

## Updates on Guideline: Endometriosis

최 영 민

서울대학교 의과대학 산부인과

### I. 개 요

자궁내막증은 자궁내막 기질과 선들이 이소성 증식을 특징으로 하는 질환으로 흔히 가임기 여성에서 발생한다. 지속적으로 존재하는 부속기 종괴로 나타나는 경우는 수술적 요법으로 제거할 수 있고 골반통이 심한 경우는 자궁내막증 수술 혹은 약물 투여 등의 치료를 받을 수 있다. 자궁내막증이 불임을 유발하고 생식능력을 감소시킨다는 가설은 아직도 논란의 여지가 있지만 이에 대한 가능성은 꾸준히 제기되고 있다. 자궁내막증이 있는 불임여성은 monthly fecundity가 0.02~0.10이며 (Hughes et al., 1993), 불임여성 25%~50%에서 자궁내막증이 발견되며, 자궁내막증이 있는 여성의 30%~50%에서 불임이 발생하는 것으로 알려져 있다. 난관 불임수술을 받은 여성에 비해 불임여성에서 자궁내막증의 발생률이 더 높다. 불임여성에서 자궁내막증이 정상여성보다 6~8배 정도 더 많은 것으로 보고되고 있다 (Verkauf, 1987).

불임여성에서의 자궁내막증의 치료는 다양한 임상적 고려를 해야 한다. 최근의 The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), The American Society for Reproductive Medicine (ASRM), European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE), The National Institute for Clinical Evidence (NICE) 등에서 이러한 불임여성에서의 자궁내막증 치료에 관한 Guideline을 제시하고 있다. 따라서 이 Guideline을 바탕으로 고찰하고자 한다.

### II. Type of evidence

#### 1. RCOG Guideline (US agency for Health Care Policy and Research)

**Table 1.** Level of evidence

Level	Evidence
I	Meta-analysis of multiple studies
II	Experimental studies
III	Well-designed, quasi-experimental studies
IV	Well-designed, non-experimental studies
V	Case reports and clinical examples

**Table 2.** Grades of Research

A	Strongly recommend; Good evidence
B	Recommend; At least fair evidence
C	No recommendation for or against; Balance of benefits and harms too close to justify a recommendation
D	Recommend against; Fair evidence is ineffective or harm outweighs the benefit
E	Evidence is insufficient to recommend for or against routinely; Evidence is lacking or of poor quality; Benefits and harms cannot be determined.
GPP	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

## 2. ESHRE Guideline

**Table 3.** Hierarchy of evidence

Level	Evidence
1a	Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs)
1b	At least one RCT
2a	At least one well-designed controlled study without randomization
2b	At least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Well-designed, non-experimental, descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case studies
4	Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

**Table 4.** Grades of recommendations

A	Requires at least one randomized controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation ( <b>Evidence levels 1a, 1b</b> )
B	Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendations ( <b>Evidence levels 2a, 2b, 3</b> )
C	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates absence of directly applicable clinical studies of good quality ( <b>Evidence level 4</b> )
GPP	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

## III. 자궁내막증 여성의 약물치료

### 1. RCOG Guideline (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006)

Minimal, mild 자궁내막증에서 임신을 향상시키기 위해 난소기능을 억제시키는 것은 효과적이지 못하며 이를 위해서만 사용되어서는 안 된다. 또한 moderate, severe 자궁내막증에서 효과적이라는 증거는 없다 (Hughes et al., 2003) (Grade A, Evidence level 1a).

배란 억제 이후 임신율은 치료군이 정상 대조군과 비교시 Odds ratio가 0.74 (95% CI 0.48~1.15)이었다. 특히 danazol의 경우는 Odds ratio가 1.3 (95% CI 0.97~1.76)이었다. 따라서 난소기능을 억제시키는 약물치료는 득보다 실이 많다.

## 2. ASRM Guideline (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006)

자궁내막증의 약물치료는 통증에 효과가 있으나 fecundity를 증가시키지 못한다. 약물치료는 danazol, gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH antagonist, progestin, combined estrogen-progestin therapy 등이 있는데 여러 RCT들은 danazol과 다른 progestin, GnRH agonist가 minimal, mild 자궁내막증과 관련된 불임에는 효과가 없다고 하였다 (Bayer et al., 1988; Fedele et al., 1992). Minimal, mild 자궁내막증 여성에서 danazol 치료군과 기대요법군 간 임신율은 차이가 없었다 (Bayer et al., 1988; Telimaa, 1988). 71명의 minimal, mild 자궁내막증 불임여성에서 6개월간의 GnRH agonist 치료군과 기대요법군과 2년간 누적임신율은 유의한 차이가 없었다 (Fedele et al., 1992). 37명의 minimal, mild 자궁내막증 불임여성에서 progestins 치료군과 기대요법군 간 1년 간 임신율을 비교하였을 때 비슷한 결과를 보였다 (Thomas and Cooke, 1987). 31명을 대상으로 한 비슷한 연구에서도 progestin 치료군과 대조군이 같은 결과를 보이고 있다 (41% vs 43%) (Hull, 1987). 약물치료와 기대요법으로 나누어 비교한 7개 연구들 대상으로 meta-analysis한 결과 양군간 임신의 common odds ratio 0.85이었다 (95% CI 0.95, 1.22) (Hughes et al., 1993). 그러므로 Stage I/II의 자궁내막증이 있는 불임여성에서 약물치료는 fecundity에 효과가 없다.

