

Early Human Chorionic Gonadotropin levels after Methotrexate Therapy as a Predictor of Response in Ectopic Pregnancy

Protocol of Thesis

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree
in **Obstetrics and Gynecology**

By

Doaa Mohammed Mohammed Khalifa

M.B.B.Ch., 2007

Ain Shams Faculty of Medicine

Under Supervision of

Prof. Dr Hassan Tawfik khairy

Professor of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Ahmed Mohamed Ibrahim

Assistant professor of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Ahmed Mohamed Bahaa

Lecturer of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine - Ain Shams University

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2011**

مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بعد العلاج بالميثوتريكسيت كمؤشر للإستجابة فى حالات الحمل خارج الرحم

رسالة توطئة

للحصول على درجة الماجستير
فى أمراض النساء والتوليد

مقدمة من

الطبيبة/ دعاء محمد محمد خليفة
بكالوريوس الطب والجراحة (٢٠٠٧)
طبيب مقيم امراض النساء والتوليد
كلية الطب - جامعة عين شمس

تحت إشراف

ا.د/ حسن توفيق خيرى

أستاذ أمراض النساء والتوليد
كلية الطب - جامعة عين شمس

ا.م.د/ أحمد محمد إبراهيم

أستاذ مساعد أمراض النساء والتوليد
كلية الطب - جامعة عين شمس

د/ أحمد محمد بهاء الدين أحمد

مدرس أمراض النساء والتوليد
كلية الطب - جامعة عين شمس
كلية الطب
جامعة عين شمس
٢٠١١

المقدمة

تحدث حالات الحمل خارج الرحم والمعروف بالحمل الهاجر بنسبة تصل إلى حوالي ١% من السيدات الحوامل، وهو يمثل السبب الرئيسى لوفاة الأمهات فى الثلث الأول من الحمل.

ويحدث الحمل خارج الرحم نتيجة زرع البويضة المخصبة فى مكان آخر خارج تجويف الرحم. وتحدث حالات الحمل خارج الرحم بنسبة ٩٨% فى البوق أو قناتى البيض من إجمالى حالات الحمل الأنبوبى (الحمل البوقى)، ٨٠% منها بمنطقة المجل و ١٢% فى منطقة البرزخ (بين جسم وعنق الرحم)، و ٦% داخل البوق، و ٢% فى المنطقة الخلالية (الخلايا البينية). وتعتبر حالات الحمل خارج الرحم التى تحدث فى قناتى فالوب نادرة نسبياً، وتحدث بنسبة ١,٤% داخل البطن و ٠,١٥% فى عنق الرحم و ٠,١٥% داخل المبيض.

تتضمن المضاعفات التقليدية الثلاث للحمل خارج الرحم الشعور بآلام فى البطن ونزيف بالمهبل بعد انقطاع الدورة الشهرية. وتمثل هذه المضاعفات نتائج غير محددة والتى تصاحب الإجهاض المنذر أو الإجهاض التلقائى. ويتم التشخيص غالباً فى عمر حمل من ٦-١٠ أسابيع، وإن كان يمكن اكتشاف حالات الحمل خارج الرحم حتى وقت الولادة.

تتضمن العلامات الشائعة للحمل خارج الرحم كلاً من الرحم الطبيعى والمتضخم قليلاً، مع الشعور بآلام عند عنق الرحم ووجود تجمعات للزوائد الجلدية الواضحة. ومع ذلك، فلم تجتمع نتائج الفحوصات الطبية على إمكانية القطع باستثناء حالات الحمل خارج الرحم.

يمكن استخدام المعالجة الوقعية لعلاج حالات الحمل خارج الرحم عن طريق الأدوية (الميثوتريكسيت)، أو عن طريق الجراحة. ويعتمد الإختيار على الظروف الإكلينيكية للحالة، وموقع الحمل الهاجر، ومستويات هرمون الحمل. ولا تُستخدم طريقة المعالجة الوقعية إلى فى تلك الحالات التى تنخفض فيها مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بمصل الدم. وتتراوح نسبة الشفاء التلقائى لحالات الحمل خارج الرحم بين ٤٧,٧-٦٩,٢% من إجمالى الحالات.

