

Otrzymano:  
13.11.2017  
Zaakceptowano:  
16.04.2018  
Opublikowano:  
29.06.2018

## Znaczenie ultrasonografii w leczeniu ciąży pozamaciowej metotreksatem

### The role of ultrasonography in methotrexate therapy for ectopic pregnancy

Piotr Czuczwar

*III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska*

*Adres do korespondencji: III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 48 48; e-mail: czuczwar@wp.pl*

DOI: 10.15557/JoU.2018.0023

#### Słowa kluczowe

cięża pozamaciowa,  
metotreksat,  
ultrasonografia

#### Keywords

ectopic pregnancy,  
methotrexate,  
ultrasonography

#### Abstract

Medical management of ectopic pregnancy with methotrexate, an antimetabolite of folic acid, is an important alternative to surgical treatment, as it ensures a similar outcome whilst being far less invasive. Ultrasound evaluation does not only facilitate an accurate diagnosis, but also helps to select patients most likely to benefit from methotrexate treatment, as opposed to those with a high likelihood of failure of medical management, who are thus eligible for primary surgical treatment. Ultrasound also allows to monitor the outcome of methotrexate therapy. This study is a review of literature regarding the management of ectopic pregnancy with methotrexate. Such ultrasound findings as the size of the ectopic mass, presence of fetal heart rate and free fluid have been confirmed as effective eligibility criteria for therapy with methotrexate. In the future, possibly also endometrial stripe thickness and the vascularity of the ectopic mass may be considered predictive of successful methotrexate therapy. The initial increase in size of the ectopic mass following methotrexate therapy confirms its effectiveness, and should not prompt concern.

## Wstęp

### Historia leczenia ciąży pozamaciowej

Przed wprowadzeniem technik leczenia chirurgicznego śmiertelność w przypadku ciąży pozamaciowej wynosiła 67%. W 1884 roku opisano pierwszą serię pacjentek leczonych za pomocą salpingektomii, w wyniku czego śmiertelność spadła do 5%<sup>(1)</sup>. W kolejnych latach, dzięki dopracowaniu technik chirurgicznych, znieczuleniu, przetaczaniu krwi i antybiotykoterapii, jak również możliwości wcześniejszego zdiagnozowania ciąży pozamaciowej, obserwowano dalszy spadek śmiertelności. Jednak przez następnych 100 lat jedyną dostępną opcją leczenia ciąży pozamaciowej pozostawało postępowanie chirurgiczne<sup>(1)</sup>. Przełom w leczeniu ciąży pozamaciowych spowodowało dopiero wprowadzenie metotreksatu (MTX).

Metotreksat jest antymetabolitem, antagonistą kwasu foliowego<sup>(2)</sup>. Lek ten hamuje aktywność reduktazy dihydrofolianowej, katalizującej przemianę dihydrofolianu w aktywny tetrahydrofolian, czego efektem jest przede wszystkim zahamowanie syntezy DNA, ale pośrednio również zahamowanie syntezy RNA i białek. W 1956 roku wykorzystano MTX w leczeniu *choriocarcinoma* – był to pierwszy przypadek wyleczenia litego guza przy pomocy chemioterapii. W latach 60. XX wieku rozpoczęto stosowanie MTX w leczeniu ciąży pozamaciowych, jednak było to postępowanie odmienne od dzisiejszego – lek podawano przed chirurgicznym usunięciem łożyska z miejsc implantacji brzusznej w przypadkach rozpoznanych ciąży pozamaciowych w II i III trymestrze<sup>(3)</sup>. W 1982 roku Tanaka i wsp. opisali skuteczne zastosowanie MTX w leczeniu ciąży ektopowej – od tego momentu w niektórych przypadkach stało się ono terapią pierwszorazową w tej patologii<sup>(4)</sup>. Niestety, stosowane schematy MTX były oparte na postępowaniu w leczeniu nowotworów trofoblastu – wielokrotne podawanie wysokich dawek prowadziło

