

Analiza czynników ryzyka nawrotu torbieli endometrialnych po ich operacyjnym usunięciu

Risk factors analysis of endometrial cysts recurrence after their surgical removal

Szczepańska Małgorzata, Skrzypczak Jana

Klinika Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Jednym z problemów związanych z endometriozą jest wysoki odsetek nawrotów.

Cel pracy: Celem pracy była analiza czynników ryzyka, które mogą mieć znaczenie w nawrocie torbieli endometrialnych po ich chirurgicznym usunięciu.

Materiał i metody: Retrospektywnie przeanalizowano 49 pacjentek operowanych w Klinice Rozrodczości między styczniem 2000 a czerwcem 2004 z powodu torbieli endometrialnych, u których upłynęły minimum 2 lata od operacji. Metoda operacyjna polegała na wyluszczeniu lub wycięciu torbieli, po uprzednim uwolnieniu jajnika ze zrostów na drodze laparoskopii lub laparotomii. Analizie poddano 10 niezależnych czynników mogących mieć wpływ na nawrót endometriozy.

Wyniki: Odsetek nawrotów wyniósł 18% (9/49). Istotnym czynnikiem, który w sposób niezależny związany był z częstszym wystąpieniem nawrotu jest wiek pacjentek (28,8±5,4 lat u pacjentek z nawrotem vs 33,1±5,2 lat u pacjentek, u których nie doszło do nawrotu (OR 0,789 95% CI=0,609-1,020, p<0,05).

Natomiast usunięcie torbieli drogą laparoskopową (66,7% vs 90% odpowiednio w grupie z nawrotem i bez nawrotu, OR=0,018, 95% CI=0,0003-0,982, p=0,049) oraz ciąża po leczeniu operacyjnym (47,5% u pacjentek bez nawrotu vs 22% u pacjentek z nawrotem, OR=0,046, 95% CI=0,0144-0,152, p=0,031) istotnie wiązało się z rzadszym wystąpieniem nawrotu.

Wnioski: 1. Młody wiek pacjentek w momencie przeprowadzenia pierwszej operacji torbieli endometrialnych predysponuje do ich ponownego pojawienia się. 2. Laparoskopowe wycięcie torbieli endometrialnych oraz ciąża po leczeniu operacyjnym istotnie zmniejszają ryzyko nawrotu.

Słowa kluczowe: **torbiele endometrialne / laparoscopia / nawrót / czynniki ryzyka /**

Adres do korespondencji:

Małgorzata Szczepańska
Klinika Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego
60-535 Poznań, ul. Polna 33
e-mail mal.gin@poczta.fm

Otrzymano: 31.01.2007
Zaakceptowano do druku: 30.09.2007

Abstract

One of the problems associated with endometriosis is its high recurrence rate. The aim of the study was to assess the risk factors which might contribute to the recurrence of endometrial cysts after their surgical removal.

Material and Method: The study included 49 patients admitted to Division of Reproduction, between January 2000 and June 2004, due to endometrial cysts. Patients with more than a two-year follow-up after the initial surgery were retrospectively analyzed.

The surgery constituted either an enucleation or an excision of the cyst after prior mobilization of the ovary from surrounding adhesions via laparoscopy or laparotomy. Ten independent factors which might have an impact on the endometriosis recurrence have been the subject of our investigation and analysis.

Results: The overall rate of recurrence was 18% (9/49). The age of the patient (28.8 ± 5.4 years for recurrent endometriosis vs 33.1 ± 5.2 years without endometriosis recurrence OR 0.789 95% CI = 0.609-1.020 ,p <0.05) proved to be an essential factor responsible for a more frequent endometriosis recurrence.

Contrarily, hand removal of cysts via laparoscopy (66.7% vs 90% of laparoscopies in patients with and without recurrence, respectively, OR= 0.018 ,95% CI =0.0003-0.982, p=0.049) and pregnancy after surgical treatment (47.5% in patients without recurrence vs 22% in patients with recurrence, OR = 0.046, 95%CI = 0.0144-0.152, p= 0.031) was associated with significantly less frequent recurrence of endometriosis.

Conclusions: 1. Young age of patients at the time of the first operation predisposes them to repeated appearance of endometrial cysts.

2. Laparoscopic removal of endometrial cysts and pregnancy after surgery decreases the risk of recurrence.

Key words: **endometrial cysts / laparoscopy / recurrence / risk factors /**

Wstęp

Jednym z problemów związanych z endometriozą jest wysoki odsetek nawrotów. Ich rzeczywista częstość nie jest znana, szacuje się iż wynoszą od 5-30% [1, 2, 3].