يُعتبر الميثوتريكسيت أحد مضادات حمض الفوليك ويعمل على تثبيط تكون التركيبات الجديدة للبيورينات والبيريميدين، وبذلك يتداخل مع تخليق الحمض النووى وانتشار وتكاثر الخلايا. وبجانب تأثيره القوى على الأنسجة عالية التكاثر (مثل التروفوبلاست)، فإن للميثوتريكسيت قدرة كبيرة محتملة على السمية اعتماداً على حجم الجرعة. وتتضمن الآثار الجانبية للعقار، التهاب الفم والتهاب الملتحمة والتهاب المعدة والأمعاء واختلال وظائف الكبد وتثبيط نخاع العظمى والحساسية للضوء. وعند وصف الميثوتريكسيت بشكل منتظم، يمكن إعطاؤه على جرعات ثابتة ومتكررة يتم حقنها فى العضل أو فى صورة جرعة مفردة داخل العضل. ويعتمد النظام متعدد الجرعات على الطريقة التى قدمها جولدن وباجشوا لعلاج الحمل العنقودي وأورامه.

وقد تراوحت معدلات النجاح التى يحققها ميثوتريكسيت فى علاج الحمل خارج الرحم بين ٦٣-٩٤% بعد أخذ جرعة مفردة (٥٠مجم/م^٢) تم حقنها داخل العضل. وقد تتفاوت معدلات النجاح بناءً على معايير اختيار المريضات ووفقاً لاختلاف الطرق المتبعة فى العلاج. وقد اعتمدت معايير اختيار المريضات على حالة الدورة الدموية للمريضة ورغبتها فى الخصوبة المستقبلية ومدى قدرتها على الالتزام بالرعاية فى فترة المتابعة كما اعتمدت على حجم الحمل خارج الرحم (٣،٥ سم على صور الموجات فوق الصوتية) وعلى عدم وجود حركة بقلب الجنين على الموجات فوق الصوتية. ومع ذلك، يكثر الجدل والإلتباس حول ما إذا كان للعلاج بالميثوتريكسيت معدلات أعلى للفشل تفوق نظيرتها فى مستوى هرمون الحمل "بيتا إنتش سى جى" بمصل الدم.

لقد تم اختيار هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية كأحد العلامات الدقيقة الدالة على حيوية النسيج الأرومى، ويتم استخدامه على نطاق واسع فى الممارسات الإكلينيكية، للكشف عن استدامة الأنسجة.

وقد تمثل بروتوكول العلاج الموضوع لمتابعة السيدات اللاتي يخضعن لعلاج الحمل خارج الرحم باستخدام جرعة واحدة من الميثوتريكسيت فى قياس مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية "بيتا إنتش سى جى" لديهم فى يوم العلاج (والمشار إليه أيضاً باليوم الأول واليوم الرابع واليوم السابع.

يعتبر العلاج ناجحاً إذا كانت حالة المريضة مستقرة إكلينيكياً مع انخفاض مستوى هرمون الحمل لديها بنسبة ١٥% أو أكثر بين اليوم الرابع واليوم السابع حتى يصل إلى درجة الصفر فى الأسابيع التالية.

إذا كانت حالة المريضة مستقرة إكلينيكياً، ولكن مع عدم انخفاض هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بنسبة ١٥% فى اليوم الرابع واليوم السابع، تم تكرار جرعة الميثوتريكسيت فى اليوم السابع.