## 3. ESHRE Guideline (European Society for Human Reproduction & Embryology)

Minimal, mild 자궁내막증에서 임신만을 위한 난소기능 억제는 효과적이지 못하며 이 적응증만을 위해 사용하는 안 된다 (Hughes et al., 2003) (Grade A, Evidence Level 1a).

# IV. 자궁내막증 여성의 수술적 치료

## 1. RCOG Guideline

Minimal, mild 자궁내막증에서 진단적 복강경보다 자궁내막증 병변과 유착제거가 임신율 향상에 효과적이다 (Jacobson et al., 2002) (Grade A, Evidence Level 1a).

수술이 ongoing pregnancy rate와 live birth rates를 향상시켰다 (OR 1.64, 95% CI 1.05~2.57).

한편 Strength of evidence가 의심스러운 작은 규모의 연구에서 수술은 효과가 없는 것으로 보고되었다 (pregnancy OR 0.76, 95% CI 0.31~1.88; live birth OR 0.85, 95% CI 0.32~2.28) (Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi, 1999). 한편 다른 대규모의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 높은 monthly fecundity rate, 임신가능성 (OR 2.03, 95% CI 1.28~3.24), 20주 이상 ongoing pregnancy rate (OR 1.95, 95% CI 1.18~3.22)을 보였다 (Marcoux et al., 1997).

Moderate, severe 자궁내막증에서 임신율을 향상에 대한 수술의 역할은 불확실하다.

Moderate, severe 자궁내막증에서 수술적 절제로 임신율 향상에 대한 RCT, meta-analysis는 없다. 세 연구 (Adamson et al., 1993; Guzick et al., 1997; Osuga et al., 2002)에 따르면 자궁내막증의 병기가 높아질수록 수술 후 자연 임신율은 작아지며 통계적 유의성은 오직 한 연구 (Osuga et al., 200)에서만 보이고 있다 (Grade B, Evidence Level III).

자궁내막증은 복강경 난소낭종 절제술이 배액과 소작에 비해 임신율을 향상시킨다. 자궁내막증과 증상의 재발이 배액과 소작보다 절제술 시행 시 감소하며 subfertile 여성이 자연임신율이 높아진다 (Hart et al., 2005)

(Grade A, Evidence Level 1a).

Tubal flushing이 자궁내막증과 관련된 불임에 효과적이다 (Johnson et al., 2005) (Grade A, Evidence level 1b).

Oil-soluble media로 tubal flushing을 하는 것이 임신율 (Peto OR 3.30, 95% CI 2.00~5.43)과 live birth (Peto OR 2.98, 95% CI 1.40~6.37)을 높이며, 특히 자궁내막증 환자에서 임신율 (Peto OR 6.76, 95% CI 2.14~21.35)과 live birth (Peto OR 5.17, 95% CI 1.55~17.23)이 더욱 좋은 효과를 보였다.

## 2. ASRM Guideline

Stage I/II 자궁내막증에서 자궁내막 implant의 복강경 절제는 미약하지만 의미있게 live birth rate를 상승시킨다. 이탈리아와 캐나다에서 환자군을 대상으로 복강경 수술로 병변 제거와 소작을 시행한 RCT에서 이탈리아 연구에서 복강경 수술 후 1년 이내 임신율과 live birth율, 캐나다 연구는 복강경 수술 후 36주 이내 임신과 20주 이상 임신유지, live birth rate를 각각 primary outcomes으로 하였다 (Marcoux et al., 1997, Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi, 1999). 이탈리아 연구에서는 수술적 치료군과 대조군은 각각 10/51 (20%), 10/45 (22%)의 임신 성공률을 보였으며, 캐나다 연구에서는 수술적 치료군과 대조군은 각각 50/172 (29%) 29/169 (17%)의 임신 성공률을 보였다. 치료받지 않은 비율은 52주에 22%, 36주에 17%로 비슷하였고 통계학적 인구분포의 차이는 없었다. 이 두 연구를 종합하여 보면 통계학적 이질성은 없으며 치료 시 효과가 8.6% (95% CI 7.29)였다 (Al-Inany, 2000). 그러므로 Stage I/II 자궁내막증으로 복강경으로 진단된 경우, 육안으로 보이는 병변의 제거는 12명 당 1명 꼴로 임신에 도움이 된다고 할 수 있다. 병변의 제거에서 Laser, electrosurgery 등 방법으로 인한 결과의 차이가 있다는 증거는 없다 (Marcoux S et al., 1997).

216명의 severe 자궁내막증을 대상으로 한 NonRCT 연구에서 복강경 수술 (45%), 개복수술 (63%) 후 2년간 관찰 결과 누적임신율이 증가하였다 (Al-Inany, 2000). 이러한 연구가 bias로부터 자유롭지 못하지만 Stage III/IV 자궁내막증 이외에 다른 불임요소를 가지지 않은 여성에서 복강경이나 개복수술을 받는 것이 임신율을 증가시키는 방법일 수 있다는 것을 암시한다 (Schenken, 1998).