Rozbieżność ta wynika prawdopodobnie z przyjęcia niejednorodnych kryteriów nawrotu choroby. Większość autorów przedstawia swoje wyniki dotyczące ponownego pojawienia się dolegliwości związanych z endometriozą w czasie 2 lub 3 lat od momentu przeprowadzenia leczenia operacyjnego [4, 5, 6], a tylko nieliczne prace analizują okres dłuższy od 4 lat od pierwotnego leczenia [7].

Uzyskane dane pozwalają twierdzić, iż częstość nawrotu endometriozy zwiększa się wraz z czasem jaki upłynął od momentu operacji i różni się w zależności od umiejscowienia endometriozy oraz dolegliwości (niepłodność, ból).

Dotknięte endometriozą kobiety często poddawane są licznym operacjom a także wieloletniemu leczeniu farmakologicznemu celem zmniejszenia dolegliwości. Według rekomendacji ESHRE z 2005 roku leczenie chirurgiczne jest najbardziej zalecaną metodą postępowania bez względu na prezentowane objawy. Pozwala ono na właściwe rozpoznanie, usunięcie zmian związanych z endometriozą, zapobieżenie lub opóźnienie progresji choroby a także przeprowadzenie weryfikacji histopatologicznej uzyskanego materiału [8].

Najczęstszą postacią endometriozy, stwierdzaną u kobiet w wieku rozrodczym są torbiele endometrialne, które występują u 17-44% pacjentek z tym schorzeniem [9].

U młodych kobiet, szczególnie w grupie z towarzyszącą niepłodnością najbardziej zalecanym sposobem leczenia torbieli endometrialnych jest laparoskopowe wycięcie zmian. Zastosowanie tej metody w stosunku do drenażu i koagulacji lub waporyzacji laserem pozwala uzyskać wyższy wskaźnik ciąży (60% vs 24%) oraz niższy odsetek nawrotów (6,4% vs 18,4%) [10, 11, 12, 13].

Mimo tak prowadzonego leczenia, nawrotu choroby doświadcza nadal wysoki odsetek operowanych pacjentek.

Wydaje się jednak, iż najważniejszym zagadnieniem w prognozowaniu powtórzenia się dolegliwości jest znajomość czynników, które mogą mieć wpływ na nawrót choroby zarówno w okresie przed jak i pooperacyjnym.

Cel pracy

Celem pracy była analiza czynników ryzyka, które mogą mieć znaczenie w nawrocie torbieli endometrialnych po ich chirurgicznym usunięciu.

Materiał i metody

Analizą objęto 49 pacjentek operowanych w Klinice Rozrodczości między styczniem 2000 a czerwcem 2004 z powodu torbieli endometrialnych. W operowanej grupie chorych 18 skarżyło się na ból w miednicy mniejszej, natomiast 31 leczyło się z powodu niemożności zajścia w ciążę.

Retrospektywnie przeanalizowano pacjentki, u których upłynęły minimum 2 lata od operacji. Dokładną kliniczną charakterystykę pacjentek przedstawiono w tabeli I.

Nawrót endometriozy definiowano jako obecność jednorodnej, hiperechogenicznej torbieli jajnika o średnicy powyżej 2cm stwierdzanej w badaniu ultrasonograficznym. W celu odróżnienia tej zmiany od torbieli ciała żółtego czy krwiaka wewnątrz jajnikowego powtarzano badanie usg we wczesnej fazie folikularnej. Przed operacją żadna z pacjentek nie stosowała hormonalnej terapii, natomiast niektóre kobiety zażywały preparaty przeciwbólowe.

U wszystkich pacjentek leczenie operacyjne wykonywano w folikularnej fazie cyklu. W większości sytuacji wykonano laparoskopię czteropunktową. Laparoskop wprowadzano przez 10mm nacięcie w dolnej części pierścienia pępkowego, pozostałe trzy wkłucia nadłonowe o szerokości 5mm służyły do wprowadzenia kleszczyków oraz diatermii bipolarnej.

Stopień zaawansowania endometriozy określano na podstawie klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Płodności. Rozpoznanie przedoperacyjne weryfikowane było badaniem histopatologicznym.