do nasilonych działań niepożądanych. W 1989 roku Stovall i wsp. jako pierwsi podjęli próbę leczenia niskimi dawkami MTX<sup>(5)</sup>. Istotnym problemem był jednak fakt, że podstawą diagnostyki ciąży pozamacicznej nadal była laparoscopia, co podważało sensowność stosowania MTX. W 1991 roku wprowadzono schemat jednodawkowy, uzyskując bardzo wysoki odsetek wyleczeń, sięgający ponad 96%<sup>(6)</sup>. Dwa lata później opracowano protokół monitorowania  $\beta$ -hCG (*human chorionic gonadotropin* – ludzka gonadotropina kosmówkowa) oraz wprowadzono przezpochwowe USG do algorytmu diagnostycznego<sup>(7)</sup>. Co ciekawe, schematy zaproponowane we wcześniejszych latach 90. XX wieku są stosowane do dzisiaj.

## Skuteczność leczenia ciąż pozamacicznych metotreksatem

Przy wprowadzaniu nowych, alternatywnych technik leczenia zawsze pojawia się pytanie o ich skuteczność w porównaniu z wcześniej stosowanymi metodami. W przypadku MTX dostępna jest metaanaliza z bazy Cochrane porównująca to leczenie z interwencją chirurgiczną<sup>(8)</sup>. W grupie, w której stosowano MTX, częściej odnotowywano występowanie objawów niepożądanych, natomiast całkowite koszty leczenia były niższe. Pod względem pierwotnego sukcesu terapii, zachowania jajowodu, drożności jajowodu, płodności w przyszłości oraz czasu do „wyzerowania” poziomu  $\beta$ -hCG nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami. Autorzy metaanalizy stwierdzili, że brak jest istotnych różnic w zakresie głównych krótko- i długoterminowych efektów terapii<sup>(8)</sup>. Z uwagi na mniejszą inwazyjność i podobny efekt końcowy leczenie MTX stanowi istotną alternatywę dla postępowania chirurgicznego.

## Ultrasonografia w leczeniu ciąż pozamacicznych metotreksatem

Podstawowe znaczenie ultrasonografii w postępowaniu z pacjentkami z ciążą pozamaciczną wynika z opisanej wcześniej możliwości ustalenia rozpoznania. Ponadto USG odgrywa znaczącą rolę w dwóch istotnych sytuacjach klinicznych: w procesie kwalifikacji do leczenia MTX (czyli w przewidywaniu jego skuteczności) oraz w trakcie leczenia, kiedy podejmowane są próby oceny efektu MTX. Należy jednak podkreślić, że kryteria kwalifikujące do zastosowania MTX obejmują również ocenę biochemiczną (przede wszystkim poziom  $\beta$ -hCG) oraz kliniczną (np. stabilny stan pacjentki). Ultrasonografia odgrywa jednak istotną rolę w selekcji zarówno tych pacjentek, które mają największą szansę odnieść korzyść z leczenia MTX, jak i tych, u których leczenie to ma niewielkie szanse powodzenia i które lepiej jest pierwotnie kwalifikować do leczenia chirurgicznego.

## Ultrasonograficzna kwalifikacja do leczenia metotreksatem

Znaczenie USG w przewidywaniu skuteczności leczenia MTX jest bezdyskusyjne, co odgrywa istotną rolę w kwa-

lifkowaniu pacjentek do tej terapii. W literaturze można znaleźć liczne markery ultrasonograficzne oceniane przy wyborze optymalnego postępowania u pacjentek z ciążą pozamaciczną. Do najważniejszych z nich należą: wielkość zmiany, obecność akcji serca płodu (*fetal heart rate*, FHR) i/lub pęcherzyka ciążowego (*gestational sac*, GS), obecność płynu w jamie brzusznej, grubość endometrium oraz uciążenie zmiany.