## 3. ESHRE Guideline

Minimal, mild 자궁내막증에서 진단적 복강경보다는 자궁내막증 병변과 유착제거가 더 효과적이다 (Jacobson et al., 2002) (Grade A, Evidence Level 1a).

Strength of evidence가 약한 작은 규모의 연구에서 효과가 없는 것으로 보고되었다 (Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi, 1999). 다른 대규모의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 높은 monthly fecundity rate을 보였으나 환자군이 blind되지 않았고 치료군의 임신율이 다른 연구의 대조군에 비해 낮았다 (Marcoux et al., 1997).

Moderate, severe 자궁내막증에서 수술적 절제로 임신율 향상에 대한 RCT, meta-analysis는 없다. 세 연구 (Adamson et al., 1993; Guzick et al., 1997; Osuga et al., 2002)에 따르면 자궁내막증의 병기가 높아질수록 수술 후 자연 누적임신율은 작아지고, 통계적 유의성은 오직 한 연구 (Osuga et al., 200)에서만 보이고 있다 (Grade B, Evidence Level 3).

자궁내막증이 4 cm 이상일 때 복강경 난소낭종 절제술이 배액과 소작에 비해 임신율을 향상시킨다 (Beretta et al., 1998; Chapron et al., 2002). 자궁내막증 수술 시 pseudo-capsule 제거하지 않고 소작하거나 laser vaporization하는 것은 낭종을 재발시킬 위험성이 있다 (Vercellini et al., 2003; Hart et al., 2005) (Grade A, Evidence Level 1b).

자궁내막증에서 골반구조의 물리적 변형이 있는 경우 수술로써 정상적인 골반구조로 환원시켜야 한다. 몇몇 연구에 따르면 자궁내막증의 병기가 높을수록 수술 후 낮은 자연 누적임신율을 보이지만 수술적 방법, 수

술 범위, 의사의 숙련도가 달라서 일반화 될 수 없다. Moderate, severe 자궁내막증에서 임신율을 향상에 대한 수술의 역할은 불확실하다. 대부분의 연구가 crude pregnancy rate를 자세한 설명 없이 비교한 것으로 가치가 떨어진다.

현재까지 자궁내막증이 있는 subfertility 여성 치료에 대한 consensus는 없다. IUI, IVF-ET를 시행하는 여성에서 자궁내막증이 있는 경우 치료에 부정적인 영향을 끼친다 (Olivennes et al., 1995; Arici et al., 1996). IVF-ET, IUI 전에 수술적으로 낭종을 제거하는 것은 조직학적 진단을 얻을 수 있는 장점이 있지만, 난소낭종 근처의 난포가 없어지는 단점이 있다. 자궁내막증의 제거에서 Fenestration과 배액, fenestration, 배액과 소작, 낭종 절제술 등 수술적 방법에 따른 차이가 없다 (Fayez et al., 1988; Fayez and Vogel, 1991; Hemmings et al., 1998; Saleh and Tulandi, 1999). Fenestration과 배액은 충분한 효과가 없다 (Saleh and Tulandi, 1999). 난소낭종 절제술은 bipolar 소작보다 임신율을 향상시키고 재발방지에 효과적이다 (Beretta et al., 1998).

## V. 약물요법과 수술적 치료의 복합

### 1. RCOG Guideline

수술 후 호르몬치료는 임신율과 관계가 없다 (Yap et al., 2004) (Grade A, Evidence Level Ia).

### 2. ASRM Guideline

이론상으로 효과적이거나, 수술과 약물의 복합요법이 임신율을 증가시킨다는 문헌은 없고 오히려 다른 불임 치료를 지연시킬 가능성이 있다. 수술 전 약물치료는 골반의 혈관성과 자궁내막증 이식물의 크기를 감소시키고 수술 시 출혈을 줄이며 수술적 제거범위를 적게 할 수 있다. 수술 후 약물치료는 광범위한 자궁내막증으로 수술 시 모두 절제가 불가능할 때 잔류 자궁내막증 이식물을 없애거나 microscopic disease를 치료하기 위해 쓰일 수 있다. 그러나 이러한 치료가 임신율을 증가시킨다는 증거는 없다.

### 3. ESHRE Guideline

수술 후 호르몬치료는 임신율에 영향을 미치지 못한다 (Yap et al., 2004) (Grade A, Evidence Level Ia).

## VI. 과배란 유도 (COH)와 인공수정 (IUI)

### 1. RCOG Guideline

IUI는 minimal, mild 자궁내막증에서 임신율 증가시킨다. (Grade A, Evidence Level Ib) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health guidance (2004) *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*에 따르면 2개의 다른 결과를 보이는 RCT가 있다. 한 연구에서는 gonadotropin/IUI가 비치료군에 비해 유의한 live birth rate (26% v. 8%; RR 3.3, 95% CI 1.2 to 9.4)을 보인다고 하였고 (Tummon et al., 1997), 다른 연구에서는 차이가 없다고 하였다 (29% v. 20%; OR 1.5, 95% CI 0.5 to 4.0) (Fedele et al., 1992). 그러나 이 두 연구의 combined RR for live birth는 2.3 (95% CI 1.1 to 4.6)이었다.

