

# Vai trò nhuộm hóa mô miễn dịch BCL6 nội mạc tử cung ở các trường hợp vô sinh

Nguyễn Thị Hiệp Tuyết<sup>1</sup>, Lê Minh Tâm<sup>2</sup>, Đặng Công Thuận<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

<sup>2</sup> Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

<sup>3</sup> Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

doi:10.46755/vjog.2020.1.798

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Thị Hiệp Tuyết, email: nguyenthiehtuyet@tump.edu.vn

Nhận bài (received) 05/12/2019 - Chấp nhận đăng (accepted) 20/04/2020

## Tóm tắt

Lạc nội mạc tử cung (LNMTTC) là nguyên nhân hàng đầu gây đau và vô sinh ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Việc chẩn đoán LNMTTC còn gặp khó khăn, những hạn chế trong ứng dụng về kiến thức dấu ấn sinh học để sàng lọc, chẩn đoán và theo dõi sự tái phát của bệnh này gây chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị. BCL6 là một phân tử đa tiềm năng vì các gen mục tiêu của nó có liên quan đến các phân tử khác nhau, bao gồm cytokine, chemokine, protein liên quan đến tổn thương DNA, protein liên quan đến apoptosis và các yếu tố phiên mã. BCL6 có vai trò triển vọng là dấu ấn sinh học ở mô nội mạc tử cung chẩn đoán duy nhất để phát hiện LNMTTC ở phụ nữ vô sinh không rõ nguyên nhân và có thể liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc tử cung, bao gồm cả kháng progesterone. Những nghiên cứu về biểu hiện dấu ấn sinh học nội mạc tử cung có thể mở ra con đường mới cho cả điều trị và hỗ trợ sinh sản trong tương lai.

**Từ khoá:** Lạc nội mạc tử cung, BCL6, nội mạc tử cung, biểu hiện dấu ấn sinh học.

## The role of the BCL6 Immunohistochemistry in endometrial tissue in infertility

Nguyen Thi Hiep Tuyet<sup>1</sup>, Le Minh Tam<sup>2</sup>, Dang Cong Thuan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

<sup>2</sup> Hue Center for Reproductive Endocrinology and Infertility, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

<sup>3</sup> Department of Histology - Embryology - Pathology & Forensic Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

## Summary

Endometriosis is the leading cause of pain and infertility among women of reproductive age. The diagnosis of endometriosis still faces difficulties, limitations in application of biomarker knowledge to screen, diagnose and monitor the relapse of this disease, causing delays in diagnosis and treatment. BCL6 is a multi-potential molecule because its target genes are related to various molecules, including cytokines, chemokines, cell cycle regulators, proteins involved in DNA damage, and proteins involved to apoptosis and transcription factors. BCL6 has a promising role as the only diagnostic biomarker in endometrial tissue for detecting endometriosis in unexplained infertility and may be associated with endometrial dysfunction, including progesterone resistance. Studies of endometrial biomarker expression could open up new avenues for treatment and assisted reproduction in future.

**Keyword:** Endometriosis, BCL6, endometrial, biomarker expression

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nội mạc tử cung hoạt động có tính chu kỳ, đáp ứng với hormone, qua các giai đoạn tăng sinh, biệt hóa, thoái hóa mô và tái tạo, có chức năng chính để phôi làm tổ. Những thay đổi mạnh mẽ theo chu kỳ được điều hoà trực tiếp và gián tiếp bởi các steroid sinh dục estrogen và progesterone và qua trung gian yếu tố cận tiết bao gồm các cytokine hệ thống miễn dịch và chemokine [1].

Theo Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ, vô sinh không

rõ nguyên nhân được ước tính chiếm 5% đến 10% các cặp vợ chồng bị vô sinh [2]. Trong số những trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân thì có ít nhất 40% trường hợp sẩy liên tiếp [3]. Lạc nội mạc tử cung (LNMTTC) được phát hiện chủ yếu trong các trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân, chẩn đoán xác định dựa vào nội soi [4]. Mặc dù nội soi có ý nghĩa trong chẩn đoán, tuy nhiên kỹ thuật này gây xâm lấn, quy trình thực hiện phức tạp, ở các tuyến chuyên khoa và gây tốn kém cho người