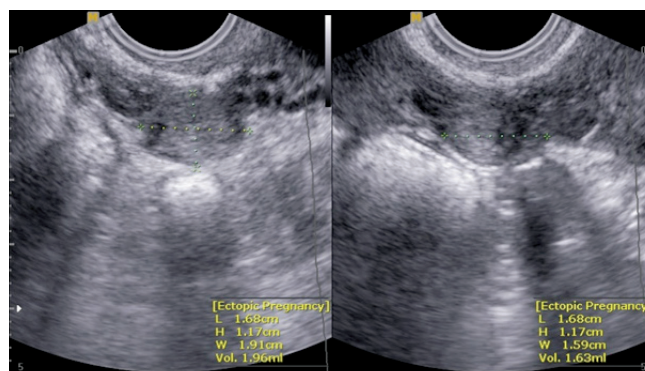
## Wielkość zmiany

Jedną z podstawowych cech ciąży pozamacicznej ocenianych w badaniu USG jest największy wymiar zmiany. Przez lata toczyła się dyskusja na temat maksymalnego dopuszczalnego wymiaru zmiany przy kwalifikacji do leczenia MTX – różni autorzy proponowali odmienne wartości w zakresie od 3 do 5 cm. Obecnie większość autorów nie zaleca stosowania MTX w przypadku ciąży pozamacicznych >4 cm<sup>(2)</sup>. Na Ryc. 1 przedstawiono ciążę pozamaciczną o największym wymiarze 19 mm, spełniającą kryteria kwalifikacji do terapii MTX.

Niektórzy autorzy proponują również pomiar objętości ciąży pozamacicznej. Helmy i wsp. wykazali, że w grupie ciąż pozamacicznych skutecznie leczonych MTX średnia wyjściowa objętość wynosiła około 5 ml, natomiast w grupie, w której leczenie było nieskuteczne – około 15 ml; różnica ta była istotna statystycznie<sup>(9)</sup>. Obecnie jednak brak jest wiarygodnych danych uzasadniających rutynowy pomiar objętości ciąży pozamacicznej przed rozpoczęciem leczenia MTX – nie wydaje się, aby takie postępowanie wносиło istotne informacje kliniczne w stosunku do pomiaru maksymalnego wymiaru zmiany.

## Obecność FHR/GS

Zarówno obecność FHR, jak i GS wskazuje na zaawansowany rozwój ciąży pozamacicznej i jest uważana za czynnik niepowodzenia leczenia MTX. Jednak autorzy niedawno opublikowanego przeglądu piśmiennictwa stwierdzili, że nie zaleca



Ryc. 1. W przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym uwidoczono zmianę mogącą odpowiadać ciąży pozamacicznej o największym wymiarze 19 mm. Zmiana spełnia kryterium wielkości kwalifikujące do leczenia MTX

się stosowania MTX jako leczenia pierwszego rzutu ciąży jajowodowych z widocznym FHR, ze względu na istotne ryzyko niepowodzenia oraz powikłań, natomiast w przypadkach tylko z widocznym GS takie leczenie jest dopuszczalne<sup>(10)</sup>.

### Obecność płynu w jamie brzusznej

Płyn w jamie brzusznej uwidocznił się w trakcie badania USG uważany jest przede wszystkim za objaw krwawienia do jamy otrzewnej. Z tego powodu logiczne wydaje się niestosowanie MTX u pacjentek z widocznym płynem w jamie brzusznej – krwawienie prawdopodobnie wynika z pęknięcia jajowodu, więc pacjentki te wymagają interwencji chirurgicznej. Z drugiej strony niewielka ilość płynu często jest obserwowana w zatoce Douglasa i może być objawem fizjologicznym. Dlatego oprócz stwierdzenia obecności płynu w jamie brzusznej konieczne jest również oszacowanie jego ilości. Uważa się, że płyn w jamie brzusznej przekraczający poziom miednicy jest przeciwwskazaniem do leczenia MTX, ze względu na ryzyko utrzymującego się aktywnego krwawienia (Ryc. 2). Natomiast płyn w jamie brzusznej ograniczony do miednicy zmniejsza szanse na skuteczność leczenia MTX, ale nie jest przeciwwskazaniem do jego stosowania<sup>(10,11)</sup>.