## 2. ASRM Guideline

COH와 IUI는 불임치료에서 흔히 사용된다. 932명의 Stage I/II 자궁내막증을 가진 원인불명의 불임여성을 대상으로 한 NIH Reproductive Medicine Network study에서 환자를 intracervical insemination (IC), IUI, gonadotropin/IC, gonadotropin/IUI로 randomization하여 gonadotropin/IUI group (0.09)이 다른 IUI group (0.05), gonadotropin/IC group (0.04), IC group (0.02) 보다 높은 monthly fecundity를 보였다 (Guzick et al., 1999). 원인불명의 불임이거나 수술적으로 교정된 자궁내막증 환자에서 clomiphene citrate, IUI, 배란 전 부부관계를 가진 군에서 4주기의 clomiphene citrate/IUI시 대조군에 비해 cycle fecundity가 높았다 (0.095 vs 0.033) (Deaton et al., 1990). 이전에 자궁내막증으로 복강경 수술을 받은 여성을 대상으로 gonadotropins/intercourse, gonadotropins/IUI를 비교한 연구에서 fecundity는 gonadotropin/IUI group (0.129; n = 109) 이 intercourse group (0.066; n = 76) 보다 높았다 (Chaffkin et al., 1991). Stage I/II 자궁내막증 불임여성을 대상으로 한 RCT에서 3주기의 gonadotropin/IUI와 대조군 간의 비교에서 fecundity는 gonadotropin/IUI 군에서 0.15, 대조군에서 0.045 ( $p < 0.05$ )로 의미 있는 차이를 보였다 (Fedele et al., 1992). Minimal, mild 자궁내막증 불임여성에서 대조군, clomiphene citrate, gonadotropins, in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) 치료시 cycle fecundity는 gonadotropin group (0.073)에서 대조군보다 유의하게 높았다 ( $p = 0.028$ ) (Kemmann et al., 1993).

## 3. ESHRE Guideline

Minimal, mild 자궁내막증에서 IUI는 임신율을 향상시키고 난소 자극의 경우 효과적이거나 unstimulated IUI는 불확실하다 (Tummon et al., 1997) (Grade A, Evidence Level 1b).

2개의 meta-analyses가 COH/IUI가 남성요인이 아닌 원인불명의 불임에서 기대군보다 Odd ratio가 2~3으로 증가된 것을 보고하였다 (The ESHRE Capri Workshop, 1996; Hughes, 1997). Minimal, moderate 자궁내막증의 임신능력은 원인불명의 임신과 비슷하다. Monthly fecundity rate와 cumulative pregnancy/birth rates는 의미 없지만 근소하게 높았고, 복강경시 자궁내막증이 없는 경우는 낮았다 (Collins et al., 1995). 그러나 정상 골반과 비교하여 minimal, mild 자궁내막증은 monthly fecundity rate와 cumulative pregnancy rate가 남편 혹은 기증받은 정자로 IUI한 경우에도 낮다. RCT의 meta-analysis에 따르면 자궁내막증의 경우 IUI 효과가 절반가량으로 감소하는 것으로 알려져 있다 (OR, 0.45; CI: 0.27~0.76) (Hughes, 1997). 자궁내막증이 있을 때 fecundability가 감소하는 것은 donor insemination의 전향적 코호트 연구에서 잘 알려져 있다 (Jansen, 1986; Hammond et al., 1986). Minimal, mild 자궁내막증은 donor insemination에서 수술과 호르몬치료 후에도 임신율이 낮은 것으로 알려져 있다 (Toma et al., 1992). 기대요법보다는 COH/IUI에서 유의한 임신율의 향상을 보인다. Minimal, mild 자궁내막증에 대한 RCT의 경우 IUI/COH (127주기, 53 couples)가 기대요법군 (184주기, 50 couples)보다 높은 임신율을 보였다 (RR 5.6, 95% CI: 1.8~17.4) (Tummon et al., 1997). 다른 RCT는 minimal, moderate 자궁내막증 49명에서 IUI 없이 배란유도군이 대조군에 비해 cycle fecundity (0.148 vs 0.045)가 유의한 증가를 보이나, 임신율 증가는 1.6배로 유의하지 않은 차이를 보인다고 하였다 (Fedele et al., 1992). 57명의 자궁내막증 환자와 119명의 정상인을 대상으로 COH/IUI와 IUI를 비교한 RCT에서 환자군의 127 치료주기 중 COH/IUI군이 유의하게 임신율이 증가된 것으로 나타났다 (RR 5.1, CI 1.1~22.5) (Nulsen et al., 1993). COH/IUI와 COH, IUI를 비교한 meta-analyses는 COH/IUI가 가장 효과적으로 나타났다 (The ESHRE Capri Workshop, 1996; Hughes, 1997). 일반적으로 반복적인 COH/IUI 주기는 3~4회 이후로는 plateau 효과를 보이므로 여러 차례의 임신 실패 시 monthly fecundity rate는 기대요법보다 낮을 수도 있다 (Deaton et al., 1990). 그러므로 반복적인 치료 실패 시 치료를 중단하거나 IVF-ET로 전환하는 것에 대한 자문이 필요하다.

