

談硬化治療(Sclerotherapy)在卵巢子宮內膜異位瘤的應用



奇美醫院 生殖醫學科 研究員 陳怡婷醫師

奇美醫院 婦產部 部長 蔡永杰醫師

1. 前言

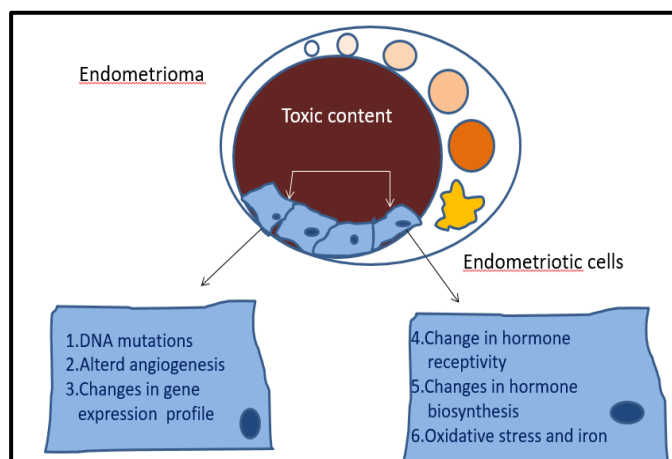
巧克力囊腫，是最常見的子宮內膜異位症，在患有子宮內膜異位症的群組裡約佔 17-44%。^[1] 有關成因的說法很多，目前主要認為可能是經期子宮內膜組織逆流，先依附到卵巢表面，再吃進去卵巢組織中。此外，2009 年義大利米蘭進行的研究追蹤 212 位病人、109 個週期，藉由連續性的超音波追蹤，證實出血性黃體囊腫若無法自行吸收，後續有部分變成巧克力囊腫。^[2]

2. 巧克力囊腫是否會影響排卵？

2015 年發表於 human reproduction 的研究統計 244 位女性，共 1199 個月經週期，此實驗藉由超音波的追蹤了解卵巢排卵的狀況，其中 509 個週期於健康側卵巢，603 週期於患有巧克力囊腫的卵巢，平均巧克力囊腫 5 公分。此研究顯示約有 43% 可自然懷孕，故巧克力囊腫存在與否、尺寸大小及是否有深度浸潤子宮內膜異位症並不影響排卵。若病人沒有其他不孕症原因，單側巧克力囊腫仍有很高的機率自然受孕。但 94% 病人巧克力囊腫有變大的趨勢，變大 1-5% 約佔 40%。^[3]

3. 巧克力囊腫是否影響卵巢功能？

2014 年 fertility & sterility 顯示出，巧克力囊腫會局部釋放毒素(toxin)，增加氧化壓力(oxidative stress)，造成局部組織發炎、纖維化，因而使卵巢皮質受損，進而降低卵巢濾泡數目及密度，加速濾泡死亡，另外也會異常喚醒靜止期的濾泡 (dysregulated folliculogenesis)，減少卵巢庫存量，造成抗穆勒氏管賀爾蒙下降，此為耗竭假說 (burnout hypothesis)。



4. 子宮內膜異位症治療方針

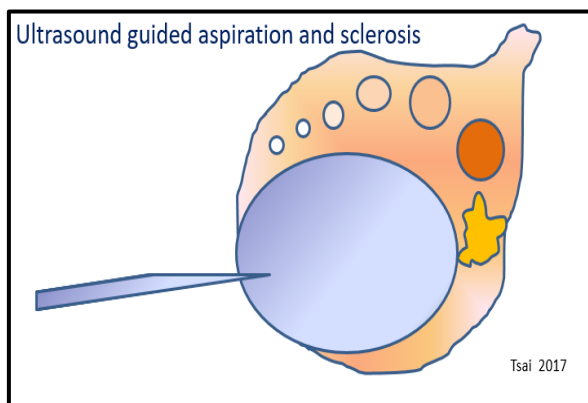
子宮內膜異位症治療方法[4]	
藥物治療	<ul style="list-style-type: none">✓ 常見的療法： GnRH agonist, dienogest, Levonorgestrel intrauterine system, danazol , gestrinone ,progesterone, oral contraceptives✓ 尚在實驗階段的療法： aromatase inhibitor, bromocriptine, Targeting GnRH receptors-GnRH antagonists, Targeting progesterone receptors: selective progesterone receptor modulators✓ 疼痛控制： NSAID
手術治療	子宮內膜異位手術:腹腔鏡或傳統開腹式
保守性治療	觀察、硬化療法

其中藥物治療為多數子宮內膜異位症患者的首選，可暫時性解除病人的症狀且減緩病程進展。然而，停藥後復發率極高，2年約有20%，5年為40-50%的復發率。另外，藥物治療會抑制排卵，不適用於準備懷孕的女性。藥物保守治療的缺點為：1. 無法根除腫瘤 2. 藥物治療過程中囊腫可能破裂，造成化學性腹膜炎以及後續的腸沾黏 3. 影響試管療程取卵以及可能汙染卵子。[6]手術治療為最直接移除巧克力囊腫的方式，但手術的風險包含術中出血，術中臟器、血管的損傷，術後疼痛，增加卵巢早衰風險，以及延後試管療程等。[5]

5. 何為硬化治療(Sclerotherapy)?

