

## Trattamento medico della gravidanza ectopica diagnosticata precocemente: nostra esperienza

G. LO DICO, P. FASULLO, F. DONES\*, P. BARRECA\*, A. POLLINA

RIASSUNTO: Trattamento medico della gravidanza ectopica diagnosticata precocemente: nostra esperienza.

G. LO DICO, P. FASULLO, F. DONES, P. BARRECA, A. POLLINA

*Gli Autori hanno trattato con il methotrexate (MTX), alla dose di 1g/kg i.m. in un'unica somministrazione seguita da una seconda identica dose il 7° giorno, se i livelli ematici di  $\beta$ -hCG non diminuiscono tra il 4° e il 7° giorno di almeno il 15%, un gruppo di 20 pazienti affette da gravidanza ectopica diagnosticata precocemente. In 16 pazienti, pari all'80% dei casi, i livelli ematici iniziali di  $\beta$ -hCG sono >1000 U.I./ml e < 2000 U.I./ml; in 4 pazienti, pari al 20%, sono > 2000 e < 5000 U.I./ml. L'esame ecografico eseguito per via transvaginale in 18 pazienti (pari al 90% dei casi) ha evidenziato una cavità uterina senza camera gestazionale con reazione deciduale ben rappresentata; in 2 pazienti, pari al 10%, una massa annessiale di diametro < 3 cm. In 15 casi (75%) il 4° giorno è stato osservato un modesto aumento dei livelli ematici di  $\beta$ -hCG, che si è accompagnato ad un aumento della sintomatologia algica annessiale senza alterazioni significative né dell'emocromo, né del quadro ecografico. In 18 casi, pari al 90% dei casi al 7° giorno è stata ottenuta una riduzione dei livelli ematici di  $\beta$ -hCG, con risoluzione del quadro clinico; in 2 casi (10%) non è stata ottenuta la riduzione dei livelli ematici della  $\beta$ -hCG, quindi è stata ripetuta la somministrazione di MTX senza risoluzione del quadro clinico. Tre pazienti sono rimaste gravide dopo il trattamento.*

SUMMARY: The medical treatment of the early diagnosed ectopic pregnancy: our experience.

G. LO DICO, P. FASULLO, F. DONES, P. BARRECA, A. POLLINA

*The Authors report the experience of a group of 20 patients suffering with an early diagnosed ectopic pregnancy. These patients have been treated with a single intramuscular dose of methotrexate, 1g/Kg followed by a second dose on the 7° day if the hematic levels of  $\beta$ -hCG was not reduced of >15% between the 4° and the 7° day. The first hematic  $\beta$ -hCG levels of 16 patients (80%) was between >1000 U.I./ml and < 2000 U.I./ml, while the levels for the others 20% was between 2000 and 5000 U.I./ml.*

*In 18 patients (90%), the transvaginal ultrasonography have shown an uterine cavity without gestational cadging with a decidual reaction and in 2 patients (10%) a 3 cm diameter annexed mass. On the 4° day, in 15 cases (75%) has been observed a moderate rise of the serum  $\beta$ -hCG levels with pain, but without significant blood or echography alterations. On the 7° day, in 18 cases (90%) it has been observed a serum  $\beta$ -hCG levels reduction with a clinical resolution; for 2 cases (10%) it has been obtained the serum  $\beta$ -hCG levels reduction and, for this reason, the MTX has been repeated without a clinical resolution. After the treatment 3 patients have had a pregnancy.*

KEY WORDS: Gravidanza extrauterina - Terapia - Methotrexate.  
Extra-uterine pregnancy - Therapy - Methotrexate.

## Introduzione

L'incidenza della Gravidanza ExtraUterina (GEU) nei Paesi occidentali è stimata essere l'1% di tutte le gravidanze (1). È aumentata nelle ultime tre decadi passando dal 3,25 al 12,4 per 1.000 gravidanze. Tale

incremento è dovuto ad un miglioramento delle tecniche diagnostiche, ma anche ad un aumento delle malattie sessualmente trasmesse, che rappresentano il fattore di rischio più importante per la GEU (17). Nel caso di pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita si ha un'incidenza del 5% (12, 19). Le infezioni pelviche possono costituire la causa di circa il 50% delle gravidanze extrauterine ed un contenimento della PID si correla ad una riduzione dell'incidenza della GEU (6). In uno studio epidemiologico condotto in Svezia nel corso di 28 anni, l'incidenza di GEU era aumentata fino al 1989, in seguito si è ridotta del 30% fino al 1997, in quanto nello stesso periodo si era verificata una riduzione dell'incidenza di PID (7). Un altro fattore di rischio per gravidanze

Facoltà di Medicina e Chirurgia di Palermo  
Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Trapani  
Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia  
(Primario: G. Lo Dico)  
\*Clinica Ostetrica e Ginecologica  
(Direttore: P. Quartararo)

ectopiche è l'impiego dello IUD. A questo proposito, Mal e coll. hanno pubblicato una metanalisi prendendo in considerazione 12 studi caso-controllo ed uno studio di coorte, pubblicati dal 1978 al 1994 (15).