## VII. 보조생식술

### 1. RCOG Guideline

IVF는 난관기능에 문제가 있거나, 남성원인 혹은 다른 불임치료가 실패 시 적합한 방법이다 (Grade B, Evidence level III).

한 Meta-analysis에서는 IVF 임신율이 난관요인 불임에서보다 자궁내막증에서 낮다고 보고하였다 (Barnhart et al., 2002). 그러나 Society for Assisted Reproductive Technology and the Human Fertilisation and Embryology Association (SART and HFEA)에 따르면 자궁내막증에서 임신율에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다 (Templeton et al., 1996).

IVF 전에 4 cm 이상의 자궁내막증은 복강경 수술로 절제되어야 한다. 이에 관해 RCT가 시행된 것은 없으나, 이는 조직학적 진단을 확인하고 감염을 낮추며 난포 접근이 용이하고 난소반응이 좋아지는 장점이 있다. 수술 전 난소기능의 감소, 난소를 제거할 가능성에 대해 조언이 필요하다 (Somigliana et al., 2003; Garcia-Velasco et al., 2004). 이전 난소수술을 받은 병력이 있는 경우 결정을 재고하여야 한다 (GPP).

자궁내막증 환자에서 IVF 전에 GnRH agonist를 3~6개월 사용하는 것은 임신율을 높인다 (Grade A, Evidence level Ia).

최근 Cochrane review에서 3개의 RCT 분석하여 임신율이 GnRH agonist군 (OR 4.28, 95% CI 2.00~9.15)에서 증가한 것을 보고하였다 (Sallam et al., 2006). 그러나 이 논문에서 저자들은 1개의 RCT만 제대로 수행되었으며 향후 이에 대한 기전을 밝혀야 한다고 강조하였다.

### 2. ASRM Guideline

최근 2004년 미국의 IVF-ET 시술의 난자채취당 출산율은 31.6%이다 (Wright et al., 2007). 자궁내막증과 관련된 불임에서, 병기 별로 기대요법보다 IVF-ET가 좋다는 결과를 보인 RCT는 없다. 21명의 자궁내막증이 있는 불임여성을 대상으로 한 소규모 연구에서 IVF-ET시술을 받은 15명과 대조군 6명을 비교하였을 때 IVF-ET 군은 5명 (33%), 대조군은 0명이 임신되었다 (P=NS) (Soliman et al., 1993). 다수의 연구에서 진행된 자궁내막증에서 시술주기 이전에 GnRH agonist를 long-term treatment하는 것이 fecundity를 증가시킬 수 있다고 하였다. 한 연구에서는 Severe 자궁내막증에서 6개월 간 GnRH agonist로 호르몬 억제를 하였을 때 난자채취 개수, 배아이식, 임신율이 증가하였고 preclinical abortion을 줄일 수 있다고 하였다 (Dicker et al., 1992). 다른 보고에서도 자궁내막증 환자에서 IVF-ET 시작 전 GnRH agonist로 장기간 down-regulation하는 것이 효과적이며, IVF-ET군 51명이 유의하게 ongoing pregnancy rate가 높았다 (Surrey et al. 2002). 이러한 연구들에서 자궁내막증 환자에서 IVF-ET시술 시 GnRH agonist로 장기간 전처치하는 것이 착상률을 높인다고 보고하고 있으나 이와 관련된 치료에 대한 근거는 아직 일치하고 있지 않다 (Olivennes et al., 1995).

### 3. ESHRE Guideline

IVF는 난관이상, 남성요인, 다른 치료가 실패했을 경우 적당한 치료이다 (Group B, Evidence Level 2b).

IVF 임신율은 난관요인 불임보다 자궁내막증 불임에서 더 낮다 (Barnhart et al., 2002) (Group A, Evidence Level Ia).

자궁내막증이 4 cm 이상일 경우 복강경 난소낭종 절제술이 추천된다. 이는 조직학적 진단을 확인하고 감염을 낮추며 난포 접근이 용이하고 난소반응이 좋아지는 장점이 있다. 수술 전 난소기능의 감소, 난소를 제거할 가능성에 대해 조언이 필요하다. 이전 난소수술을 받은 병력이 있는 경우 결정을 재고하여야 한다 (GPP).

IVF-ET, ICSI 전 GnRH agonist로 3~6달간 치료하는 것은 임상적 임신율을 4배 증가시킨다 (Sallam et al., 2006) (Grade A, Evidence Level 1b).

난관기능 이상과 난관과 난소 상호작용 이상으로 난관으로 난자 진입에 장애를 일으키며 난관 내 난자, 정자, 배아의 이동에 장애를 일으킬 수 있다. IVF-ET는 유착이 있고, 자궁내막증, 난관 폐쇄가 있는 중증 자궁내막증에 사용되어야 한다.

