

Kiaušidžių endometriomos ir nevaisingumas: gydymo galimybės tausojant kiaušidžių rezervą

OVARIAN ENDOMETRIOMAS AND INFERTILITY: OPTIONS OF TREATMENT WHILE PRESERVING OVARIAN RESERVE

GABRIELĖ KUČIAUSKAITĖ¹, LAIMA MALECKIENĖ², EIMANTAS ŠVEDAS², SAULIUS PAŠKAUSKAS²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Akušerijos ir ginekologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje aptariamos kiaušidžių endometriomų ir vaisingumo sąsajos, skirtingų chirurginio gydymo būdų įtaka atkryčių dažniui, kiaušidžių rezervui bei pagalbinio apvaisinimo rezultatams. Literatūros apžvalgai tinkamų straipsnių paieška vykdyta „PubMed“ ir „Science Direct“ elektroninėse duomenų bazėse. Atrinkti 23 straipsniai anglų kalba, turintys prieigą prie viso teksto ir išspausdinti pastarojo dešimtmečio laikotarpiu. Apžvelgiama literatūra apie endometriomos skleroterapiją kaip minimaliai invazinį metodą, galintį turėti teigiamos įtakos pagalbinio apvaisinimo veiksmingumui.

Reikšminiai žodžiai: endometrioma, nevaisingumas, gydymas pagalbinio apvaisinimo būdu, kiaušidžių rezervas, skleroterapija.

Summary. This review describes the relationship between ovarian endometriomas and fertility, the impact of different types of surgery on recurrence rates, ovarian reserve and the results of infertility treatment. We performed a comprehensive search in „PubMed“ and „Science Direct“ electronic databases and 23 articles written in English with access to the full text and published in the last decade were selected. Review focuses on the existing literature with regard to sclerotherapy of endometrioma as an minimal invasive method that could improve efficacy of medically assisted reproduction.

Keywords: endometrioma, infertility, medically assisted reproduction, ovarian reserve, sclerotherapy.

IVADAS

Endometrioze nustatoma 25–40 proc. vaisingumo sutrikimų turinčių moterų, 17–44 proc. šia liga sergančių moterų nustatomos kiaušidžių endometriomos, trečdaliui jų – abipusės [1]. Endometriomos turinys aptinkama ląstelių pažeidimą sukeliančių medžiagų: proteolitinių fermentų, geležies, įvairių uždegimo mediatorių ir kt. Nustatyta, kad endometriomos turinys sukelia toksinį poveikį aplink esančiam sveikam kiaušidės audiniui, sutrinka folikulogenezė, blogėja oocitų kokybė. Oksidacinis stresas sukelia oocitų irimą bei apoptozę, mažėja kiaušidžių rezervas [2]. Remiantis literatūros duomenimis, esant kiaušidžių endometriomoms, mažėja natūralaus pastojimo tikimybė, o gydymo pagalbinio apvaisinimo būdu (PAB) rezultatai žymiai prastesni, palyginus su moterimis, kurioms šis nevaisingumo gydymo metodas taikomas dėl kitų indikacijų [3]. Didesnės nei 3 cm arba abipusės kiaušidės endome-

triomos stipriai koreliuoja su sumažėjusiu kiaušidžių funkcinio rezervu, kuris klinikinėje praktikoje dažniausiai vertinamas pagal serumo antimiulerinio hormono (AMH) koncentraciją ir ertminių folikulų skaičių kiaušidėse [4]. Endometriomos *per se* pažeidžia kiaušidžių funkcinį rezervą, o taikant chirurginį gydymą, ypač operuojant pakartotinai dėl atkryčio ir (arba) abipusių cistų, rezervas gali žymiai sumažėti, galimas net priešlaikinis kiaušidžių išsekimas. Tokiais atvejais tikslinga įvertinti priešoperacinį kiaušidžių rezervą, nustatant AMH koncentraciją bei apsvarstyti vaisingumo išsaugojimo galimybes (kiaušidės audinio, oocitų arba embrionų kriokonservaciją) [5].