Analiza czynników ryzyka nawrotu torbieli endometrialnych po ich operacyjnym usunięciu.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna 49 pacjentek objętych analizą

Czynnik	Liczba (%) Średnia ± odchylenie standardowe
Wiek (lata)	31,5±5,67
Niepłodność	31 (63,3%)
Ból	28 (57,1%)
Średnica torbieli (cm)	5,18±19,809
Mnogie torbiele	11 (22,4%)
Hormonoterapia pooperacyjna	30 (61,2%)
Ciąża po leczeniu operacyjnym	21 (42,9%)
Laparoskopia	42 (85,7%)
Laparotomia	7 (14,3%)
Stopień zaawansowania III	20 (40,8%)
Stopień zaawansowania IV	29 (59,2%)
Torbiele obustronne	10 (20,4%)
Torbiele lewego/prawego jajnika	30/9 (61,2%/18,4%)

Metoda operacyjna polegała na wyłuszczeniu lub wycięciu torbieli, po uprzednim uwolnieniu jajnika ze zrostów. W przypadku wyłuszczenia torbieli wykonywano nacięcie jajnika nad torebką torbieli, aspirowano jej zawartość a następnie za pomocą dwóch atraumatycznych kleszczyków dokonywano trakeji ściany torbieli i brzegu nacięcia jajnika w przeciwnych kierunkach aż do całkowitego wyłuszczenia torebki.

Towarzyszące ogniska endometriozы otrzewnowej wycinano nożyczkami lub koagulowano elektrodą bipolarną. Hemo-stazę uzyskiwano przy użyciu bipolarnej elektrokoagulacji.

Analizie poddano następujące czynniki mogące mieć wpływ na nawrót choroby:

1. wiek pacjentki,
2. niepłodność,
3. dolegliwości bólowe,
4. wielkość torbieli,
5. umiejscowienie torbieli w jednym lub w obu jajnikach,
6. hormonoterapia pooperacyjna,
7. ciąża po leczeniu pooperacyjnym,
8. typ operacji laparoskopia/laparotomia,
9. strona zmieniona przez torbiel,
10. stopień zaawansowania endometriozы.

Przeprowadzono analizę jednoczynnikową, przy pomocy testu χ^2 , możliwych czynników ryzyka wystąpienia nawrotu endometriozы oraz analizę regresji logistycznej.

Wartości p mniejsze od 0,05 uznano za istotne statystycznie.

Wyniki

Średnia czasu obserwacji pacjentek po operacji wyniosła 37,8 miesiąca (SD 12,3 miesiąca) i wahał się od 24,3 do 48,1 miesiąca. Nawrót endometriozы został stwierdzony u 9 spośród 49 pacjentek po czteroletniej obserwacji.

Całkowita częstość nawrotów wyniosła 18%. W okresie od 24 do 36 miesięcy powtórne wystąpienie torbieli endometrialnej stwierdzono u 3 pacjentek (6%), u kolejnych 6 (12%) pacjentek nawrót wystąpił w czasie 36-48 miesięcy.

W tabeli II przedstawiono wartości p dla analizy jednoczynnikowej porównywanych grup, natomiast w tabeli III wartości p, iloraz szans (OR) i 95% przedział ufności (95% CI) dla regresji logistycznej.

Tabela II. Analiza jednoczynnikowa porównywanych grup pacjentek.

Czynniki	Grupa, w której wystąpił nawrót n=9	Grupa bez nawrotu n=40	p
Wiek (lata)	28,8 (5,4)	33,1 (5,2)	0,009
Niepłodność	7 (77%)	24 (60%)	ns
Ból	5 (55%)	23 (57,5%)	ns
Średnica torbieli	5,97 (1,14)	4,7 (2,14)	0,032
Mnogie torbiele	3 (33,3%)	8 (20%)	ns
Hormonoterapia pooperacyjna	7 (77%)	23 (57,5%)	ns
Ciąża po leczeniu operacyjnym	2 (22%)	19 (47,5%)	0,003
Laparoskopia	6 (66,7%)	36 (90%)	0,004
Stopień zaawansowania III/IV	4/5	16/24	ns
Torbiele obustronne	2 (22%)	8 (22%)	ns
Torbiele lewego/prawego jajnika	5/2	25/7	ns

Tabela III. Analiza regresji logistycznej czynników związanych z nawrotem torbieli endometrialnych.

Czynniki	Analiza regresji logistycznej iloraz szans (95% przedział ufności)	p
Wiek	0,789 (0,609-1,020)	0,049
Niepłodność		ns
Ból		ns
Średnica torbieli	1,010 (1,000-1,021)	ns
Mnogie torbiele		ns
Leczenie pooperacyjne		ns
Pooperacyjne zajście w ciążę	0,046 (0,0144-0,152)	0,031
Laparoskopia	0,018 (0,0003-0,982)	0,049
Stopień zaawansowania		ns
Torbiele obustronne		ns

Za pomocą analizy jednoczynnikowej stwierdzono, iż współistnienie niepłodności, ból, występowanie mnogich torbieli, hormonalne leczenie pooperacyjne, stopień zaawansowania endometriozы (III lub IV), torbiele jedno lub obustronne, strona zmieniona przez torbiel nie miały znaczącego wpływu na wystąpienie nawrotu.