phụ nữ vô sinh. Do đó cần có xét nghiệm thực hiện đơn giản hơn và có giá trị chẩn đoán LNMTC ở nhóm phụ vô sinh không rõ nguyên nhân. LNMTC là nguyên nhân hàng đầu gây đau và vô sinh ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Việc chẩn đoán LNMTC còn gặp khó khăn, những hạn chế trong ứng dụng về kiến thức dấu ấn sinh học để sàng lọc, chẩn đoán và theo dõi sự tái phát của bệnh này gây chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị [5]. Vì vậy, vai trò các xét nghiệm giúp sàng lọc LNMTC ở những phụ nữ vô sinh, vô sinh không rõ nguyên nhân và sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân có ý nghĩa quan trọng.

## 2. LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ NHỮNG THAY ĐỔI TẠI MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG

Mặc dù hoạt động các gen trong cơ chế bệnh sinh của LNMTC dần dần được sáng tỏ qua các nghiên cứu thực nghiệm và một số nghiên cứu lâm sàng [6], [7], [8]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về gen và những ứng dụng thực tiễn trong chẩn đoán, điều trị bệnh lý sản khoa và hỗ trợ sinh sản chưa thực sự phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam. LNMTC có liên quan đến những thay đổi sinh học trong nội mạc tử cung, bao gồm tăng sinh mô, viêm, giảm chết theo chương trình, thay đổi miễn dịch tế bào và giảm đáp ứng với progesterone còn được gọi là kháng progesterone [9]. Protein biểu hiện của gen ức chế sinh u p53 giảm đáng kể trong LNMTC [10]. Biểu hiện của p53 bị ức chế đặc biệt bởi (B cell lymphoma 6 (BCL6), một tiền gen sinh ung (Proto-oncogene) và phiên mã góp phần kiểm soát và biệt hóa chu kỳ tế bào, cũng như ức chế chết theo chương trình. Biểu hiện quá mức của gen này dẫn đến sự tăng sinh tế bào [11]. Vì vậy, nhuộm hóa mô miễn dịch BCL6 ở mảnh sinh thiết nội mạc tử cung có thể được coi là một xét nghiệm tiềm năng, thực hiện được tại các bệnh viện có khoa giải phẫu bệnh. Hiện nay cũng có rất ít thông tin về biểu hiện BCL6 nội mạc tử cung ở người. Một số nhóm tác giả trên thế giới cũng tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ hoặc tiến hành thử nghiệm lâm sàng. Các nghiên cứu thực hiện với mục tiêu đánh giá biểu hiện BCL6 trong nội mạc tử cung qua chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ gặp vấn đề về khả năng sinh sản [12], [13], [14]. Vì vậy, trong bài viết này, chúng tôi tập trung đề cập tới biểu hiện của BCL6 trong nhuộm hóa mô miễn dịch mô niêm mạc tử cung.

Gen BCL6, nằm ở nhiễm sắc thể 3q27, mã hóa protein liên kết DNA 79kd và chất ức chế phiên mã [15]. BCL6 được biểu hiện ở mức độ thấp trong nhiều loại mô, chỉ được biểu hiện nhiều trong các tế bào lympho B ở trung tâm mầm nang bạch huyết, tế bào tuyến ức và tế bào lympho T, tế bào nang tuyến giáp và trong các mô

bạch huyết thứ cấp [16]. Nhiều bằng chứng chỉ ra rằng BCL6 là một phân tử đa tiềm năng vì các gen mục tiêu của nó có liên quan đến các phân tử khác nhau, bao gồm cytokine, chemokine, bộ điều chỉnh chu kỳ tế bào, protein liên quan đến tổn thương DNA, protein liên quan đến apoptosis và các yếu tố phiên mã [17], [18].