### Grubość endometrium

Podstawą teoretyczną pomiaru grubości endometrium w kwalifikacji do leczenia MTX jest założenie, że grubość endometrium odzwierciedla poziom hormonów. W badaniu oceniającym grubość endometrium i poziom  $\beta$ -hCG u pacjentek leczonych MTX zaobserwowano, że w grupie, w której leczenie było skuteczne, średnia grubość endometrium była równa 6,4 mm, a poziom  $\beta$ -hCG – 1936,2 mIU/ml<sup>(12)</sup>. Z kolei w grupie, w której leczenie było zakończone niepowodzeniem, wartości te wyniosły odpowiednio 11,7 mm i 6831,3 mIU/ml. W innym badaniu wykazano, że u pacjentek, u których stwierdzono grubość endometrium >12 mm, prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia MTX było istotnie wyższe<sup>(13)</sup>. Pomimo tych obiecujących wyników pomiar grubości endometrium nie jest rutynowo zalecany przed rozpoczęciem leczenia MTX.

### Unaczynienie ciąży pozamacicznej

Wykorzystanie dopplera kodowanego kolorem pozwala na ocenę unaczynienia ciąży pozamacicznej, co powinno określić stopień aktywności trofoblastu i pozwolić na przewidywanie skuteczności leczenia. Stwierdzono, że w ciążach pozamacicznych o słabym unaczynieniu MTX był skuteczny w 96% przypadków, w ciążach o umiarkowanym unaczynieniu skuteczność spadła do 33%, natomiast przy silnym unaczynieniu MTX nie był skuteczny w żadnym przypadku<sup>(14)</sup>. Trzeba jednak pamiętać, że cytowana praca jest pojedynczym doniesieniem obejmującym niewielką liczbę pacjentek, a dostępne rekomendacje nie zalecają oceny unaczynienia ciąż pozamacicznych przy rozpoczęciu leczenia MTX.

### Ultrasonograficzna ocena efektu leczenia MTX

Należy podkreślić, że podstawą monitorowania efektu leczenia MTX jest ocena zmian poziomu  $\beta$ -hCG. W piśmiennictwie można jednak również znaleźć dane dotyczące roli ultrasonografii w ocenie efektu stosowania MTX. Chociaż możliwości przewidywania skuteczności leczenia na podstawie zmian obrazu ultrasonograficznego są nadal ograniczone, to jednak znajomość ewolucji ultrasonograficznej ciąży pozamacicznej w trakcie leczenia MTX jest bardzo istotna, może bowiem zapobiec niepotrzebnym interwencjom chirurgicznym. W piśmiennictwie najwięcej uwagi poświęcono zmianom wymiarów oraz unaczynienia ciąży pozamacicznej.

### Zmiany wymiarów ciąży pozamacicznej w trakcie leczenia MTX

Bezpośrednio po wprowadzeniu USG do algorytmu diagnostycznego zauważono, że powiększenie wymiarów jajowodu przy spadającym poziomie  $\beta$ -hCG jest oznaką procesu gojenia i nie powinno budzić niepokoju<sup>(15)</sup>. Spostrzeżenia te zostały potwierdzone w kolejnych badaniach. Gamzu i wsp. stwierdzili, że po podaniu MTX obserwuje się powiększenie ciąży pozamacicznej, ale nie wiąże się to z ryzykiem niepowodzenia leczenia i nie koreluje z poziomem  $\beta$ -hCG<sup>(16)</sup>. W niedawno opublikowanym badaniu zasugerowano, że powiększenie wymiarów ciąży pozamacicznej może być nawet uznane za pozytywny objaw, świadczący o skuteczności leczenia MTX<sup>(17)</sup>.