Pagalbinis apvaisinimas yra veiksmingiausias nevaisingumo gydymo būdas sunkaus laipsnio endometrioze atvejais, tačiau dėl ligos ir (arba) atliktų operacijų sumažėjęs kiaušidžių rezervas neretai tampa kliūtimi pasiekti norimą gydymo rezultatą. Moterims po endometriomų chirurginio gydymo

ir esant mažam funkciniam rezervui nustatomas silpnas atsakas į kontroliuojamąją kiaušidžių stimuliaciją (KKS) gonadotropiniais, gaunama mažai oocitų, nustatomas žymiai mažesnis klinikinių nėštumų ir gimusių gyvų naujagimių dažnis [6]. Nusprendus taikyti KKS, kai kiaušidėse yra endometriomų, gali nepavykti išpunktuoti dalies folikulų, dėl to gaunama mažai oocitų, o pažeidus endometriomos vientisumą, iškyla uždegiminių komplikacijų rizika [7]. Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija (angl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) beveik prieš kelis dešimtmečius teigė, kad moterims, kurioms planuojamas nevaisingumo gydymas PAB, chirurginis kiaušidžių endometriomų pašalinimas tikslingas tik tada, kai cistos yra didesnės nei 3 cm dydžio [8]. Todėl, planuojant nevaisingumo gydymą PAB, kiaušidžių endometriomų klausimas dažnu atveju tampa dilema ir specialistams, ir pacientėms.

ENDOMETRIOMŲ GYDYMAS

Nustačius kiaušidžių endometriomas, reprodukcinį planą turinčioms moterims gydymo planas turėtų būti parenkamas labai atsakingai, atsižvelgiant į pacientės amžių, funkcinį kiaušidžių rezervą, endometriomų dydį, anksčiau taikytą gydymą. Chirurginio gydymo tikslas – palengvinti simptomus (skausmą), ekskliuduoti onkologinę patologiją, pagerinti vaisingumą ir maksimaliai išsaugoti kiaušidžių rezervą. Pasireiškus simptomams ir (arba) nustatius didesnes nei 3 cm skersmens kiaušidžių endometriomas dažniausiai pasirenkamas vienas iš chirurginių būdų – cistos punkcija ir turinio aspiracija, ekscizija (cistektomija), abliacija, vaporizacija arba skleroterapija.

Punkcija ir aspiracija transvaginaliniu arba laproscopiniu būdu yra mažiausiai invazyvus metodas, tačiau susijęs su pakankamai didele endometriomos atkryčio rizika [9]. Šis būdas gali būti taikomas pacientėms, kurių nevaisingumui gydyti reikalingas PAB ir yra didesnės nei 3 cm dydžio kiaušidės endometriomos. Endometriomos punkcija ir turinio pašalinimas prieš pradedant KKS siejama su didesniu gaunamų kiaušialąsčių skaičiumi bei klinikinių nėštumų dažniu [7, 9].

Cistektomija laikoma auksiniu standartu, gydant kiaušidės endometriomas, nes po operacijos yra pakankamai maža atkryčio tikimybė. Tačiau, šalinant pseudokapsulę

bei taikant hemostazę (ypač bipolinę koaguliaciją), neišvengiamai pažeidžiamas sveikas kiaušidės audinys ir po operacijos dažnai nustatomas sumažėjęs funkcinis rezervas [5, 10]. Duomenys apie įvairių energijos rūšių poveikį kiaušidės audiniui yra skirtingi. Araujo ir kt. ištyrė cistektomijos metu taikomų skirtingų hemostazės būdų įtaką kiaušidės rezervui [11]. Remiantis autorių duomenimis, cistektomijos metu taikoma bipolinė koaguliacija, hemostatiniai silantai arba kiaušidės susiuvimas reikšmingos įtakos kiaušidžių rezervui neturi. Younis ir kt. duomenimis, kiaušidžių rezervas ypač pažeidžiamas, atliekant cistektomijas vyresnio reprodukcinio amžiaus moterims, kai nustatytos abiejų kiaušidžių arba didelės apimties endometriomos. AMH koncentracija, praėjus 9–12 mėn. po atliktos vienos cistektomijos, sumažėja 39,5 proc., o po abipusės – iki 57 proc. [10].

Abliacija yra operacija, kai, įpjovus endometriomos sienelę, evakuojamas turinys ir sunaikinamos pseudokapsulės vidinį paviršių dengiančios ląstelės, naudojant bipolinę arba plazmos (argono) koaguliaciją, arba CO₂ lazerio vaporizaciją. Endometriomas šalinant abliacijos būdu, labiau tausojamas kiaušidės rezervas, todėl ši operacija gali būti rekomenduojama, esant abipusėms ir (arba) didesnėms nei 5 cm dydžio endometriomoms. Candiani ir kt. duomenimis, po abliacinės endometriomų operacijos, palyginus su cistektomija, cistų atsinaujinimo dažnis reikšmingai nesiskiria, o AMH koncentracija reikšmingai nesumažėja [12].