Trong LNMTC, dấu ấn sinh học là các sản phẩm protein của gen có sự thay đổi: biểu hiện GLI1 giảm ở phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung, bên cạnh đó gen KRAS, gen SIRT1 và gen BCL6 được phối hợp quá mức dẫn đến biểu hiện mạnh tại tế bào nội mạc tử cung ở phụ nữ bị LNMTC và có khả năng tham gia vào sinh bệnh học của LNMTC [14]. BCL6 được điều chỉnh bởi bộ chuyển đổi tín hiệu và chất kích hoạt của phiên mã 3 (STAT3) - phospho STAT3 (pSTAT3). Mức độ biểu hiện pSTAT3 cao hơn đáng kể trong mô nội mạc tử cung lạc chỗ ở phụ nữ bị LNMTC khi so sánh với phụ nữ không mắc LNMTC trong cả hai giai đoạn tăng sinh và hoàng thể [19]. Giống như pSTAT3, BCL6 được biểu hiện quá mức trong các loại ung thư khác nhau, trong khi p53 giảm biểu hiện [20]. Những mối quan hệ này có thể giải thích cho kiểu hình tăng sinh và viêm của LNMTC. Hơn nữa, với vai trò ức chế gen, BCL6 có thể giải thích cho sự kháng progesterone thông qua việc giảm các yếu tố trung gian progesterone [21].

## 3. SINH THIẾT NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH

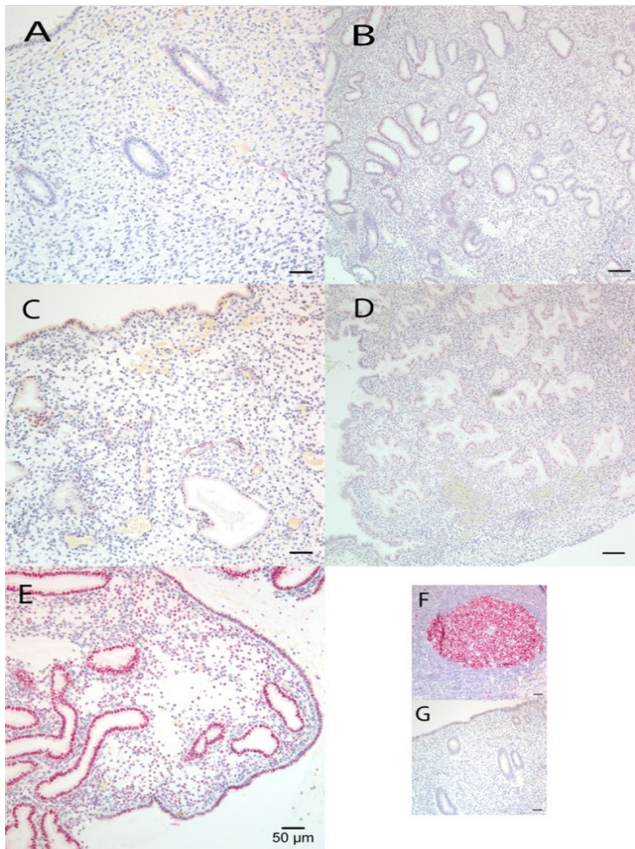
### Sinh thiết nội mạc tử cung

Sinh thiết nội mạc tử cung được thực hiện trong khoảng ngày thứ 7 đến 10 ngày sau đỉnh LH (pha hoàng thể) [13], [22]. Tùy theo từng thiết kế nghiên cứu mà mẫu sinh thiết có thể được lấy ở pha tăng sinh hay pha hoàng thể [14]. Mảnh sinh thiết nội mạc tử cung được ngâm trong formol 10%, trải qua quy trình đúc khối nén, cắt lát tiêu bản, nhuộm mảnh mô (H.E thường quy) và nhuộm hóa mô miễn dịch BCL6.

### Cách đánh giá biểu hiện của BCL6 tại mẫu mô

Biểu hiện của BCL6 được đánh giá bán định lượng trên mảnh mô nhuộm hóa mô miễn dịch theo điểm số mô học (HSCORE – Histology Score), được tính theo công thức:  $HSCORE = \sum Pi (i + 1)/100$ , trong đó  $i =$  cường độ nhuộm màu với giá trị 1, 2, hoặc 3 (tương ứng mức yếu, trung bình hoặc mạnh) và  $Pi$  là tỷ lệ phần trăm của các tế bào biểu mô nhuộm màu cho mỗi cường độ [23].

Biểu hiện BCL6 gọi là dương tính khi HSCORE trên ngưỡng 1,4, dựa theo kết quả nghiên cứu của Evans-Hoeker E và cộng sự (2016) [13].