Natomiast młodszy wiek pacjentek i większa średnica torbieli były związane z częstszym wystąpieniem nawrotu, podczas gdy ciąża po leczeniu operacyjnym i operacja drogą laparoskopową miała wpływ na rzadsze powstawanie nawrotu.

Z analizy regresji logistycznej wynika, że istotnym czynnikiem, który w sposób niezależny związany był z częstszym wystąpieniem nawrotu jest wiek pacjentek ($28,8 \pm 5,4$ lat u pacjentek z nawrotem *vs* $33,1 \pm 5,2$ lat u pacjentek, u których nie doszło do nawrotu OR 0,789 95% CI=0,609-1,020; $p < 0,05$).

Natomiast usunięcie torbieli drogą laparoskopową (66,7% *vs* 90% odpowiednio w grupie z nawrotem i bez nawrotu, OR=0,018, 95% CI=0,0003-0,982; $p=0,049$) oraz ciąża po leczeniu operacyjnym (47,5% u pacjentek bez nawrotu *vs* 22% u pacjentek z nawrotem, OR=0,046, 95%CI=0,0144-0,152, $p=0,031$) istotnie wiązało się z rzadszym wystąpieniem nawrotu. Średnica torbieli nie była znacząco związana z wystąpieniem nawrotu.

W analizie regresji logistycznej nie potwierdzono istotnego wpływu średnicy torbieli endometrialnej na ponowne pojawienie się choroby, co prawdopodobnie było wynikiem zbyt małej liczebności grupy i dużego rozrzutu wyników.

Natomiast czynniki, które były istotnie związane z występowaniem nawrotów to: wiek pacjentek, droga operacji i pojawienie się ciąży po leczeniu operacyjnym.

Dyskusja

Aktualny stan wiedzy nie pozwala w jednoznaczny sposób przewidzieć ryzyka nawrotu torbieli endometrialnej u wybranych pacjentek, określić najbardziej dogodnego czasu do wykonania laparoskopii ani zaplanować leczenia przed i pooperacyjnego celem zminimalizowania nawrotu choroby. Sugerowanymi czynnikami, które mogą mieć wpływ na wzrost ryzyka nawrotu torbieli endometrialnych jest wiek pacjentek i zaawansowanie endometriozy [5, 14].

Uważa się również, iż operacyjne leczenie oszczędzające i niecałkowite usunięcie zmiany jest związane ze zwiększonym odsetkiem nawrotów [15, 16] a jednocześnie ze wzrostem liczby uzyskanych ciąż.

Zdefiniowanie nawrotu endometriozy nie jest pojęciem łatwym. Według niektórych autorów jest to ponowne pojawienie się dolegliwości [4, 17], a według innych wizualizacja w badaniu ultrasonograficznym charakterystycznych dla endometriozy zmian [10]. W omawianej pracy torbiel endometrialną rozpoznano na podstawie badania klinicznego w oparciu o wynik badania histopatologicznego materiału uzyskanego podczas laparoskopii.

Przeanalizowaliśmy 10 niezależnych czynników mogących mieć wpływ na wystąpienie nawrotu torbieli endometrialnych. Stwierdziliśmy, iż czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nawrotu endometriozy był młody wiek pacjentek, natomiast przeprowadzenie leczenia drogą laparoskopową oraz zajście w ciążę po leczeniu operacyjnym wiązały się z obniżeniem ryzyka nawrotu. Pozostałe analizowane czynniki: współistnienie niepłodności, ból, występowanie mnogich torbieli, hormonoterapia pooperacyjna, stopień zaawansowania endometriozy (III lub IV), torbiele jedno lub obustronne nie miały znaczącego wpływu na wystąpienie nawrotu.

W przeprowadzonej przez nas analizie jedynym czynnikiem mającym niekorzystny wpływ na ponowne wystąpienie torbieli endometrialnej był młody wiek operowanych pacjentek. Nie jest to zaskoczeniem ponieważ, endometrioza najczęściej rozpoznawana jest u kobiet młodych, w wieku rozrodczym, dlatego częściej w tej grupie rozpoznaje się nawroty.