### Zmiany unaczynienia ciąży pozamacicznej w trakcie leczenia MTX

Pierwsze obserwacje zmian unaczynienia ciąży pozamacicznej w trakcie stosowania MTX wykazały, że w większości przypadków skutecznego leczenia stwierdza się zwięk-



Ryc. 2. W przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym u pacjentki z rozpoznaną ciążą pozamaciczną stwierdzono znaczną ilość płynu w miednicy mniejszej. Pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia MTX

szenie unaczynienia i nie powinno to budzić niepokoju<sup>(15)</sup>. Z drugiej strony kolejne badanie pokazało, że wzrost unaczynienia powiązany ze wzrostem poziomu  $\beta$ -hCG obserwuje się w przypadkach opornych na leczenie MTX, natomiast w przypadkach reagujących na leczenie wzrost unaczynienia występuje dużo rzadziej<sup>(17)</sup>. Znaczenie zmian unaczynienia ciąż pozamacicznych nie zostało więc jednoznacznie wyjaśnione, natomiast bardziej aktualne dane wskazują, że wzrost unaczynienia może świadczyć o nieskuteczności leczenia.

## Podsumowanie

Przezpochwowe USG ma kluczowe znaczenie w rozpoznaniu ciąży pozamacicznej. Ponadto, łącznie z poziomem  $\beta$ -hCG oraz kryteriami klinicznymi, odgrywa istotną rolę w kwalifikacji pacjentek z ciążą pozamaciczną do leczenia MTX. Cechy takie jak wielkość ciąży pozamacicznej,

obecność FHR i płynu w jamie brzusznej pozwalają dokonać wyboru odpowiedniego leczenia u poszczególnych pacjentek. W przyszłości być może będzie możliwe uwzględnienie takich markerów ultrasonograficznych jak grubość endometrium oraz unaczynienie ciąży pozamacicznej w algorytmie kwalifikującym do leczenia MTX. Obserwowane w trakcie stosowania MTX powiększenie ciąży pozamacicznej świadczy o skuteczności leczenia i nie powinno stanowić powodu do niepokoju. Znaczenie zmian unaczynienia ciąży pozamacicznej podczas leczenia MTX pozostaje niejasne, chociaż wydaje się, że wzrost unaczynienia może być wykładnikiem nieskuteczności terapii.

## Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść niniejszej publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.*

## Piśmiennictwo

- Lipscomb GH: Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obs Gynecol* 2012; 55: 424–432.
- Cecchino GN, Araujo E Jr, Elito J Jr: Methotrexate for ectopic pregnancy: When and how. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 417–423.
- Skubisz MM, Tong S: The evolution of methotrexate as a treatment for ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia: A review. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 637094.
- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K: Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: Report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37: 851–852.
- Stovall TG, Ling FW, Buster JE: Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51: 435–438.
- Stovall TG, Ling FW, Gray LA: Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 754–757.
- Stovall TG, Ling FW: Ectopic pregnancy. Diagnostic and therapeutic algorithms minimizing surgical intervention. *J Reprod Med* 1993; 38: 807–812.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F: Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000324.
- Helmy S, Koch M, Kölbl H, Grohmann-Izay B, Solomayer E, Bader Y: Correlation of the volume of ectopic pregnancy and MTX therapy outcome: A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 184: 108–111.
- Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M *et al.*: Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: Report by CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 105–109.
- Gnisci A, Stefani L, Bottin P, Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A: Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: An observational comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 698–701.
- da Costa Soares R, Elito J Jr, Han KK, Camano L: Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 289–292.
- Takacs P, Chakhtoura N, De Santis T, Verma U: Evaluation of the relationship between endometrial thickness and failure of single-dose methotrexate in ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 269–272.
- Elito J Jr, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L: Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 75–79.
- Atri M, Bret PM, Tulandi T, Senterman MK: Ectopic pregnancy: Evolution after treatment with transvaginal methotrexate. *Radiology* 1992; 185: 749–753.
- Gamzu R, Almog B, Levin Y, Pauzner D, Lessing JB, Jaffa A *et al.*: The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod* 2002; 17: 2585–2587.
- Desai A, Fleischer AC, Wahab SA, New M, Smolinsky C, McKenna J *et al.*: Sonography of responsive versus nonresponsive ectopic pregnancies. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 1341–1347.