Hình 1. Biểu hiện BCL6 trong mẫu mô nội mạc tử cung qua các giai đoạn của chu kỳ kinh nguyệt [13]

- (A) Pha tăng sinh, biểu hiện BCL6 bình thường
- (B) Pha hoàng thể sớm, biểu hiện BCL6 bình thường
- (C) Giữa pha hoàng thể, biểu hiện BCL6 bình thường
- (D) Pha hoàng thể muộn, biểu hiện BCL6 bình thường
- (E) Giữa pha hoàng thể, biểu hiện BCL6 dương tính tại mẫu niêm mạc tử cung, ở bệnh nhân có LMTC
- (F) Chứng dương (nang lympho)
- (G) Chứng âm

#### 4. BIỂU HIỆN CỦA BCL6 Ở NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BỆNH NHÂN VÔ SINH

Evans-Hoeker E và cộng sự (2016) đánh giá biểu hiện BCL6 trong các mẫu nội mạc tử cung ở hai giai đoạn tăng sinh và giai đoạn hoàng thể. BCL6 tăng tối thiểu trong giai đoạn hoàng thể so với giai đoạn tăng sinh ở bệnh nhân nhóm sinh sản bình thường. Biểu hiện BCL6 cao hơn đáng kể trong giai đoạn hoàng thể của bệnh nhân LMTC (n = 29) so với nhóm chứng mà không bị LMTC (n = 20; p < 0,0001). Nhóm chứng có mức độ biểu hiện BCL6 giai đoạn hoàng thể thấp so với nhóm vô sinh không rõ nguyên nhân (n = 119). Diện tích dưới đường cong ROC 94% (95% CI 85 - 100%); p < 0,0001, với ngưỡng HSCORE là 1,4 để phân biệt các trường hợp có và không có LMTC. Sử dụng giá trị ngưỡng này, BCL6 dương tính trong 88% trường hợp có vô sinh không rõ nguyên nhân. Kiểm tra nội soi 65 bệnh nhân có biểu hiện BCL6 cao, kết quả ghi nhận 61/65 trường hợp (93,8%) phát hiện có LMTC, 3 trường hợp (4,6%) có ứ dịch vòi tử cung và 1 (1,5%) có khung chậu bình thường. Những dữ liệu này cho thấy BCL6 có vai trò triển vọng là dấu ấn sinh học chẩn đoán duy nhất để phát hiện LMTC ở phụ nữ vô sinh không rõ nguyên nhân và có thể liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc tử cung, bao gồm cả kháng progesterone [13].

Fox CW và cộng sự (2016), so sánh biểu hiện BCL6 và SIRT1 ở phụ nữ bị vô sinh không rõ nguyên nhân và

sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. Biểu hiện BCL6 và SIRT1 có thể là dấu ấn sinh học của kháng progesterone và có mối tương quan thuận ở bệnh nhân vô sinh không rõ nguyên nhân, nhưng không có ở phụ nữ sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. SIRT1 tăng cao trong vô sinh không rõ nguyên nhân nhưng không tăng liên tục trong sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân và có thể là yếu tố quyết định cho tình trạng kháng progesterone và giải thích lý do tại sao phôi không làm tổ. Những kết quả này cho thấy vai trò của phức hợp BCL6/SIRT1 là mục tiêu chẩn đoán và/hoặc khả năng điều trị ở phụ nữ sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân và có thể giải thích cho sự khác biệt hai tình trạng này [24]. Từ tiền đề này, nhóm tác giả công bố 1 nghiên cứu mới năm 2019, thực hiện ở 110 phụ nữ, trong đó có 28 người nhóm sinh sản bình thường, 29 người nhóm sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân, 53 người nhóm vô sinh không rõ nguyên nhân. Kết quả ghi nhận giá trị trung bình biểu hiện BCL6 theo HSCORE giữa các nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê: Nhóm chứng: 0,3 (0,02 - 0,5); nhóm sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân: 3 (1,9 - 3,6); vô sinh không rõ nguyên nhân: 2,9 (1,6 - 3,1), (p < 0,0001). Biểu hiện BCL6 ở nội mạc tử cung cao ở 65/82 (79%) phụ nữ trong tổng số cả hai nhóm sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân và vô sinh không rõ nguyên nhân. Từ kết quả này tiến hành nội soi chẩn đoán một số trường hợp, LMTC được phát hiện ở 9/11 trường hợp sẩy thai liên

tiếp không rõ nguyên nhân và 20/21 trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân [25].