한편 대단위 연구인 SART와 HFEA에 따르면 자궁내막증에서 임신율에 영향을 미치지 않는 것으로 보고하고 있다 (Templeton et al., 1996). 그러나 SART와 HFEA의 결과는 여러 confounding factor를 조절하지 않은 단점이 있다.

22개의 연구를 종합한 meta-analysis에서 2,377주기의 자궁내막증 환자와 4,383의 정상군을 confounding variable을 교정하여 비교한 결과 35% 임신의 감소를 보인다고 하였다 (OR, 0.63; CI, 0.51~0.77). 수정률, 착상률, 채취된 평균 난자수, 최고 에스트라디올 농도가 유의하게 자궁내막증군에서 난관요인 불임군보다 낮았다 (Barnhart et al., 2002). 이러한 결과는 자궁내막증이 IVF 성공 시 중요한 여러 요인에 영향을 주는 것임을 암시한다.

자궁내막증 환자에서 임신율이 감소하는 기전을 알기 위해 난자기증 IVF를 대상으로 한 연구가 진행되었다. 정상 기증 난자로 stage III/IV 자궁내막증 여성 (n=25)과 자궁내막증이 없는 여성 (n=35)에게 무작위 배정으로 이식하였을 때 착상률과 임신율은 비슷하였다 (Simon et al., 1994). 대조적으로 다른 소규모 후향적 연구에서 정상 골반을 가진 stage III/IV 자궁내막증 여성 (n=14)에서 기증된 난자로 이식 시 배아의 질과 착상률이 감소된다고 하였다 (Garrido et al., 2002). 자궁내막증 관련된 subfertility는 endometrial receptivity 보다 난자 질을 떨어지는 것으로 설명할 수 있다. 난관요인 불임과 비교하여 자궁내막증 환자가 COH/IVF의 영향을 분석하였을 때 난소 자궁내막증 환자에서 유의하게 난소반응이 감소하였다. 그러나 COH에 반응하는 난소 자궁내막증군에서 난관요인 불임군과 IVF 5번째 주기까지 비슷한 누적임신율 (63.3% vs 62.6%), live birth rate (46.8% vs 50.9%)을 보였으며 자궁내막증은 gonadotropin에 대한 난소의 반응이 감소시키지만 IVF 성공 확률을 감소시키지 않는다고 하였다 (Al-Azemi et al., 2000).

자궁내막증이 estrogen 의존성 질환이므로 COH 동안 supraphysiological estradiol level의 negative effect가 있을 수 있다. COH 결과로 자궁내막증 병변과 재발이 거의 증가하지 않으나 COH와 관련된 심한 증상과 Plasma estradiol과 증상과 관련성의 증례보고가 있었다 (Renier et al., 1995; Govaerts et al., 1998; Anaf et al., 2000).

자궁내막증을 수술적 제거 후 IVF-ET 결과를 측정된 RCT는 없다. 후향적 연구에서 IVF-ET 중 자궁내막증이 있을 때 난소의 gonadotropin 반응에 유의한 영향을 끼치지 않는다고 하였다 (Tinkanen and Kujansuu, 2000; Wong et al., 2004). 후향적 연구에서 자궁내막증을 수술적 제거 후 IVF-ET 147주기와 자궁내막증이 있는 상태에서 한 IVF-ET 63주기를 비교한 결과 채집된 난자수와 임신율에서 차이가 없었다 (Garcia-Velasco et al., 2004).

자궁내막증의 수술적 절제로 정상적인 조직의 파괴가 일어나고 gonadotropin의 반응이 저하될 것인가에 대한 것은 논란 중이다. 과거 후향적 연구들을 보면 임신능력의 감소가 자궁내막증 자체보다는 수술로 인해 일부 일어날 가능성이 있다.

요약하면, 자궁내막증의 복강경 수술이 난소기능과 IVF-ET 결과를 향상시킨다는 증거가 없으므로, 환자들과 개개인 단위로 고려되어야 한다. 물론 수술적 치료가 조직학적 진단, 암의 배제, 통증의 감소, 낭종 파열 및 부속기 염전의 예방시키는 장점이 있으나, 수술 도중 정상 난소조직이 손실되어 난소기능부전이 생길 가능성이 적지만 존재하므로 특히 자궁내막증으로 이전에 수술을 받은 경우에 조심하여야 한다.

최근 Cochrane review에서 3개의 RCT 분석하여 임신율이 GnRH agonist군 (OR 4.28, 95% CI 2.00~9.15)에서 증



가한 것을 보고하였다 (Sallam et al., 2006). 그러나 이 논문에서 저자들은 1개의 RCT만 제대로 수행되었고 기전을 밝힐 필요성을 강조하였다.