La gravidanza ectopica diagnosticata precocemente, cosa oggi molto frequente grazie all'impiego di tecniche non invasive come il dosaggio della  $\beta$ -hCG e della ecografia transvaginale, ha una prognosi migliore grazie alla possibilità di terapie efficaci e poco invasive. Infatti, una GEU diagnosticata precocemente può essere trattata in diversi modi: terapia d'attesa, terapia medica, terapia chirurgica laparoscopica. Un'alta percentuale delle GEU non evolve verso la rottura della tuba, ma s'interrompe e viene assorbita lentamente (aborto tubarico). Questi casi non necessitano di terapia, ma è difficile stabilire quali GEU andranno incontro a risoluzione spontanea. La terapia d'attesa necessita di una diagnosi molto precoce, che evidenzia livelli di  $\beta$ -hCG < 1000 UI/ml, che si riducono ai controlli successivi (31). Le GEU con diagnosi precoce che non regrediscono spontaneamente possono essere sottoposte a trattamento medico, allo scopo di migliorare le possibilità future di fertilità e di ridurre, possibilmente, i costi sia economici che personali e sociali. Diversi farmaci sono stati impiegati negli ultimi 15 anni per arrestare lo sviluppo del trofoblasto e/o dell'embrione con conseguente risoluzione del quadro clinico. I farmaci in questione sono il methotrexate (MTX), il mifepristone, l'actinomicina, l'RU-486, il cloruro di potassio al 20%, il glucosio iperosmolare; il farmaco più usato, perché ha dato i migliori risultati, è il MTX, per via intramuscolare o per infusione. Il farmaco è largamente impiegato anche nell'ambito dei regimi chemioterapici nonché per il trattamento di affezioni benigne, come la psoriasi e l'artrite reumatoide sfruttando le sue proprietà di immunosoppressione. La tossicità e gli effetti collaterali del MTX sono strettamente correlati con la quantità di farmaco somministrata. Il methotrexate (MTX) utilizza il sistema di trasporto attivo membranale dei folati ridotti e sviluppa la sua azione principalmente sulla moltiplicazione delle cellule in fase S. Il farmaco, alle piccole dosi usate nel trattamento della GEU, con il suo tropismo per le cellule trofoblastiche comporta una distruzione parziale ma sufficiente delle cellule, interrompendo il segnale ormonale endogeno e favorendo la regressione della GEU. Il MTX è stato usato per la prima volta per il trattamento di una GEU interstiziale senza rottura, con un regime di terapia im di 15 giorni (20). La descrizione di questo caso è stata seguita da una serie di casi e da piccole casistiche che hanno utilizzato diverse dosi, schemi temporali e vie di somministrazione (2, 7, 8, 11). Attualmente il protocollo più usato è quello di un'unica somministrazione im di 50 mg/m<sup>2</sup>, seguita da una seconda identica dose il 7° giorno, se il titolo di  $\beta$ -hCG non

diminuisce tra il 4° e il 7° giorno di almeno il 15% (3, 4). In questo studio riportiamo la nostra esperienza nel trattamento con il methotrexate della gravidanza extrauterina diagnosticata precocemente.

## Materiali e metodi

Questo studio di tipo prospettico ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza del methotrexate nel trattamento medico della gravidanza extrauterina diagnosticata precocemente. È stato condotto su un gruppo di 20 pazienti ricoverate presso la U.O. di Ostetricia e Ginecologia dell'A.O. Sant'Antonio Abate di Trapani e presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica del Policlinico di Palermo. Le pazienti sono state selezionate in relazione ai livelli ematici della  $\beta$ -hCG ed al riscontro ecografico. Sono state incluse nel trattamento le pazienti con valori di  $\beta$ -hCG compresi tra 1000 e 5000 U.I./ml (Tab. 1).

TABELLA 1 - LIVELLI EMATICI DELLA  $\beta$ -hCG PRIMA DEL TRATTAMENTO CON MTX.