Tương tự về thiết kế nghiên cứu, Slizewsk. D và cộng sự (2017) báo cáo mức độ biểu hiện BCL6 nội mạc tử cung là dương tính (HSCORE > 1,4) trong 2/28 (7%) ở nhóm chứng sinh sản bình thường so với 103/116 (88,7%) nhóm vô sinh không rõ nguyên nhân và 32/43 (74,4%) nhóm sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. Biểu hiện giá trị trung bình và trung vị của BCL6 là thấp nhất trong nhóm chứng, mức độ trung bình trong nhóm sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân và cao nhất trong vô sinh không rõ nguyên nhân. Mức tăng BCL6 trong vô sinh không rõ nguyên nhân gấp 2 lần so với nhóm chứng ( $p = 0,04$ ). Nội soi thăm dò chẩn đoán đã chứng minh LN-MTC hoặc ứ dịch vòi tử cung ở 98% và 89% những người nhóm vô sinh không rõ nguyên nhân hoặc sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân có BCL6 tăng [12].

Với những bằng chứng trong nghiên cứu các nhóm tác giả, cho thấy rằng BCL6 là một dấu ấn sinh học có giá trị trong chẩn đoán nguyên nhân ở các trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân và sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. Kết hợp với nội soi chẩn đoán để khẳng định nguyên nhân dẫn đến chủ yếu là LNMTTC. Vì vậy, xét nghiệm hóa mô miễn dịch BCL6 nội mạc tử cung có giá trị trong chẩn đoán nguyên nhân, từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng sản khoa có định hướng chẩn đoán và điều trị rõ ràng.

## 5. BCL6 NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ KẾT QUẢ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Vấn đề giải thích thất bại thụ tinh tự nhiên cũng như trong thụ tinh trong ống nghiệm cũng đã được chỉ rõ nguyên nhân từ yếu tố vô sinh nam và vô sinh nữ. Đồng thời các yếu tố nguy cơ dự đoán dẫn đến thất bại làm tổ cũng như tỷ lệ thấp ở thai lâm sàng và tỷ lệ trẻ sinh sống trong hỗ trợ sinh sản được nghiên cứu nhiều. Tuy nhiên, vấn đề nghiên cứu tại mô nội mạc tử cung để chỉ rõ nguyên nhân vô sinh vẫn còn để ngỏ, ít nghiên cứu được báo cáo. Khảo sát y văn hiện nay có 2 nghiên cứu đã tiến hành và được công bố, và 1 nghiên cứu đang tiến hành (đã đăng ký thử nghiệm trên <https://clinicaltrials.gov/>).

Almquist LD và cộng sự (2017), đánh giá biểu hiện BCL6 nội mạc tử cung (ngưỡng HSCORE 1,4) tiên lượng kết quả IVF ở phụ nữ bị vô sinh không rõ nguyên nhân. Mẫu sinh thiết được lấy trong vòng 6 tháng trước khi bệnh nhân thực hiện IVF ở chu kỳ chuyển phôi tươi. Kết quả cho thấy: đối với tỷ lệ thai lâm sàng, nhóm có biểu hiện BCL6 thấp có tỷ lệ cao hơn đáng kể (11/17; 64,7%; 95% CI 41,3 - 82,6) so với nhóm có biểu hiện BCL6 cao (9/52; 17,3%; 95% CI 9,3 - 30,8); ở những phụ nữ có biểu hiện BCL6 bình thường thì RR (relative risk): 0,267 (95% CI 0,13 - 0,53;  $p = 0,0004$ ) và AB (absolute benefit): 47,4% (95% CI 22,5 - 72,0). Tỷ lệ sinh sống cũng cao hơn đáng

kể ở những phụ nữ có biểu hiện BCL6 thấp (10/17; 58,8%; 95% CI 36,0 - 78,4) so với những phụ nữ có biểu hiện BCL6 cao (6/52; 11,5%; 95% CI 5,4 - 23,0); RR: 0,19 (95% CI 0,08 - 0,45;  $P = 0,0002$ ), AB: 47,3% (95% CI 21,8 - 67,8). Như vậy, biểu hiện bất thường của BCL6 nội mạc tử cung có liên quan đến kết quả trong các chu kỳ IVF. Cần nhiều nghiên cứu hơn để xác định các yếu tố liên quan đến kết quả làm tổ của phôi và xác định hướng điều trị tốt nhất trước khi điều trị IVF cho phụ nữ có biểu hiện BCL6 bất thường [22].