전향적 무작위 배정연구에서 stage III/IV 자궁내막증에서 IVF/ICSI 3주기 후 ultralong (5~6개월) GnRH agonist 치료군 (82%)과 long protocol (40%)에서 임신율의 차이를 보고하였다 (Rickes et al., 2002). 비슷한 전향적 무작위 배정연구에서 25명의 IVF 전 3개월 간 GnRH agonist 치료군이 26명의 mid-luteal start long protocol군 보다 유의하게 주기당 ongoing pregnancy rate가 높았다. 체질 난자수, 수정률, 착상률은 차이를 보이지 않았다. 그러나 무작위 배정이 성공적이 못해서 ultralong protocol 군이 moderate, severe 자궁내막증군이 더 많았다 (Surrey et al., 2002). 결과적으로 IVF-ET시 GnRH agonist-induced pituitary downregulation을 3~6개월 하는 것이 특히 moderate, severe 자궁내막증 환자에서 도움이 된다.

### VIII. 자궁내막증을 가진 불임환자에 대한 임상적 접근 (ASRM Guideline)

자궁내막증과 관계된 불임의 치료에 대한 여러 형태의 치료의 효율성을 비교, 평가한 RCT가 적기 때문에 임상적 결정을 내리기가 쉽지 않다. 확실한 결론을 내릴만한 자료가 부족하고 연구마다 상반되는 결론을 보이고 있다. Stage I/II 자궁내막증으로 의심되는 불임여성에서 clomiphene, gonadotropin, IVF-ET 전에 복강경을 할 것인지 환자의 나이, 불임 기간, 골반통 등을 고려하여 결정을 하여야 한다. 복강경 시행 시 육안으로 판별된 자궁내막증 병변을 안전하게 제거하여야 한다. 이러한 것은 환자와 충분한 상의를 한 후 시행되어야 한다. 물론 통증이 주증상이라면 복강경 수술은 정당화될 수 있다. 복강경 수술 후 기대요법도 젊은 여성에서는 한 가지 선택될 수 있다. 또한 과배란 유도 및 COH/UI도 세안할 수 있다. 여성의 나이는 치료를 결정하는 데 중요한 기준이 된다. 35세 이후에서는 fecundity가 감소하고 자연유산이 증가한다. 고령의 자궁내막증 환자는 fecundity가 추가적으로 감소하므로, 기대요법보다는 COH/UI, IVF-ET와 같이 집중적인 치료계획을 세우는 것이 합리적이다. Stage III/IV 자궁내막증 이외의 다른 원인이 없는 불임여성은 보존적으로 복강경 수술을 하거나 필요하다면 개복술을 시행하는 것이 좋다. 여러 연구에서 Stage III/IV 자궁내막증 불임 환자들에서 수술적 치료로 임신율이 증가되는 것을 보고하고 있으며 기대요법은 좋은 선택이 아니라고 보고하였다.

Stage III/IV 자궁내막증을 가진 불임여성에서 이전에 1번 이상의 불임수술을 시행한 병력이 있다면 IVF-ET가 가장 좋은 방법이다. IVF-ET 단독과 IVF-ET 후 수술 후 임신의 영향을 평가한 영향력 있는 전향적 무작위 배정 연구가 적다. IVF-ET를 받은 23명의 stage III/IV 자궁내막증군과 18명의 반복 수술군에 대한 후향적 연구에서 9개월간 임신율이 2회의 IVF-ET 시술군은 70%, 반복 수술군은 24%였다고 보고하였다 (Kemmann et al., 1993). 만약 초기 수술로 moderate, severe 자궁내막증에서 임신 실패 시 IVF-ET는 효과적인 대안이다. 결론적으로 자궁내막증과 관련된 불임에서 IVF-ET와 수술의 임신에 대한 효과를 평가할 만한 자료는 제한적이다.

### IX. 요약

#### 1. RCOG Guideline

- 1) Minimal, mild 자궁내막증에서 임신만을 위한 난소기능 억제는 효과적이 못하며 이 적응증만을 위해 사용해서는 안 된다.
- 2) Minimal, mild 자궁내막증에서 진단적 복강경보다는 자궁내막증 병변과 유착제거가 더 효과적이다 (Jacobson et al., 2002) (Grade A, Evidence Level 1a).
- 3) 수술 후 호르몬치료는 임신율과 관계가 없다 (Yap et al., 2004) (Grade A, Evidence Level 1a).

- 4) Tubal flushing이 자궁내막증과 관련된 불임에 효과적이다 (Johnson et al., 2005) (Grade A, Evidence level Ib).
- 5) IUI는 minimal, mild 자궁내막증에서 임신을 증가시킨다.
- 6) IVF는 난관기능에 문제가 있거나, 남성원인 혹은 다른 불임치료가 실패 시 적합한 방법이다 (Grade B, Evidence level III).

## 2. ASRM Guideline

- 1) 자궁내막증과 관련된 불임 치료에 대한 RCT는 적다.
- 2) 여성의 나이, 불임 기간, 가족력, 골반통, 자궁내막증의 병기 등을 고려하여 치료계획을 세워야 한다.
- 3) 복강경 시행 시, 육안으로 확인 가능한 병변을 안전하게 제거하여야 한다.
- 4) Stage I/II 자궁내막증이 있는 젊은 불임여성은 기대요법, 복강경 후 COH/IUI가 고려할 수 있으나, 35세 이상인 경우는 COH/IUI나 IVF-ET를 시행하여야 한다.
- 5) Stage III/IV 자궁내막증이 있는 불임여성은 보존적인 복강경 수술이나, 필요 시 개복술을 시행하여야 한다.
- 6) Stage III/IV 자궁내막증 환자에서 보존적 수술 후 임신 실패, 혹은 고령인 경우는 IVF-ET가 효과적인 대안이다.

