

## La terapia medica della gravidanza ectopica: stato dell'arte

G. CARLOMAGNO

**RIASSUNTO:** La terapia medica della gravidanza ectopica: stato dell'arte.

G. CARLOMAGNO

*Fatta un'analisi delle diverse possibilità di trattamento medico della gravidanza ectopica e delle relative indicazioni, se ne valutano i risultati e la tollerabilità.*

**SUMMARY:** Medical treatment for ectopic pregnancy: a state of the art.

G. CARLOMAGNO

*After reviewing the different possible medical treatments for ectopic pregnancy and their indications, their outcomes and tolerability were evaluated.*

KEY WORDS: Gravidanza ectopica - Terapia medica.  
Ectopic pregnancy - Medical treatment.

Le attuali modalità diagnostiche non invasive, ultrasonografia transvaginale e dosaggio della  $\beta$ -HCG, consentono una diagnosi precoce di gravidanza ectopica in genere, e tubarica in particolare. Di conseguenza anche le modalità terapeutiche mirano ad essere quanto più possibile precoci e a conservare l'integrità anatomica e funzionale dell'utero, nel caso delle gravidanze cervicali e interstiziali, e della salpinge nel caso di quest'ultima localizzazione. Con questa finalità, fin dagli anni '60, sono state proposte e sperimentate alcune modalità di trattamento non chirurgico delle gravidanze ectopiche addominali, interstiziali e cervicali utilizzando la somministrazione parenterale o intramniotica di metotressato, antagonista dell'acido folico di cui è nota la capacità di inibire la moltiplicazione cellulare del trofoblasto, neoplastico e normale, sia *in vivo* sia *in vitro* (1-6). In questi casi la complessità di un approccio chirurgico, in particolare conservativo, porta a privilegiare il trattamento non chirurgico; i tratta-

menti suggeriti sono quello con metotressato sia per via intramuscolare in dose unica (1 mg/Kg o 50 mg/m<sup>2</sup>), eventualmente ripetibile in caso di mancata significativa riduzione della concentrazione plasmatica di  $\beta$ -HCG, sia per iniezione intramniotica.

Diverso il caso della gravidanza tubarica per il cui trattamento, nei casi iniziali con tuba non rotta, si dispone di una metodica agevole, poco invasiva e potenzialmente conservativa come la salpingotomia laparoscopica. Ciò nonostante studi casistici sull'impiego parenterale o intramniotico di metotressato per il trattamento non chirurgico della gravidanza tubarica, in alternativa alla salpingotomia laparoscopica, aventi come razionale la minore invasività, la possibilità di trattamento ambulatoriale, il danno anatomico e funzionale potenzialmente minore per la salpinge ed il minor costo economico atteso, sono largamente presenti in letteratura dagli anni '80 nel mondo (7-22) e dagli anni '90 in Italia (23-24). Mentre nel caso della somministrazione parenterale è utilizzato il metotressato in modo esclusivo, nel caso di iniezione intramniotica (sia transaddominale ecoguidata, sia laparoscopica) si è fatto ricorso anche a soluzioni ipertoniche di glucosio (25); va detto però che l'iniezione intramniotica non rientra a pieno titolo nella definizione di trattamento medico o non chirurgico, in quanto tali tecniche com-

"Sapienza" Università di Roma  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche,  
Perinatologia e Puericultura  
C.L. Ostetricia B

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

portano una sia pur modesta invasività di tipo chirurgico.

Limitandoci perciò alla valutazione del trattamento medico in senso stretto della gravidanza tubarica iniziale a tuba integra, tutte le esperienze fanno riferimento all'impiego parenterale - raramente si è fatto ricorso alla somministrazione orale (26) - di metotressato.

Molteplici sono gli schemi proposti per l'ammissibilità al trattamento medico (27): i criteri più restrittivi limitano l'ammissibilità del trattamento a 3-3,5 cm di diametro della salpinge integra e ad un dosaggio di  $\beta$ -HCG non superiore a 5.000  $\mu$ UI/ml con un massimo di emoperitoneo, stimato con US transvaginale, di 300 ml; altri criteri di ammissione prevedono invece il limite di 5 cm di diametro della massa annessiale e il limite di 10.000  $\mu$ UI/ml per la concentrazione plasmatica di  $\beta$ -HCG. La rilevazione dell'attività cardiaca embrionale oppure un'amenorrea maggiore di 6 settimane, per alcuni Autori non sono un criterio di esclusione (13) mentre lo sono per gli altri.