Một nghiên cứu can thiệp dựa trên kết quả biểu hiện của BCL6 được tiến hành bởi Likes CE và cộng sự. Với mục tiêu đánh giá hiệu quả của điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật nội soi trước chuyển phôi ở phụ nữ có biểu hiện BCL6 nội mạc tử cung bất thường (HSCORE  $\geq 1,4$ ) và nghi ngờ LNMTTC. Những phụ nữ có kết quả BCL6 bất thường được điều trị trước chuyển phôi bằng điều trị nội soi LNMTTC hoặc GnRH agonist trong 2 tháng được so sánh với một nhóm không điều trị (nhóm chứng). Nhóm phụ nữ được điều trị bằng phương pháp nội khoa và phẫu thuật nội soi điều trị LNMTTC có tỷ lệ thai sinh sống cao hơn đáng kể, lần lượt là (5/10; 50%; 95% CI 23,7 - 76,3) và (11/21; 52,4%; 95% CI 32,4 - 71,7), so với nhóm chứng (4/54; 7,4%; 95% CI 2,9 - 17,6); AB (absolute benefit) là 44,2% (16,31; 95% CI 24,6 - 61,2). Ở nhóm chứng không điều trị, tỷ lệ sẩy thai cao hơn đáng kể so với nhóm điều trị. Từ các kết quả cho thấy nhóm phụ nữ LNMTTC và biểu hiện BCL6 bất thường ở nội mạc tử cung có tỷ lệ sẩy thai cao, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ sinh sống, tỷ lệ thai lâm sàng thấp so với nhóm phụ nữ được điều trị nội khoa và phẫu thuật trước khi chuyển phôi [26].

Hiện nay, một thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành tại Đại học Stanford về dấu ấn nội mạc tử cung dự đoán kết quả của IVF, trong đó đánh giá biểu hiện BCL6 và SIRT1 (Predicting Endometrial Receptivity for Optimal Reproductive Management - PERFORM), thời gian tiến hành nghiên cứu từ 1/2020 – 12/2021. Điều này cho thấy một xu hướng nghiên cứu mới trong hỗ trợ sinh sản về dấu ấn sinh học ở nội mạc tử cung, cũng như tạo tiền đề cho những nghiên cứu mới trong cải thiện tỷ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm.

## 6. KẾT LUẬN

Biểu hiện của BCL6 ở mẫu mô nội mạc tử cung tăng cao ở những phụ nữ có LNMTTC, cũng như ở những phụ nữ vô sinh và sẩy thai liên tiếp mà các xét nghiệm đánh giá khả năng sinh sản là bình thường.