N° CASI	14 (70%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)
$\beta$ -hCG U.I./ml	1000 - 2000	2000 - 3000	3000 - 4000	4000 - 5000

I livelli plasmatici della  $\beta$ -hCG sono stati valutati due volte prima di procedere al trattamento onde evitare di somministrare il farmaco a pazienti con GEU in risoluzione spontanea. Il riscontro ecografico è stato valutato mediante la presenza di segni diretti o indiretti di gravidanza extrauterina. Sono considerati segni diretti la visualizzazione di un sacco gestazionale ectopico, contenente il sacco vitellino ed echi embrionari con o senza attività cardiaca.

Sono stati considerati segni indiretti la visualizzazione della cavità uterina, pseudo-camera all'interno della cavità uterina, materiale amorfo nella tuba, versamento in sede peritoneale, più frequentemente nel Douglas. L'esame ecografico ha evidenziato in 18 casi cavità uterina senza camera gestazionale con reazione deciduale ben rappresentata (segni indiretti) e in 2 pazienti una massa annessiale del diametro < 3 cm, senza echi embrionari (segni indiretti). Le pazienti sono state ricoverate con la seguente sintomatologia: ritardo mestruale a cui si accompagnava in alcuni casi una modesta perdita ematica e/o dolore pelvico. L'epoca di gestazione va da un minimo di 5 settimane ad un massimo di 7 settimane, l'età va da un minimo di 21 anni ad un massimo di 39 anni. Quattro pazienti erano primigravide, 16 pluripare, 1 era stata sottoposta a salpingectomia per GEU (Tab. 2).

TABELLA 2 - CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE PAZIENTI TRATTATE CON MTX.

Età	Parità		Epoca di gestazione	Ritardo mestruale	Perdita ematica	Dolore pelvico
21-39 anni	primigr 4	plurigr 16	5-7 settimane	20 casi	14 casi	16 casi

In tutte le pazienti sono state valutate la funzionalità epatica, renale e l'assetto emocoagulativo. Il MTX è stato somministrato per via i.m. in singola somministrazione alla dose di 1 mg/kg di peso corporeo. Il controllo dei livelli ematici della  $\beta$ -hCG è stato eseguito nel 4° e 7° giorno di trattamento e quindi ogni settimana fino alla negativizzazione della  $\beta$ -hCG, cioè con valori inferiori a 20 U.I./ml. È stata praticata una seconda somministrazione se il livello di  $\beta$ -hCG non è diminuito entro 1 settimana di almeno il 15%. L'ecografia transvaginale non viene eseguita di routine dopo l'inizio del trattamento, ma solo se la paziente accusa dolore pelvico o addominale. Alle pazienti, inoltre, è stato consigliato di astenersi dai rapporti sessuali fino a quando il titolo della  $\beta$ -hCG fosse negativo e di evitare la gravidanza per 2 mesi dopo la fine del trattamento. La somministrazione

minale, che non si è accompagnata ad alterazioni significative dell'emocromo, né del quadro ecografico. In 18 casi, (90%), il 7° giorno è stata ottenuta una riduzione dei livelli ematici della  $\beta$ -hCG > 15% del valore iniziale, con risoluzione del quadro clinico. In 2 casi (10%), il 7° giorno non è stata ottenuta la riduzione dei livelli ematici della  $\beta$ -hCG, quindi è stata ripetuta la somministrazione di MTX senza risoluzione del quadro clinico, per cui è stato necessario il ricorso all'intervento chirurgico. In questi due casi, i livelli iniziali della  $\beta$ -hCG erano 3853 U.I./ml e 4145 U.I./ml. I livelli ematici della  $\beta$ -hCG si sono negativizzati (<20 U.I./ml) dopo 4 settimane dal trattamento (Tab. 3). Modesti gli effetti collaterali del farmaco sulle pazienti.

Tre pazienti sono rimaste gravide dopo il trattamento (Tab. 4).

TABELLA 3 - MODIFICAZIONI DEI LIVELLI EMATICI DELLA  $\beta$ -hCG DOPO TRATTAMENTO CON MTX.

Giorni di trattamento	4°	7°	28°
Modificazioni $\beta$ -hCG	15 casi (70%) ↑	18 casi (90%) ↓ ≥ 15%	18 casi (90%) Negativizzazione

del farmaco può avere i seguenti effetti collaterali: leucopenia, stomatite, diarrea, enterite, incremento dei livelli plasmatici delle transaminasi. Sono state considerate controindicazioni assolute al trattamento l'alcolismo, alterazioni della funzionalità epatica, renale e dell'assetto emocoagulativo, ulcera gastrica, allattamento al seno, una condizione di immunodeficienza. Tutte le pazienti hanno dato il loro assenso a questo tipo di trattamento. La necessità di ricorso a successiva chirurgia laparoscopica o laparotomica è stata considerata un insuccesso terapeutico.