Lo schema di trattamento cui si faceva riferimento negli anni '80 prevedeva la somministrazione di quattro dosi di metotressato (1 mg/kg - max 75 mg - I.M.) a giorni alterni con 6 mg/os di Ca folinato; a tale schema si accompagnava qualche effetto collaterale indesiderato. Il dosaggio più largamente utilizzato oggi, praticamente privo di effetti collaterali e che non richiede l'associazione con acido folico, consiste in metotressato I.M. 50 mg/m<sup>2</sup> in unica somministrazione; a fronte della mancata diminuzione del 15% in 7 giorni, ovvero dell'incremento della concentrazione plasmatica di  $\beta$ -HCG, la dose può essere ripetuta. Il controllo successivo si fonda sul dosaggio della  $\beta$ -HCG e sul controllo ecografico: la massa annessiale può inizialmente aumentare di volume senza essere predittiva dell'inefficacia del trattamento (29).

Nella maggior parte delle casistiche riportate, il trattamento e il controllo successivo sono ambulatoriali; tuttavia un successivo ricovero per algie pelviche si rende necessario in una percentuale che arriva fino al 24% (17). L'efficacia del trattamento, intesa come normalizzazione della concentrazione di  $\beta$ -HCG (range del tempo di normalizzazione 10-71 giorni), varia dal 68% al 96%; la necessità di dosi successive alla prima (in genere una dose entro 7 giorni dalla prima) varia dal 3% al 34%. L'ampio range di questi valori dipende anche dai diversi criteri di ammissibilità adottati dai diversi autori, e ciò vale soprattutto per lo schema di trattamento in dose singola. A questo proposito si può dire che l'efficacia del trattamento risulta dipendere principalmente dal dosaggio pre-trattamento della  $\beta$ -HCG essendo massima (>80%) per valori di  $\beta$ -HCG < 2.000  $\mu$ UI/ml, mentre per valori tra 5.000 e 10.000  $\mu$ UI/ml l'efficacia riferita varia dal 33% al 70%. Bisogna

aggiungere che i criteri utilizzati dai diversi Autori per l'adozione in seconda istanza del trattamento chirurgico influenzano non poco il dato relativo all'efficacia: molte pazienti che sono operate per la comparsa di algie pelviche potrebbero essere gestite con osservazione in ricovero e ciò aumenterebbe la percentuale di efficacia del trattamento, ma a danno della sua economicità. In effetti, l'economicità è uno degli aspetti a favore del trattamento medico della gravidanza tubarica: tale trattamento costa circa la metà rispetto al trattamento laparoscopico (30, 31), soprattutto se si adottano criteri di ammissione più restrittivi di quelli indicati dall'ACOG (32) - volume massimo 3,5 cm, tuba non rotta, paziente asintomatica, attività cardiaca non evidenziabile,  $\beta$ -HCG non maggiore di 6.000-15.000  $\mu$ UI/ml - minimizzando di conseguenza il ricorso alla chirurgia di seconda istanza (33).

Dal punto di vista psicologico, il dato relativo alla tollerabilità per le pazienti dell'attesa per l'esito che il trattamento medico comporta è controverso (17, 34), risultando ora migliore ora peggiore a confronto con il trattamento laparoscopico. Circa gli esiti a distanza, possibili effetti del metotressato sulla successiva prole e sulla fertilità sembrano da escludere (35-37).

La conservazione della pervietà tubarica viene riferita per il 75-84% dei casi (13, 16, 17), quindi in percentuale maggiore di quella ottenibile mediante intervento laparoscopico conservativo. Vengono riferite percentuali di concepimento successivo intorno all'80% e recidive di gravidanza tubarica dal 10% al 27%, confrontabili con quanto osservato, anche in studi randomizzati, dopo trattamento laparoscopico conservativo (13, 16, 38-40). Il rischio di recidiva di gravidanza tubarica risulta più elevato dopo trattamento medico che dopo trattamento laparoscopico conservativo, solo qualora preesista condizione di infertilità da danno tubarico (40).