Phụ nữ bị sẩy thai không rõ nguyên nhân có ít lựa chọn điều trị, những nghiên cứu về biểu hiện dấu ấn sinh học nội mạc tử cung có thể mở ra con đường mới cho cả điều trị và hỗ trợ sinh sản trong tương lai.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Large MJ, DeMayo FJ. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;358(2):155-65.
2. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertility and Sterility*. 2006;86(5):S264-S7.
3. Kutteh WH. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Seminars in reproductive medicine*. 2015;33(3):161-8.
4. Tsuji I, Ami K, Miyazaki A, Hujinami N, Hoshiai H. Benefit of diagnostic laparoscopy for patients with unexplained infertility and normal hysterosalpingography findings. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2009;219(1):39-42.
5. Stratton P. The tangled web of reasons for the delay in diagnosis of endometriosis in women with chronic pelvic pain: will the suffering end? *Fertility and Sterility*. 2006;86(5):1302-4.
6. Panzan MQ, Mattar R, Maganhin CC, Simões RdS, Rossi AGZ, da Motta ELA, et al. Evaluation of FAS and caspase-3 in the endometrial tissue of patients with idiopathic infertility and recurrent pregnancy loss. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;167(1):47-52.
7. Zubor P, Hatok J Fau - Galo S, Galo S Fau - Dokus K, Dokus K Fau - Klobusiakova D, Klobusiakova D Fau - Danko J, Danko J Fau - Racay P, et al. Anti-apoptotic and pro-apoptotic gene expression evaluated from eutopic endometrium in the proliferative phase of the menstrual cycle among women with endometriosis and healthy controls. (1872-7654 (Electronic)).
8. Zhou M, Fu J, Xiao L, Yang S, Song Y, Zhang X, et al. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. (1460-2350 (Electronic)).
9. Young SL, Lessey BA. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2010;28(1):5-16.
10. Allavena G, Carrarelli P, Del Bello B, Luisi S, Petraglia F, Maellaro E. Autophagy is upregulated in ovarian endometriosis: a possible interplay with p53 and heme oxygenase-1. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1244-51.e1.
11. Shaffer AL, Yu X, He Y, Boldrick J, Chan EP, Staudt LM. BCL-6 Represses Genes that Function in Lymphocyte Differentiation, Inflammation, and Cell Cycle Control. *Immunity*. 2000;13(2):199-212.
12. Slizewski D, Crowe R, Young SL, Lessey BA. Endometriosis is a common denominator in unexplained pregnancy loss and infertility based on BCL6 testing. *Fertility and Sterility*. 2015;104(3):e83-e4.
13. Evans-Hoeker E, Lessey BA, Jeong JW, Savaris RF, Palomino WA, Yuan L, et al. Endometrial BCL6 Overexpression in Eutopic Endometrium of Women With Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016;23(9):1234-41.
14. Yoo J-Y, Kim TH, Fazleabas AT, Palomino WA, Ahn SH, Tayade C, et al. KRAS Activation and over-expression of SIRT1/BCL6 Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis and Progesterone Resistance. *Sci Rep*. 2017;7(1):6765-.
15. Hsi ED, Yegappan S. Lymphoma immunophenotyping: a new era in paraffin-section immunohistochemistry. *Advances in anatomic pathology*. 2001;8(4):218-39.
16. Cattoretti G, Chang CC, Cechova K, Zhang J, Ye BH, Falini B, et al. BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood*. 1995;86(1):45-53.
17. Arima M, Toyama H, Ichii H, Kojima S, Okada S, Hatano M, et al. A putative silencer element in the IL-5 gene recognized by Bcl6. *J Immunol*. 2002;169(2):829-36.
18. Harris MB, Chang CC, Berton MT, Danial NN, Zhang J, Kuehner D, et al. Transcriptional repression of Stat6-dependent interleukin-4-induced genes by BCL-6: specific regulation of iepsilon transcription and immunoglobulin E switching. *Mol Cell Biol*. 1999;19(10):7264-75.
19. Kim BG, Yoo JY, Kim TH, Shin JH, Langenheim JF, Ferguson SD, et al. Aberrant activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) signaling in endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2015;30(5):1069-78.
20. Yao D, Cai G-H, Chen J, Ling R, Wu S-X, Li Y-P. Prognostic value of p53 alterations in human osteosarcoma: a meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6725-33.
21. Lin SC, Li YH, Wu MH, Chang YF, Lee DK, Tsai SY, et al. Suppression of COUP-TFII by proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3):E427-37.
22. Almquist L, Likes C, Stone B, Brown K, Savaris R, Forstein D, et al. Endometrial BCL6 testing for the prediction of in vitro fertilization outcomes: a cohort study. *Fertility and Sterility*. 2017;108.
23. Budwit-Novotny Da Fau - McCarty KS, McCarty Ks Fau - Cox EB, Cox Eb Fau - Soper JT, Soper Jt Fau - Mutch DG, Mutch Dg Fau - Creasman WT, Creasman Wt Fau - Flowers JL, et al. Immunohistochemical analyses of estrogen receptor in endometrial adenocarcinoma using a monoclonal antibody. (0008-5472 (Print)).
24. Fox CW, Young SL, Jeong J, Palomino WA, Lessey BA. BCL6 AND SIRT1 expression in unexplained infertility versus unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2016;106(3):e219.
25. Fox CW, Savaris RF, Jeong J-W, Kim TH, Miller PB, Likes CE, et al. Unexplained recurrent pregnancy loss and unexplained infertility: twins in disguise. *Human Reproduction Open*. 2019;2020(1).
26. Likes CE, Cooper LJ, Efirid J, Forstein DA, Miller PB, Savaris R, et al. Medical or surgical treatment before embryo transfer improves outcomes in women with abnormal endometrial BCL6 expression. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(3):483-90.