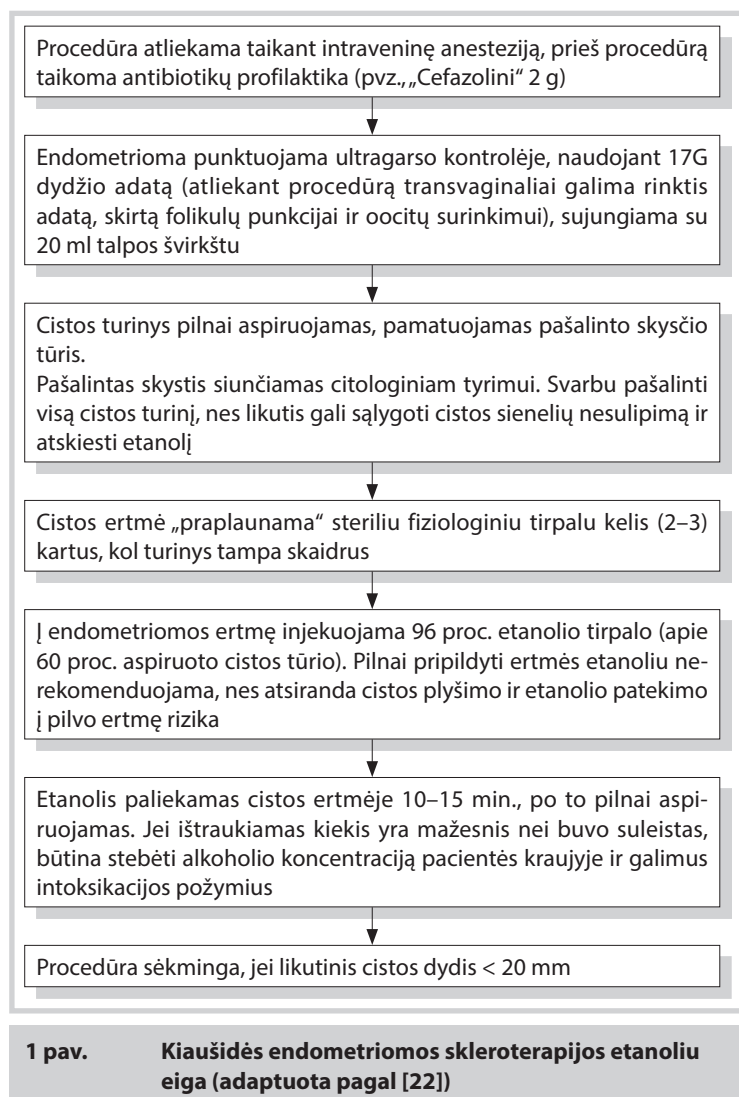
Skleroterapija (cheminė abliacija) yra minimaliai invazyvi procedūra, kurią pirmą kartą 1988 m. aprašė Akamatsu ir kt. Autorių duomenimis, po skleroterapijos endometriomos atkryčiai nustatomi žymiai rečiau, lyginant su cistos punkcija ir aspiracija [13]. Koo ir kt. duomenimis, praėjus 6 mėn. po skleroterapijos, AMH koncentracija reikšmingai nepasikeitė, bet po cistektomijos statistiškai reikšmingai sumažėjo [14, 15].

Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, po atliktos skleroterapijos, taikant gydymą PAB, gaunama daugiau oocitų, nustatomas didesnis klinikinių nėštumų ir gyvų gimusių naujagimių dažnis [15–17]. Miquel ir kt. tyrimas įrodė, kad po endometriomos skleroterapijos etanoliu gyvų gimusių naujagimių dažnis žymiai didesnis (31,3 proc. ir 14,5 proc., $p < 0,05$) nei pacienčių,

Profesinis tobulėjimas

kurioms taikytas PAB gydymas, esant endometriomoms kiaušidėse [17].