وقد صاحب تخفيض مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بنسبة ٢٠% على الأقل بين اليومين الأول والرابع خلال العلاج بالميثوتريكسيت قيمة تنبؤية إيجابية تصل إلى ٩٧% لنجاح العلاج. وفضلاً عن ذلك، لم تمثل القياسات المطلقة لقيم هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية فى اليوم الرابع بعد حقن الميثوتريكسيت مؤشراً إيجابياً للنجاح بعد أخذ جرعة واحدة من العلاج.

الهدف من الدراسة

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بين اليوم الأول واليوم الرابع كمؤشر لنجاح العلاج بالميثوتريكسيت في حالات الحمل خارج الرحم بالمقارنة بالطرق المعتادة لقياس ذلك (مقارنة اليوم الرابع و اليوم السابع).

الحالات وطرق البحث

سوف يتم إجراء هذه الدراسة الخاصة باختبار عقار لتقييم مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية لدى المريضات المصابات بالحمل خارج الرحم واللاتى سوف يخضعن للعلاج بجرعة واحدة من عقار الميثوتريكسيت.

سيتم إجراء التشخيص النهائى المؤكد لحالات الحمل خارج الرحم عند وجود قيم إيجابية مرتفعة لهرمون موجهة الغدد التناسلية بيتا والذي يكون مصحوباً بأحد المظهرين التاليين:

- ظهور كيس الحمل خارج الرحم باستخدام الموجات فوق الصوتية عبر المهبل
- وسيتم التوصل إلى تشخيص افتراضى لحالات الحمل خارج الرحم عند ارتفاع مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية بيتا فوق المنطقة المميزة (١٥٠٠-٢٠٠٠ وحدة دولية/لتر) مع عدم وجود حمل داخل الرحم باستخدام الموجات فوق الصوتية عبر المهبل أو انخفاض مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية بيتا على نحو غير طبيعى دون المنطقة الفاصلة ويكون مصحوباً بنتائج تصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المهبل تشير إلى وجود حمل خارج الرحم (بوجود تجمعات معقدة للزوائد الجلدية/ أو بوجود سائل متدفق داخل تجويف الصفاق أو التجويف البريتونى).
- عدم وجود النسيج الأروماتى داخل تجويف الرحم عن طريق فحوصات التشريح وعمليات كشط الرحم.

وسيتم تسجيل البيانات التالية من المرضى الخاضعين للرسالة

- التاريخ المرضى (تسجيل البيانات الخاصة بالعمر والعرق وتاريخ الإصابة بأمراض النساء)
- الفحوصات الطبية والمعملية قبل وبعد العلاج مع التركيز على مستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بمصل الدم فى اليوم الأول من العلاج وأيضاً اليومين الرابع والسابع بعد العلاج الميثوتريكسيت.
- نتائج التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المهبل.

معايير الانضمام للدراسة

- وجود تكتلات للزوائد الجلدية أقل من ٣,٥ سم
- عدم وجود نشاط لقلب الجنين.
- وجود قيم طبيعية في القياسات الخاصة بحركة الدورة الدموية أو في قياسات الكلى أو الاختبارات المعملية لوظائف الكبد

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- الحالات التي تعاني من اضطرابات في الدورة الدموية
- وجود علامات دالة على وجود آلام حادة بالبطن
- القيمة النهائية لمستويات هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بيتا أكبر من ١٠,٠٠٠ وحدة دولية/م.
- الحالات اللاتي لم يخضعن للتقييم أثناء المتابعة.

التحليل الإحصائي:

تم استخدام الحاسبات الإحصائية عبر الإنترنت لحساب حجم العينة مع أخذ النقاط التالية في الاعتبار:

- قوة الدراسة = ٨٠%.
- فترة الثقة = ٩٥%.
- مستوى الخطأ المقبول = ٥%.
- تكرار الحمل خارج الرحم = ٢%.
- الحجم الكلي للعينة = ٥٠ حالة للحمل الهاجر وفقاً لمعايير الإنضمام للدراسة.

نوع العينة: عينة غير عشوائية

نوع الدراسة، تمثل دراسة إكلينيكية لاختبار عقار.