硬化治療為超音波引導下抽吸卵巢巧克力囊腫後再注入酒精(Ethenol alcohol)、Tetracycline、Methotrexate、Recombinant interleukin-2 等不同溶劑的技術，操作方式分為兩種形式：純洗滌不留置(washing)以及藥物留置(In situ retention)。此技術最早於1988年於日本發表，針對5位病人，7顆巧克力囊腫，以超音波導引經陰道或經腹部穿刺囊腫，生理食鹽水洗滌後注入乙醇，後續追蹤病人無明顯副作用，且囊腫無復發，因此認為此技術為一項有效的技術。^[7]然而亦有其他研究提出反方論述，認為後續造成腹痛及發炎，甚至有卵巢輸卵管化膿等併發症。林口長庚醫院張明揚醫師曾於2009年發表研究，提出留置95%乙醇(in situ retention)效果較純洗滌(washing)好，且復發率低(約13%)。^[8]藉由酒精將上皮脫水氣化，滯留量建議為抽取量的60%，不過若巧克力囊腫體積較大，留置酒精體積多，可

能由穿刺洞排出至腹腔易引起腹部疼痛不適，且囊腫上皮面積大無法完全接觸酒精，故不建議大顆的巧克力囊腫執行硬化治療。



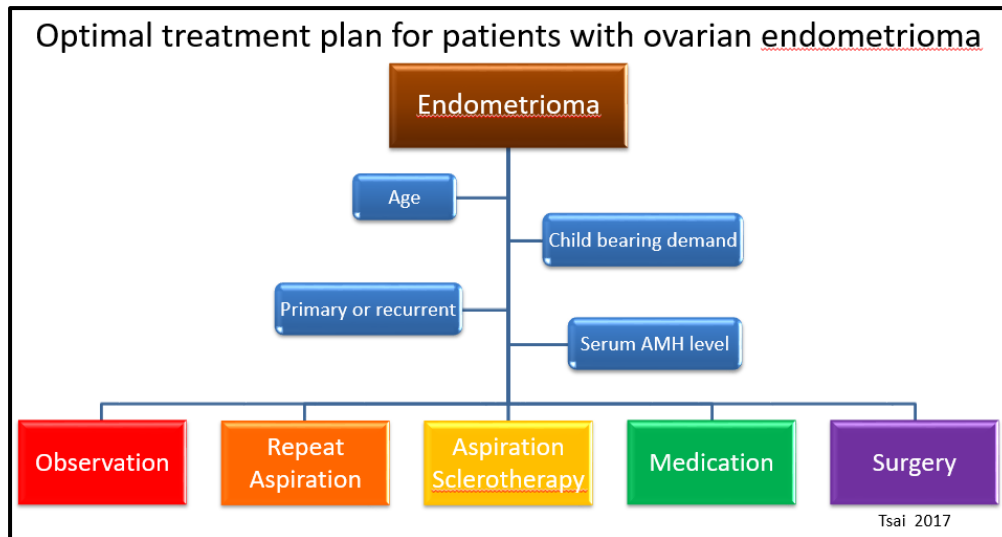
6. 硬化療法的優缺點

2009 年發表於 RBM Online 的研究，治療組針對 31 位復發的巧克力囊腫施行硬化療法，腫瘤平均尺寸 3.8 公分，抽取 22ml 的液體，置入平均 17ml 的乙醇，放置 10 分鐘後吸取出不留置。與 26 位對照組(不做硬化療法)比較後顯示出治療組有較高的 AMH，進行試管療程後取得的總卵數、成熟卵數較多，以及懷孕率 (Ongoing pregnancy rate, cumulative pregnancy rate)較高，具有統計顯著的差異。因此若病人有復發性巧克力囊腫，卵巢功能不佳患者(low ovarian reserve)，不願意或者不適合開刀，進行試管療程前進行硬化治療可為替代療法。[9] 此外，有文獻指出硬化療法會降低(down regulation)某些巧克力囊腫的基因表現(IL6, CD36, JUNB, B4GALT1, HES1, and NR4A1)，進而減少巧克力囊腫復發。[10]

然而硬化療法仍有許多爭議且值得注意的部分:1. 此治療方式無法取得病理組織 2. 周邊組織藉由酒精脫水後可能損害卵巢功能 3.此做法是否有致癌因子 (oncogenesis)不明確 4.仍有少數感染風險。

7. 總結

巧克力囊腫的評估可由四個面向進行討論，分別是年紀、首次診斷或者是復發、是否有生育的計畫、AMH 的數值，從中可分析出患者較合適的治療方式。其中預懷孕且卵巢功能不佳，不適合藥物治療或者手術治療者，硬化療法為一項可考慮的替代療法。



參考文獻

1. Mauro Busacca 1, Michele Vignali. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:321–6
2. P Vercellini, E Somigliana, P Vigano. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009;116:366–371
3. U Leone Roberti Maggiore 1, C Scala 2, P L Venturini. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2015;30(2)::299–307
4. Isabelle Streuli 1, Jean Dubuisson, Pietro Santulli. An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert Opin. Pharmacother* 2014;15(16):2347-60
5. Gurkan Uncu 1, Isil Kasapoglu, Kemal Ozerkan. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013;28(8):2140-45
6. M Hamdan 1, G Dunselman 2, T C Li, The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21(6): 809–25
7. N Akamatsu 1, T Hirai, H Masaoka. Ultrasonically guided puncture of endometrial cysts--aspiration of contents and infusion of ethanol. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1988 Feb;40(2):187-91.
8. Chia-Lin Hsieh, Chii-Shinn Shiau, Ming-Yang Chang. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment

- of recurrent ovarian endometriomas. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2709-13.
9. C Yazbeck, P Madelenat, J P Ayel. Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2009 Jul;19(1):121-5
 10. Lu-Lu Wang 1, Huai-Qiu Cai 1, Xiao-Qiu Dong, Differentially expressed gene profiles in the serum before and after the ultrasound-guided ethanol sclerotherapy in patients with ovarian endometriomas. *Clin Biochem*. 2015 Nov;48(16-17):1131-7.