Skleroterapija yra minimaliai invazyvi procedūra, kurią saugu ir veiksminga atlikti, kai kiaušidėse yra 4–10 cm dydžio endometriomų [14]. Didesnių nei 10 cm diametro endometriomų atveju dažniau susiformuoja vidinės pertvaros, sudarančios kelias ertmes, dėl to sklerozuojanti medžiaga gali nepasiekti cistos vidinio paviršiaus visose ertmėse, todėl procedūra gali būti neveiksminga [18]. Skleroterapijai naudojamos medžiagos turi pasižymėti cheminėmis, fizikinėmis ir biologinėmis savybėmis, kurios sukelia kontroliuojamą uždegiminį atsaką, todėl skleroterapijai gali būti naudojamas etanolis, tetraciklinas, eritromicinas, metrotreksatas ir lauromakrogolis [19, 20]. Endometriomų skleroterapijai dažniausiai pasirenkamas ir naudojamas 96 proc. etanolio tirpalas [16, 20].



Sklerozuojanti medžiaga, suleista į cistos vidų, aktyvina koaguliacijos kaskadą, prasideda uždegiminių mediatorių sintezė, sukelia fibroblastų proliferacija, ląstelių dehidratacija, vyksta cistos sienelės vidinio epitelio nekrozė [19]. Etanolio arba kita sklerozuojančia medžiaga yra veikiamos tik cistos vidinio epitelio ląstelės, todėl šalia esantis kiaušidės audinys ir folikulai išlieka nepažeisti [21]. Skleroterapijos metu gali būti naudojamos kelios metodikos: „plovimo“ metodika, kai tam tikrą laiko intervalą sklerozuojantis tirpalas yra paliekamas endometriomos ertmėje ir po to pašalinamas (1 pav.) arba suleistas sklerozuojantis tirpalas yra paliekamas *in situ*.

Prieš atliekant skleroterapijos procedūrą, ultragarsu arba magnetinio rezonanso tyrimu reikia įvertinti cistos dydį ir turinį, sienelės vidinį paviršių ir maksimaliai ekskliuduoti piktybinę cistos kilmę [22]. Skirtingose šalyse endometriomų skleroterapiją atlieka skirtingi specialistai: intervenciniai radiologai arba ginekologai. Ši procedūra gali būti atliekama kontroliuojant ultragarsu per pilvo sieną (perkutaninė), transvaginaliai arba laparoskopiskai, taip pat gali būti derinami ir keli būdai [16, 22].

Remiantis literatūros duomenimis, endometriomų atsinaujinimo dažnis po skleroterapijos etanolio svyruoja nuo 0 proc. iki 63 proc. Jei etanolis po suleidimo iš cistos ertmės aspiruojamas po mažiau nei 10 min., cistos atsinaujina iki 62,5 proc., o etanolį palikus ilgiau 10 min., cistos atsinaujina tik 9,1 proc. atvejų [16, 20]. Viena iš gana dažnų endometriomos atsinaujinimo priežasčių gali būti nepilnai aspiruotas skystis iš cistos prieš suleidžiant etanolį [19], dėl to sumažėja etanolio koncentracija cistos viduje ir sumažėja jo sklerozuojantis poveikis. Kai skleroterapijos metu etanolis buvo paliekamas *in situ*, cistos atsinaujina iki 13,3 proc. Alborzi ir kt. duomenimis, reikšmingai didesnis cistų atsinaujinimo dažnis buvo po skleroterapijos, lyginant su laparoskopine cistektomija (34,1 proc. ir 14 proc., $p < 0,05$) [23].

Skleroterapijai galima rinktis ir kitą sklerozuojančią medžiagą. Naudojant metrotreksatą, cistų atsinaujinimo dažnis – 18–26 proc., o tetracikliną – 25–46 proc. [16].

KOMPLIKACIJOS

Viena dažniausių skleroterapijos komplikacijų – pilvo skausmas (iki 7,6 proc.) ir

karščiavimas (iki 2,2 proc.), retai – dubens uždegimas, kraujavimas iš punkcijos vietos, pykinimas, sinkopė, lengva apatinių galūnių edema [20]. Dėl sklerozuojančios medžiagos arba cistos turinio pratekėjimo į pilvo ertmę gali susiformuoti pūlinys (0,3 proc.), išsivystyti intoksikacija etanolu, sąaugos dubenyje [21–22].

IŠVADOS

Chirurginis endometriomų gydymas turi būti individualizuotas, o reprodukcinio amžiaus moterims – maksimaliai tausojantis kiaušidės audinį. Kiaušidžių endometriomų gydymas turi būti pasirenkamas ypač atsižvelgiant į vaisingumo sutrikimų turinčioms moterims bei esant abiejų kiaušidžių ir (arba) atsinaujinančioms endometriomoms. Prieš chirurginį gydymą rekomenduojama įvertinti kiaušidžių funkcinę rezervą ir pasirinkti tinkamą intervencijos arba operacijos apimtį. Planuojant gydymą PAB, pacientėms, kurioms nustatytas mažas kiaušidžių rezervas arba esant abipusėms ir (arba) atsinaujinančioms endometriomoms, endometriomų skleroterapija galėtų būti tinkama alternatyva laparoskopinėms operacijoms.