## Risultati

In 15 casi, pari al 75%, il 4° giorno dopo il trattamento è stato osservato un modesto aumento dei livelli di  $\beta$ -hCG, da riferire all'azione del MTX sulle cellule trofoblastiche, con conseguente maggiore rilascio dell'ormone. In queste pazienti, inoltre, è stato osservato un aumento della sintomatologia algica pelvico-addo-

## Discussione

Le opzioni terapeutiche nel trattamento della gravidanza ectopica si possono così sintetizzare:

- trattamento chirurgico, che si può realizzare in forma radicale o conservativa per via laparoscopica o laparotomica;
- trattamento medico, con una varietà di farmaci per via sistemica e/o locale attraverso differenti vie (transvaginale sotto guida ecografica, sotto guida laparoscopica);
- attesa di risoluzione spontanea.

La scelta sulla modalità di trattamento deve considerare esiti a breve termine (successo immediato del trattamento, intervento terapeutico per sintomatologia clinica o persistenza di tessuto trofoblastico con conservazione della salpinge) ed esiti a lungo termine (pervietà tubarica e fertilità successiva) (9). I diversi criteri di inclusione nelle serie pubblicate sulle diverse opzioni terapeutiche hanno reso difficile un confronto dei risultati, e le diverse pubblicazioni che

TABELLA 4 - EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON MTX.

<i>Risoluzione completa</i>	<i>Intervento chirurgico</i>	<i>Gravidanze dopo trattamento</i>
18 casi (90%)	2 casi (10%)	3 casi (15%)

è possibile reperire non facilitano una lettura chiarificatrice.

Nell'ambito del trattamento medico della GEU, le diverse metanalisi hanno evidenziato che il MTX somministrato in un'unica dose i.m. è il farmaco di scelta (5, 9, 21). Non vi sono motivi per scegliere la somministrazione di MTX per via laparoscopica; infatti per questa via non si eliminano i rischi, seppur minimi dell'anestesia e dell'inserzione degli strumenti, mentre se nei pochi casi la laparoscopia è necessaria per la conferma diagnostica, è ovvio che la scelta terapeutica sarà la chirurgia laparoscopica. Sono più rilevanti i confronti tra somministrazione sistemica di MTX e trattamento laparoscopico conservativo. Valutazioni economiche che confrontano le due metodiche provano che i costi diretti della terapia medica sono inferiori a quelli della chirurgia laparoscopica, mentre i costi indiretti (astensione dal lavoro, follow-up prolungato) non sono significativamente diversi. Il vantaggio economico è significativo, se il follow-up in caso di trattamento medico avviene in regime di non ricovero.

Vi sono, tuttavia, alcuni studi che documentano la scelta da parte della paziente a favore della terapia medica per evitare comunque l'intervento (16). La nostra esperienza conferma che in un gruppo di pazienti che giungono precocemente alla diagnosi con ricovero, ben motivate alla conservazione degli annessi, la terapia medica con singola dose di MTX è caratterizzata da successo a breve termine in oltre il 90% dei casi. Questo dato trova conferma in altri studi della letteratura (13). Il successo odierno, sicuramente più alto di quello accertato alcuni anni orsono, è basato sulla selezione accurata delle pazienti da trattare,

basata essenzialmente sul livello della gonadotropina serica prima del trattamento (13). Dopo l'inizio del trattamento è frequente la comparsa di dolori addominali, nella nostra esperienza il 70% dei casi, dovuti all'interruzione della gravidanza per effetto del MTX. Quando il dolore è particolarmente intenso ed accompagnato da una progressiva riduzione del livello di emoglobina, da segni di irritazione peritoneale, da reperti ecografici significativi, bisogna prendere in considerazione l'ipotesi di una rottura della tuba e la necessità di un intervento chirurgico. Dopo trattamento con MTX, la tuba ha ottime possibilità di non essere danneggiata da un punto di vista funzionale ed in letteratura sono riportate percentuali di pervietà isterosalpingograficamente dimostrate molto alte (Hogemins 62%, Glock 76,9%, Stovall 82,3%, Benifle 91,7%). Nella nostra esperienza, abbiamo registrato 3 gravidanze insorte dopo alcuni mesi di trattamento. Il MTX non ha influenze negative sulla capacità riproduttiva futura e sulla morfogenesi embrio-fetale delle successive gravidanze. Fondamentale è che l'informazione sulle procedure, sui sintomi successivi alla terapia, sull'indispensabile follow-up, sia ben compresa ed accettata dalla paziente e che la struttura sanitaria sia analogamente preparata ad accogliere le pazienti per eventuale necessità di ricovero e trattamento chirurgico d'urgenza. La terapia medica ha certamente un ruolo insostituibile nella gravidanza angolare, istmica e cervicale, mentre nella gravidanza ectopica a diagnosi precoce può considerarsi un'opzione terapeutica caratterizzata da successo in circa il 90% dei casi. La laparoscopia è il trattamento di scelta nella maggior parte delle gravidanze tubariche.