سيتم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS لتحليل البيانات الخاصة بالدراسة كما يلي:

- وصف المتغيرات الكمية: المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري.
 - وصف المتغيرات النوعية: في صورة أعداد ونسب مئوية.
- وسيتم استخدام اختبار إحصائي مناسب لنوع البيانات الموجودة بالدراسة.

Introduction

Ectopic pregnancy occurs in about 1% of pregnant women. It is the leading cause of maternal mortality in the first trimester (***Centers for Disease Control and Prevention. ;1995***)

It is the result of implantation of a fertilized ovum in a location other than the endometrium (***Latchaw et al., , 2005***) . Ninety-eight percent of ectopic pregnancies occur in the oviducts of these tubal pregnancies, 70% are ampullary, 12% are isthmic, 11% occur within the fimbriae, and 2% are interstitial. Ectopic pregnancy not involving the fallopian tubes are comparably rare, with 1.4% being abdominal, 0.15% cervical, and 0.15%ovarian (***Heinberg 2010***).

The classic triad of symptoms of ectopic pregnancy includes abdominal pain and vaginal bleeding after a period of amenorrhea (***Kaplan et al., 1996***). These are nonspecific findings that are also present in threatened or spontaneous abortions (***Xiao et al., 2005***). The most common gestational age at time of diagnosis is 6 to 10 weeks, but ectopic pregnancy can be discovered until time of delivery (***Della et al., 2003***).

The most common signs of ectopic pregnancy include normal to slightly enlarged uterus, pelvic pain with cervical manipulation, and palpable adnexal mass. However, no combination of physical examination findings can reliably exclude ectopic pregnancy (***Gracia et al., 2001***).

The management of ectopic pregnancy can be expectant, medical (by methotrexate), or surgical. The choice depends on the clinical circumstances, site of ectopic pregnancy, and serum β hCG levels. Expectant management is used only in those with low and declining serum β hCG levels. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy has been reported in 47.7–69.2% of cases (**Shalev et al., 1995**).

Methotrexate is a folic acid antagonist which inhibits de novo synthesis of purines and pyrimidines, thereby interfering with DNA synthesis and cell proliferation. Secondary to its effect on highly proliferative tissues (e.g. trophoblast), methotrexate has a strong dose-related potential for toxicity. Side effects include stomatitis, conjunctivitis, gastro-enteritis, impaired liver function, bone marrow depression, and photosensitivity. When methotrexate is given systemically, it can be given in a fixed multiple-dose intramuscular regimen or in a single-dose regimen. The fixed multiple-dose regimen is derived from the treatment of gestational trophoblastic disease described by Goldstein (**Goldstein et al., 1976**) and Bagshawe (**Bagshawe et al., 1989**).

Success rates of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy have been reported to range from 63%–94% after a single dose (50 mg/m²) delivered by i.m. injection (**Stovall et al., 1993**). Success rates may vary depending on patient selection criteria as well as differences in management. Selection criteria used have depended upon the patient's hemodynamic status, desire for future fertility, and ability to

comply with follow-up care; size of the ectopic pregnancy (3.5 cm on ultrasound) and absence of a fetal heart motion on ultrasound (**Glock et al., 1994**).

The human chorionic gonadotropin (hCG) has been identified as an accurate marker of trophoblastic tissue vitality and, in clinical practice, has been widely used to reveal persistence (**Stovall et al., 1993**).

The original protocol for monitoring women treated for an ectopic pregnancy with single-dose methotrexate (MTX) was to measure their beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels on the day of treatment (also referred to as day 1 [D1], D4 and D7 (**Stovall et al., 1991**)).

Therapy was considered successful if the patient was clinically stable and her β -hCG level decreased by $\geq 15\%$ between D4–D7 and then decreased to 0 in the next several weeks (**Stovall et al., 1993**).

If the patient was clinically stable, but there was $<15\%$ decrease in the D4 and D7 β -hCG levels, a 2nd MTX dose on D7 was recommended.