L'eterogeneità delle casistiche e il numero limitato di studi randomizzati rendono difficile trarre conclusioni certe quanto ai criteri di ammissione e ai risultati che si possono attendere dal trattamento medico in senso stretto, ovvero sistemico, della gravidanza tubarica iniziale con metotressato. Sicuramente la condizione di incertezza circa la diagnosi, in assenza del riscontro laparoscopico, e circa l'efficacia del trattamento, visti i tempi lunghi necessari per questa valutazione, spiegano lo scarso impiego di questa metodica. A questo si aggiunga che non sempre le pazienti sono disposte ad accettare, o riescono a tollerare, un'altrettanto protratta condizione di incertezza circa l'esito del trattamento. Per questo è emersa più di recente la tendenza ad utilizzare una modalità di trattamento non chirurgico, ma non medico in senso stretto, consistente nella somministrazione intramniotica del metotressato (dosi utilizzate da 12 mg ad 1 mg/Kg), in conco-

mitanza con una laparoscopia di conferma diagnostica, oppure per via transvaginale ecoguidata (41, 25). Entrambe le metodiche sembrano essere più efficaci del trattamento sistemico e possono anche associarsi

ad esso (28). Al trattamento sistemico resterebbe il ruolo di seconda linea terapeutica in quel 10% di casi di persistenza di tessuto trofoblastico vitale dopo trattamento laparoscopico conservativo (42, 43).

## Bibliografia

1. LATHROP JC, WHEALER DA. *Methotrexate in abdominal pregnancy*. JAMA 1968; 21: 529-31.
2. BRANDES MC, YOUNGS DD, GOLDSTEIN DP, PARMLEY TH. *Treatment of cornual pregnancy with methotrexate. Case report*. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 655-7.
3. TANAKA T, HAYASHI H, KUTSUZAWA T et al. *Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case*. Fertil Steril 1982; 37: 851-2.
4. KAPLAN BR, BRANDT T, JAVAHERI G, SCOMMEGNA A. *Non-surgical treatment of viable cervical pregnancy with intra-amniotic methotrexate*. Fertil Steril 1990; 53: 941-3.
5. SAND PK, STUBBLEFIELD PA, ORY SJ. *Methotrexate inhibition of normal trophoblast in vitro*. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 324-9.
6. SAGIV R, GOLAN A, ARBEL-ALON S, GLEZERMAN M. *Three conservative approaches to treatment of interstitial pregnancy*. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001; 8:1 54-8.
7. ORY SJ, VILLANUEVA AL, SAND PK, TAMURA RK. *Conservative treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate*. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1299-306.
8. RODI A, SAUER MV, GORRIL MJ et al. *The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience*. Fertil Steril 1986; 46: 811.
9. SAUER MV, GORRIL MJ, RODI A et al. *Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: an extended clinical trial*. Fertil Steril 1987; 48: 752.
10. KOOJVS S, KOCH H. *Treatment of tubal pregnancy by local injection of methotrexate after adrenaline injection into the mesosalpinx: a report of 25 patients*. Fertil Steril 1990; 52: 580-4.
11. MATEJCIC N, PAVESIC D, HALLER H. *Conservative treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate*. Acta Fac Med Flum 1990; 15: 27-30.
12. ROSE PG, COHEN SM. *Methotrexate for persistent ectopic pregnancy after conservative laparoscopic management*. Obstet Gynecol 1990; 76: 947-9.
13. STOVALL TG, LING FW, GRAY LA et al. *Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases*. Obstet Gynecol 1991; 77: 749-53.
14. STOVALL TG, LING FW. *Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial*. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1759-62.
15. PERDU M, CAMUS E, ROZENBERG P et al. *Treating ectopic pregnancy with the combination of mifepristone and methotrexate: a phase II nonrandomized study*. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 640-3.
16. PERDU M, CAMUS E, ROZENBERG P et al. *Limits of ambulatory medical treatment of ectopic pregnancies by intramuscular methotrexate: prospective study on 54 patients*. Contracept Fertil Sex 1998; 26: 59-65.
17. SOWTER MC, FARQUHAR CM, PETRIE KJ et al. *A randomized trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy*. BJOG 2001; 108: 192-203.
18. el-LAMIE IK, SHEHATA NA, KAMEL HA. *Intramuscular methotrexate for tubal pregnancy*. J Reprod Med 2002; 47: 144-50.
19. GERVAISE A, CAPELLA-ALLOUC S, AUDIBERT F et al. *Methotrexate for the treatment of unruptured tubal pregnancy: a prospective nonrandomized study*. JSLS 2003; 7: 233-8.
20. ERDEM M, ERDEM A, ARSLAN M, OC A et al. *Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy*. Arch Gynecol Obstet 2003 Sep 3 [Epub ahead of print].
21. NAZAC A, GERVAISE A, BOUYER J et al. *Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies*. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 181-5.
22. DA COSTA SOAREZ R, ELITO J, KYUNG KOO H et al. *Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 289-92.
23. CARLOMAGNO G, VOLPE L, CANDUSSI G et al. *Il trattamento conservativo della gravidanza tubarica mediante somministrazione parenterale di metotressato*. Minerva Ginecol 1992; 44: 23-6.
24. COBELLIS G, PIERNO G, PECORI E et al. *Methotrexate treatment for tubal pregnancy. Criteria for medical approach*. Minerva Ginecol 2003; 55: 531-5.
25. SADAN O, GINATH S, DEBBY A, ROTMENSCH S, GOLAN A, ZAKUT H, GLEZERMAN M. *Methotrexate versus hyperosmolar glucose in the treatment of extrauterine pregnancy*. Arch Gynecol Obstet 2001; 265: 82-4.
26. ROZENGERG P, CHEVRET S, CAMUS E et al. *Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo*. Hum Reprod 2003; 18: 1802-8.
27. FERNANDEZ H, LELAIDIER C, THOUVENEZ V et al. *The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy*. Hum Reprod 1991; 6: 995-8.
28. HALPERIN R, VAKNIN Z, SCHNEIDER D, YARON M, HERMAN A. *Conservative management of ectopic pregnancy with fetal cardiac activity by combined local (sonographically guided) and systemic injection of methotrexate*. Gynecol Obstet Invest. 2003; 56:148-51.
29. GAMZU R, ALMOG B, LEVIN Y, PAUZNER D, LESSING JB, JAFFA A, BAR-AM A. *The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate*. Hum Reprod. 2002; 17: 2585-7.
30. YAO M, TULANDI T, KAPLOW M et al. *A comparison of methotrexate versus laparoscopic surgery for the treatment of ectopic pregnancy: a cost analysis*. Hum Reprod 1996; 11: 2762-6.
31. ROBIN F, LECURU F, BERNARD JP. *Methotrexate Provides Significant Cost Savings for the Treatment of Unruptured Ectopic Pregnancy*. Clin Drug Invest 1998; 15: 405-411.
32. ANONYMOUS A. *Medical management of tubal pregnancy*. ACOG Practice Bulletin. Int J Gynecol Obstet 1999; 65: 97-103.
33. SOWTER M, FARQUHAR CM, GUDEX G. *An economic evaluation of single dose systemic metotrexate and laparoscopic surgery for treatment of unruptured ectopic pregnancy*. BJOG