LITERATŪRA

1. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):633–643
2. Deng Y, Ou Z, Yin M, et al. Does current ovarian endometrioma increase the time for DOR patients to reach live birth in IVF? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):324.
3. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2015;31:9–19.
4. Lima ML, Martins WP, Coelho Neto MA, Nastri CO, Ferriani RA, Navarro PA. Assessment of ovarian reserve by antral follicle count in ovaries with endometrioma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46: 239–42.
5. Crestani A., Merlot B., Dennis T., Chanavaz-Lacheray I., Horace Roman H. Impact of Laparoscopic Sclerotherapy for Ovarian Endometriomas on Ovarian Reserve. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023;30(1):32–38.
6. Park HJ, Kim H, Lee GH, Yoon K, Lee WS. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma?: a review. *Obstet Gynecol Sci.* 2019; 62(1): 1–10.
7. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open.* 2022; Vol. 2. hoac009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
8. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297: 1043–1057.
9. Goncalves FC, Andres MP, Passman LJ, Goncalves MOC, Podgaec S. A systematic review of ultrasonography-guided transvaginal aspiration of recurrent ovarian endometrioma. *Int J Obst Gyn* 2016;134(1):3–7.
10. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 809–25.
11. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25:375–91
12. Candiani M, Ottolina J, Schimberni M, Tandoi I, Bartiromo L, Ferrari S. Recurrence rate after “One-step” CO2 fiber laser vaporization versus cystectomy for ovarian endometrioma: a 3-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:901–8.
13. De Cicco Nardone A, Carfagna P, De Cicco Nardone C, Scambia G, Marana R, De Cicco Nardone F. Laparoscopic Ethanol Sclerotherapy for Ovarian Endometriomas: Preliminary Results. *J Min Inv Gyn.* 2020; 27(6):1331–1336
14. Jee BC. Efficacy of ablation and sclerotherapy for the management of ovarian endometrioma: A narrative review. *Clin Exp Reprod Med.* 2022; 49(2): 76–86.
15. Koo JH, Lee I, Han K, Seo SK, Kim MD, Lee JK, et al. Comparison of the therapeutic efficacy and ovarian reserve between catheter-directed sclerotherapy and surgical excision for ovarian endometrioma. *Eur Radiol.* 2021;31:543–8.
16. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2017;108: 117–124.e115.
17. Miquel L, Preaubert L, Gnisci A, Resseguier N, Pivano A, Perrin J, Courbiere B. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF live birth rate in women with moderate-severe endometriosis. *PLoS One* 2020;15: e0239846.
18. Chang MY, Hsieh CL, Shiau CS, Hsieh TT ang, Chiang RD, Chan CH. Ultrasound- Guided Aspiration and Ethanol Sclerotherapy (EST) for Treatment of Cyst Recurrence in Patients after Previous Endometriosis Surgery: Analysis of Influencing Factors Using a Decision Tree. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(5):595–603.
19. Kafali H, Yurtseven S, Atmaca F, Ozardali I. Management of non-neoplastic ovarian cysts with sclerotherapy. T. 81, *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2003.
20. Kim GH, Kim PH, Shin JH, Nam IC, Chu HH, Ko HK. Ultrasound-guided sclerotherapy for the treatment of ovarian endometrioma: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022;32(3):1726–37.
21. Shao XH, Dong XQ, Kong DJ, Zhang LW, Wang LL, Wang SM. Contrast-Enhanced Ultrasonography in Sclerotherapy for Ovarian Endometrial Cyst. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(8):1828–35.
22. Crestani A, Merlot B, Dennis T, Roman H. Laparoscopic sclerotherapy for an endometrioma in 10 steps. *Fertil Steril.* 2022;117(5):1102–3.
23. Alborzi S, Askary E, Keramati P, et al. Assisted reproductive technique outcomes in patients with endometrioma undergoing sclerotherapy vs laparoscopic cystectomy: prospective cross-sectional study. *Reprod Med Biol.* 2021;20:313–20.

Gauta: 2023 m. rugpjūčio mėn.

Priimta spausdinti: 2023 m. rugpjūčio mėn.