Declining β -hCG values of at least 20% between days 1 and 4 during methotrexate treatment have been associated with a positive predictive value of 97% for treatment success. In addition, absolute measurements of β -hCG values on day 4 after methotrexate injection have not been found to be predictive of success after single-dose therapy (**Gabbur et al., 2006**).

Aim of the Work

The purpose of this study is to evaluate beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels between days 1 and 4 as a predictor of methotrexate therapy success for ectopic pregnancy in comparison to the usual method of evaluating the success which compare day 7 and day 4.

PATIENTS AND METHODS

A prospective study will be conducted at Ain shams hospital that will evaluate posttreatment β hCG levels of 50 patients with ectopic pregnancy who will be treated with single-dose methotrexate therapy.

- The definitive diagnosis of ectopic pregnancy will be made when patients have positive β -hCG titers that are associated with visualization of gestational sac outside of the uterus by TVUS
- A presumptive diagnosis of ectopic pregnancy will be made when patients have β -hCG levels above the discriminatory zone (1500-2000 IU/L) with the absence of an intrauterine pregnancy by TVUS or abnormally rising plateauing β -hCG titers below the discriminatory zone that is associated with TVUS findings that are suggestive of ectopic pregnancy (complex adnexal mass and/or free fluid in peritoneal cavity).

All patients will be subjected to :

- History(Patient age, race, obstetric and gynecologic history)
- Physical examination
- laboratory values before and after treatment specifically serum β -hCG levels on day1, 4, and7 after methotrexate therapy
- TVUS findings will be also recorded.
- If a less than 15% decline in hCG titer is observed between days 4 and 7 , a second dose of methotrexate(50mg/m²) will be given on day 7

- If a 15% or more decline in hCG titer occurs between days 4 and 7, follow the patient weekly until hCG falls below 10miu/ml

Inclusion criteria for the study were

- Patients confirmed to have ectopic pregnancy
- adnexal mass <3.5 cm
- Negative fetal cardiac activity.

Exclusion criteria included

- Hemodynamic instability
- Signs of an acute abdomen
- β -hCG value >10,000 IU/m
- Abnormal baseline hematologic, renal, or hepatic laboratory value

Sample size justification

Sample size was calculated using Epilnfo® version 6.0, setting the power β at 80% and the significance level α at 0.05. Data from a previous study, indicated that decreasing β -hCG values between days 1 and 4 after methotrexate administration is highly predictive of success (*Agostini et al., 2007*). Calculation according to these values produced a minimal sample size of 50 case

Statistical analysis:

- Statistical analysis SPSS program will be used for data analysis as follow:

Description of quantitative variable: mean $\pm$ SD, Description of qualitative variable as numbers and percentage

Appropriate statistical test will be used according to type of data

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention.** —Ectopic pregnancy. MMWR Morb Mortal Wkly Report. 1990-1992. 1995; 44(3): 46-48.
- Latchaw G TP, Gaitan L, et al.** Risk factors associated with the rupture of tubal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60(3):177-80.
- Heinberg EM.** Ectopic pregnancy. *general gynecology* 2010:257-85.
- Kaplan BC DR, Moskos M, et al.** Ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med.* 1996;28(1)(prospective study with improved diagnostic accuracy.):10-17.
- Xiao GH CD, Sun XF, et al.** Abdominal pregnancy: full term viable baby.. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118(1):117-18.
- Della-Giustuna D DM.** Ectopic pregnancy.. *Emerg Med Clin North Am* 2003;;21(3)::565-84.
- Della-Giustuna D DM.** Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;;21(3):565-84.
- Gracia CR BK.** decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol.* ; 2001;97(3):.(Diagnosing ectopic pregnancy.):464-70.
- Shalev E PD, Tsabari A et al.** Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1995;; 63:(natural history.):15–19.
- Yao, M. and Tulandi T.** Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1997; 67(3): p. 421-33.