U kobiet starszych, u których stężenie estrogenów w surowicy krwi jest niższe i obserwuje się wygasanie czynności jajników ryzyko wystąpienia nawrotu jest mniejsze. Wyniki naszej pracy są zgodne z obserwacjami Busacca i wsp. [2], według których kobiety od 34 roku życia mają znacząco niższe ryzyko wystąpienia nawrotu endometriozy. Natomiast analizy przeprowadzone przez Li i wsp. [16] oraz Parazini i wsp. [5] wskazują, iż kobiety starsze są bardziej predysponowane do powtórnego wystąpienia choroby. Autorzy ci wykazali aż trzykrotny wzrost ryzyka nawrotu u kobiet po 30 roku życia w stosunku do kobiet młodszych.

Na podstawie przeprowadzonej przez nas analizy stwierdziliśmy, iż leczenie laparoskopowe oraz pooperacyjne zajście w ciążę w sposób niezależny wpływają na zmniejszenie odsetka nawrotów.

W omawianej grupie chorych leczenie operacyjne polegało na wyłuszczeniu lub wycięciu torebki torbieli z następową elektrokoagulacją w przypadku wykonania laparoskopii lub zszyciu jajnika w laparotomii. Prawdopodobnie na zmniejszenie nawrotu u pacjentek, u których wykonano laparoskopię miało wpływ użycie prądu elektrycznego w celu uzyskania hemostazy po wyłuszczeniu torbieli, co z kolei korzystnie wpływało na doszczętność wykonanego zabiegu. W pracy Busacca i wsp. [2] brak radykalności w operacyjnym usunięciu endometriozy był istotnym czynnikiem wyższego odsetka nawrotu tego schorzenia.

Wyniki naszych badań upoważniają do stwierdzenia, iż zajście w ciążę po operacyjnym usunięciu torbieli endometrialnej jest czynnikiem obniżającym częstość nawrotu.

Nasze obserwacje są zgodne z danymi epidemiologicznymi i klinicznymi sugerującymi, iż ciąża wywiera protekcyjny wpływ zarówno na rozwój jak i nawrót endometriozy oraz z wynikami uzyskanymi przez Koga i wsp. [18] i Busacca i wsp. [2], według których pooperacyjne zajście w ciążę istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu zarówno u kobiet z torbielami endometrialnymi jak i endometriozą otrzewnową.

Wnioski

1. Młody wiek pacjentek w momencie przeprowadzenia pierwszej operacji torbieli endometrialnych predysponuje do ich ponownego pojawienia się.
2. Laparoskopowe wycięcie torbieli endometrialnych oraz ciąża po leczeniu operacyjnym istotnie zmniejszają ryzyko nawrotu.

Analiza czynników ryzyka nawrotu torbieli endometrialnych po ich operacyjnym usunięciu.

Piśmiennictwo

1. Ahmed M, Barbieri R. Reoperation rates for recurrent ovarian endometriomas after surgical excision. *Gynecol Obstet Invest.* 1997, 43, 53-54.
2. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M, [et al.]. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 426-432.
3. Busacca M, Marana R, Caruana P, [et al.]. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 180, 519-523.
4. Ferrero S, Petrera P, Remorgida, [et al.]. Endometriosis at 2nd surgery – residual or recurrent disease? (Letter to the editor). *Fertil Steril.* 2005, 83, 815.
5. Parazzini F, Bertulessi C, Pasini A, [et al.]. Determinants of short term recurrence rate of endometriosis. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2005, 121, 216-219.
6. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, [et al.]. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod.* 2006, 21, 2679-2685.
7. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, [et al.]. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril.* 2006, 85, 694-699.
8. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, [et al.]. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005, 20, 2698-2704.
9. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, [et al.]. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod.* 2006, 12, 179-189.
10. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, [et al.]. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril.* 1998, 70, 1176-1180.
11. Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril.* 1998, 70, 527-529.
12. Jakiel G, Przytula-Pilat M, Mroczkowski A, [et al.]. Comparison of the efficacy of treatment by two laparoscopic techniques combined with medical treatment of endometriosis stage three and four. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 347-352.
13. Malinowski A, Nowak M, Maciolek-Blewniewska G, [et al.]. The place of laparoscopy in gynecological practice-useful technique for diagnostic and treatment of infertility and endometriosis. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 1347-1354.
14. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, [et al.]. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005, 12, 508-513.
15. Clark T. Quality of life after excision of endometriosis. (Letter to editor) *Fertil Steril.* 2005, 83, 816-817.
16. Li H, Leng J, Lang J, [et al.]. Correlative factors analysis of recurrence of endometriosis after conservative surgery. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005, 40, 13-16.
17. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, [et al.]. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006, 13, 281-288.
18. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, [et al.]. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod.* 2006, 21, 2171-2174.