## Bibliografia

1. BAYER J., et al.: *Risk factor for extrauterine pregnancy in women using an uterine device*. Fertility and Sterility 741 (5): 899-908, 2000.
2. BROWN D.L., FERNANDEZ H., SEBBAN E., DARAI E., FRYDMAN R., MADELENAT P.: *Serial endovaginal sonography of ectopic pregnancy treated with methotrexate*. Obstet Gynecol 64: 1420-1425, 1991.
3. CACCIATORE B., STENMAN U.H., YOSTALO P.: *Diagnosis of ectopic pregnancy vaginal ultrasonography in combination with discriminatory serum hCG level of 1,000 IU/L (IRP)*. Br J Obstet Gynecol 97: 904, 1990.
4. CACCIATORE B., KORHONEN J., STENMAN U.H., YOSTALO P.: *Transvaginal sonography and serum hCG in monitoring of presumed ectopic pregnancies selected for expectant ma-*

- agement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5: 297-300, 1995.
5. CLAUSEN I.: *Conservative versus radical surgery for the tubal pregnancy: a review*. In press.
  6. COSTE J., et al.: *Recent declining trend in ectopic pregnancy in France: evidence of two clinicoepidemiologic entities*. *Fertilità e sterilità* 74 (5): 881-886, 2000.
  7. DE CHERNEY A.H., MAHUEX R.: *Modern management of ectopic pregnancy*. *Curr Probl Obstet Gynecol (Chicago)* 6:9, 1983.
  8. GLOCK J.L., JOHNSON J.V., BRUMSTED J.R.: *Efficacy and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy*. *Fertil Steril* 62:716-721, 1994.
  9. HAJENIUS P.J., MOL B.W.J., BOUSSUYT P.M.M., ANKUM W.M., VAN DER VEEN F.: *Intervention for tubal ectopic pregnancy*. *The Cochrane Library* 2000.
  10. KAMWENDO F., et al.: *Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease*. *Sex. Transm Infect.* 76:28-32, 2000.
  11. KEEFE K.A., WALD J.S., GOLDSTEIN D.P., BERNSTEIN M., BERKOWITZ R.S.: *Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies*. *J Reprod Med* 43(1): 28-32, 1998.
  12. LESNY P.: *Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy in assisted reproduction*. *Fertility and Sterility* 72: 305-309, 1999.
  13. LIPSCOMB G.H., BRAN D., McCORD M.L., PORTERA J.C., LING F.W.: *Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate*. *Am J Obstet Gynecol* 178(6): 1354-8, Jun 1998.
  14. LIPSCOMB G.H., STOVALL T.G., LING F.W.: *Non-surgical treatment of ectopic pregnancy*. *NEJM* 343: 1325-1329, 2000.
  15. MOL B.W.J., et al.: *Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a Meta-Analysis*. *Contraception* 52:337-41, 1995.
  16. NIEUWKERK P.T., HAJENUS P.J., VAN DER VEEN F., ANKUM W.M., WIJCKER W., BOSSUYT P.M.M.: *Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Patient preferences for systemic methotrexate*. *Fertil Steril* 7: 518-22, 1998.
  17. RAJKOWA M., et al.: *Trend in the incidence of ectopic pregnancy in England and Wales from 1966 to 1996*. *BJOG* 107(3): 369-74, 2000.
  18. SHALEV E., PELEG D., TSABARI A., ROMANO S., BUSTAN M.: *Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history*. *Fertil Steril* 63(1): 15-9; 1997.
  19. STRANDELL A., et al.: *Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction*. *Fertility and Sterility* 71(2): 282-286, 1999.
  20. TANAKA T., HAYASHI H., KUTSUZAWA T., FUJIMOTO S., ICHINOE K.: *Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case*. *Fertil Steril* 37(6): 851-2, 1982.
  21. YAO M., TULANDI T.: *Current status of surgical and non-surgical management of ectopic pregnancy*. *Fertil Steril* 67: 421-433, 1997.
-