressione della malattia endometriosa, da rottura di endometrioma e conseguente contaminazione del liquido follicolare e, infine, da difficoltà nell'eseguire il prelievo degli ovociti.

Bibliografia

1. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 Feb; 48(2):135-9.
2. Milburn A, Reiter RC, Rhomberg AT. Multidisciplinary approach to chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:643-61.
3. Garcia-Velasco JA, Somogliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Human Reproduction* 2009 24(3):496-501.
4. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, Van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.
5. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh S. Endometriosis: Diagnosis and Management. EBM II-2D, SOGC Clinical practice guideline No. 244, July 2010.
6. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:453-7.

7. Ozcan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:92-100.
8. Wood C, Maher P, Woods R. Laparoscopic surgical techniques for endometriosis and adenomyosis. *Diagn Ther Endosc* 2000;6:153-168.
9. Sallam H, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004635.
10. Caihong M, Quiao J, Liu P, Chen G. Ovarian suppression treatment prior to in-vitro fertilization and embryo transfer in Chinese women with stage III or IV endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;100:167-170.
11. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Sattar M, Ramzy A, Amin Y. Treatment of recurrent chocolate cysts by transvaginal aspiration and etracycline sclerotherapy. *J Assist Reprod Gen* 1993;10:531-533.
12. Mesogitis S, Antsalikis A, Daskalakis G, Papantiniou N, Michalas S. Combined ultrasonographically guided drainage and methotrexate administration for treatment of endometriotic cysts. *Lancet* 2000;356:429-430.
13. Acien P, Quereda F, Gomez-Torres M, Bermejo R, Gutierrez M. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 55:96-104.
14. Noma J, Yoshida N. Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:35-39.
15. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002 Nov-Dec; 8(6):591-7.
16. Chapron C, Fauconier A, Goffinet F, Breart G, Dubuisson J. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynecologic pathology. Results of meta-analysis. *Hum Reprod* 2002 May;17(5):1334-42.
17. Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2002;17:782-785.
18. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996;65:791-795.
19. Adamson GD. Laparoscopy, in vitro fertilization, and endometriosis: an enigma. *Fertil Steril* 2005;84:1582-1584.
20. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005; 84:1574-1578.
21. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Raffaelli R, Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril* 2006;85:694-699.
22. Demiral A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12:639-643.
23. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004;81:1194-1197.
24. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometrioma impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001;76:662-665.
25. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-1180.
26. Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward D, Alvero A, Lai Y et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-1072.
27. Mostoufizadeh M, Scully R. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1980;23:951-963.
28. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008 May;89(5):1263-6.
29. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Nicolosi AE, Iemmello R, Ragni G. Is the dimension of ovarian endometriomas significantly modified by IVF-ICSI cycles? *Reprod Biomed Online* 2009 Mar;18(3):401-6.
30. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006 Jan-Feb;12(1):57-64.
31. Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009 Feb;91(2):325-30.