## 3. ESHRE Guideline

- 1) Minimal, mild 자궁내막증에서 임신만을 위한 난소기능 억제는 효과가 못하며 이 적응증만을 위해 사용해서는 안 된다.
- 2) Minimal, mild 자궁내막증에서 진단적 복강경보다는 자궁내막증 병변과 유착제거가 더 효과적이다 (Jacobson et al., 2002) (Grade A, Evidence Level 1a).
- 3) 수술 후 호르몬치료는 임신율에 영향을 미치지 못한다 (Yap et al., 2004) (Grade A, Evidence Level 1a).
- 4) Minimal, mild 자궁내막증에서 IUI는 임신율을 향상시키고 난소 자극의 경우 효과적이거나 unstimulated IUI는 불확실하다 (Tummon et al., 1997) (Grade A, Evidence Level 1b).
- 5) IVF는 난관이상, 남성요인, 다른 치료가 실패했을 경우 적당한 치료이다 (Group B, Evidence Level 2b).
- 6) IVF 임신율은 난관요인 불임보다 자궁내막증 불임에서 더 낮다 (Barnhart et al., 2002) (Group A, Evidence Level 1a).
- 7) 자궁내막증이 4 cm 이상일 경우 복강경 난소낭종제거술이 추천된다. 이는 조직학적 진단을 확인하고 감염을 낮추며 난포 접근이 용이하고 난소반응이 좋아지는 장점이 있다. 수술 전 난소기능의 감소, 난소를 제거할 가능성에 대해 조언이 필요하다. 이전 난소수술을 받은 병력이 있는 경우 결정을 재고하여야 한다 (GPP).
- 8) IVF-ET, ICSI전 GnRH agonist로 3~6달간 치료하는 것은 임상적 임신율을 4배 증가시킨다 (Sallam et al., 2006) (Grade A, Evidence Level 1b).

## 참 고 문 헌

- Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993; 59: 35-44.
- Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15: 72-5.

- Al-Inany HG, Crosignani PG, Vercellini P. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind [letters]. *Hum Reprod* 2000; 15: 2447-8.
- Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Englert Y, Peny MO, Fayt I, Noel JC. Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000; 15: 790-4.
- Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-7.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.
- Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33: 179-83.
- 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: 1176-80.
- Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-7.
- Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 6-7.
- Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64: 22-8.
- Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 1083-8.
- Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 1083-8.
- Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57: 597-600.
- ESHRE Guideline [<http://guidelines.endometriosis.org/concise-infertility.html>].
- Fayez JA, Collazo LM, Vernon C. Comparison of different modalities of treatment for minimal and mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 927-32.
- Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 660-5.
- Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58: 28-31.
- Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C, et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1345-50.
- Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriosis before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-7.

- Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2000; 8: 95-103.
- Govaerts I, Devreker F, Delbaere A, Revelard P, Englert Y. Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 239-43.
- Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-4.
- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-83.
- Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram-VCI, Canis M, Malinak LR, Schenken RS. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 822-9.
- Hammond MG, Jordan S, Sloan CS. Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 480-5.
- Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod* 2005; 20: 3000-7.
- Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70: 527-9.
- Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963-70.
- Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-72.
- Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.
- Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47: 40-4.
- Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001398. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.
- Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986; 46: 141-3.
- Kemmann E, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38: 16-21.
- Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: NICE; 2004 [<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg011NICEguideline>].
- Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal-study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 780-6.
- Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 392-8.

- Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, Momoeda M, Taketani Y. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 Suppl 1: 33-9.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006; 86(5 Suppl): S156-60.
- Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 757-62.
- Renier M, Verheyden B, Termote L. An unusual coincidence of endometriosis and ovarian stimulation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 187-9.
- ROCG Guideline: <http://www.rcog.org.uk/guidelines.asp?PageID=106&GuidelineID>.
- Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment for ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72: 322-4.
- Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004635. DOI: 10.1002/14651858.CD004635.pub2.
- Schenken RS. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. *J Reprod Med* 1998; 43: 269-75.
- Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction - results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-9.
- Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 1239-44.
- Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003; 18: 2450-3.
- Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699-704.
- Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-6.
- Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 872-5.
- The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. *Hum Reprod* 1996; 11: 1779-807.
- Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? *Br Med J* 1987; 294: 1117-9.
- Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 119-22.
- Toma SK, Stovall DW, Hammond MG. The effect of laparoscopic ablation or danocrine on pregnancy rates in patients with stage I or stage II endometriosis undergoing donor insemination. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 253-6.
- Tunmon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8-12.
- Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian

endometriomas? Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 606-10.

Verkauf BS. The incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. J Fla Med Assoc 1987; 74: 6715.

Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 597-606.

Wright VC, Chang J, Jeng G, Chen M, Macaluso M; Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2004. MMWR Surveill Summ 2007; 56: 1-22.

Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003678. DOI: 10.1002/14651858.CD