- 2001; 108: 204-212.
34. NIEUWKERK PT, HAJENIUS PJ, ANKUM WM et al. *Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life.* Fertil Steril 1998; 70: 511-7.
  35. ROSS GT. *Congenital anomalies among children born at mothers receiving chemotherapy for gestational neoplasms.* Cancer 1976; 37: 1043-7.
  36. VAN THIEL DH, ROSS GT, LIPSELL MB. *Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms.* Science 1970; 16: 1326-7.
  37. WALDEN PAM, BAGSHAWE. *Reproductive performance of women successfully treated for gestational trophoblastic tumor.* Am J Obstet Gynecol 1976; 125: 1109-14.
  38. FERNANDEZ H, CAPELLA ALLOUC S, VINCENT S et al. *Randomized trial of conservative laparoscopy treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility.* Hum Reprod 1998; 13: 3239-43.
  39. SARAJ AJ, WILCOX JG, NAJMABADI S et al. *Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomised trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy.* Osbtet Gynecol 1998; 92: 989-94.
  40. BOUYER J, JOB-SPIRA N, POULY JL, COSTE J, GERMAIN E, FERNANDEZ H. *Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study.* BJOG 2000; 107: 714-21.
  41. GERVAISE A, FERNANDEZ H. *Methotrexate administration in the treatment of unruptured tubal pregnancy. Prospective non-randomised study: intramuscular injection versus transvaginal sonography-guided injection.* J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2003; 32: 420-5.
  42. BENGTSSON G, BRYMAN I, THORBURN J et al. *Low-dose oral methotrexate as second-line therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy.* Obstet Gynecol. 1992; 79: 589-91.
  43. NATHORST-BÖÖS J, HAMAD AR. *Risk factors for persistent trophoblastic activity after surgery for ectopic pregnancy.* Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:471-5.