



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**SKUTECZNOŚĆ POSTĘPOWANIA ZACHOWAWCZEGO W PRZYPADKACH CIĄŻ
JAJOWODOWYCH W ZALEŻNOŚCI OD PARAMETRÓW KLINICZNYCH,
LABORATORYJNYCH I ULTRASONOGRAFICZNYCH**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Lekarz Anna Kryza-Ottou

Promotor

dr hab. n. med. Michał Pomorski

**II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny im. Piastów
Śląskich we Wrocławiu**

Wrocław, 2021

STRESZCZENIE

Wstęp

Ciąża ektopowa powstaje w wyniku implantacji jaja płodowego poza jamą macicy. Stanowi ona 0,6-2% ciąży, odsetek ten wciąż wzrasta. Ciąża ektopowa najczęściej umiejscawia się w jajowodzie. Diagnostyka schorzenia oparta jest na seryjnych badaniach poziomu gonadotropiny kosmówkowej oraz powtarzanych badaniach ultrasonograficznych. Wraz z postępowaniem ultrasonografii, wprowadzeniem badania głowicą dopochwową, wzrostem rozdzielczości głowic i wprowadzeniem dodatkowych parametrów diagnostycznych (np. wykorzystanie w obrazowaniu technik dopplerowskich) nastąpił wzrost czułości i specyficzności badania. Umożliwił on dokładniejszą diagnostykę i rozpoznanie na wcześniejszym etapie zaawansowania choroby, u pacjentek bezobjawowych, będących w dobrym stanie klinicznym. Postęp metod diagnostycznych pozwolił na rozwój metod terapeutycznych i wprowadzenie mniej inwazyjnych sposobów leczenia – laparoskopii i leczenia farmakologicznego. Z drugiej strony wczesna diagnostyka spowodowała wykrywanie ciąży jajowodowych także u kobiet ze spadającymi wartościami beta-hCG i samoistną resorpcją ciąży, które w przeszłości pozostawały z rozpoznaniem ciąży biochemicznej, najczęściej rozpatrywanej jako poronienie wczesnej ciąży wewnątrzmacicznej. Opracowano systemy kwalifikacji do rodzaju postępowania terapeutycznego – obserwacji, leczenia farmakologicznego i operacyjnego - oparte na otrzymanych w toku diagnostycznym danych laboratoryjnych i ultrasonograficznych. Nie są one jednak doskonałe i nadal potrzeba poszukiwania nowych markerów, mogących być predyktorami skuteczności leczenia zachowawczego.

Celem niniejszej pracy była:

1. Ocena skuteczności postępowania wyczekującego i leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką metotreksatu
2. Ocena całkowitej skuteczności leczenia farmakologicznego metotreksatem
3. Określenie potencjalnych markerów skuteczności postępowania wyczekującego jako

metody postępowania w ciąży jajowodowej

4. Określenie potencjalnych markerów skuteczności leczenia farmakologicznego jako metody postępowania w ciąży jajowodowej

5. Wstępna ocena nowych, dotychczas niebadanych markerów sukcesu terapeutycznego postępowania zachowawczego i leczenia farmakologicznego w przypadku ciąż jajowodowych – określenie ich wartości jako predyktorów sukcesu terapeutycznego

Materiał i metody

Materiał badany stanowiło 138 kobiet z rozpoznaniem ciąży jajowodowej, które były hospitalizowane w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa we Wrocławiu w okresie od 13.01.2017 do 12.03.2020. Dokonano kwalifikacji do dalszego postępowania terapeutycznego. 41 ze 138 kobiet zakwalifikowano do leczenia zabiegowego. Do grupy badanej włączono 97 pacjentek poddanych leczeniu zachowawczemu – obserwacji lub leczeniu farmakologicznemu. Wykluczono z niej pacjentki zakwalifikowane wstępnie do leczenia zabiegowego i pacjentki u których nie udało się uzyskać kompletnych danych po zakończeniu procesu leczenia. Grupę badaną 97 kobiet podzielono następnie na grupy – grupę I – postępowania wyczekującego – 35 kobiet, grupę II - leczenia farmakologicznego – 62 kobiety. Grupę I - 35 kobiet poddanych obserwacji po zakończonym leczeniu - podzielono na podgrupy – podgrupę A, w której to postępowanie było skuteczne oraz podgrupę B, w której konieczne było zastosowanie dalszego leczenia. Grupę II - 62 kobiet leczonych farmakologicznie podzielono na podgrupy – podgrupę C - pacjentki leczone skutecznie pojedynczą dawką metotrexatu (MTX) i podgrupę D pacjentek nieskutecznie leczonych. W obu grupach badanych w toku diagnostyki i leczenia zebrano dane:

1. dotyczące wywiadu
2. laboratoryjne
3. ultrasonograficzne

Przeanalizowano dane pod kątem różnic w podgrupach skutecznej i nieskutecznej terapii. Oceniono możliwości wykorzystania poszczególnych parametrów jako markerów skuteczności postępowania wyczekującego i leczenia farmakologicznego.

Wyniki

Postępowanie wyczekujące było skuteczne u 19 kobiet co stanowiło 54,28% kobiet zakwalifikowanych do obserwacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między długością trwania ciąży, liczbą ciąż i porodów w wywiadzie, występowaniem czynników ryzyka w wywiadzie, czy też objawów klinicznych u pacjentek, u których postępowanie było skuteczne i nieskuteczne. Widać istotne statystycznie różnice między poziomem beta-hCG w dniu 0 i 2 obserwacji, a także poziomem progesteronu wśród podgrup skutecznego i nieskutecznego postępowania wyczekującego. W zakresie danych ultrasonograficznych nie stwierdzono istotności statystycznej w zakresie wymiarów i objętości zmiany odpowiadającej ciąży jajowodowej, typu zmiany stwierdzanej w USG, przepływów naczyniowych analizowanych w zadanej objętości zmiany patologicznej po uzyskaniu jej z zastosowaniem techniki VOCAL, objętości macicy i szerokości echa endometrium, czy też obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej u pacjentek w podgrupie A i B. Leczenie farmakologiczne jednorazową dawką metotreksatu podaną w iniekcji domięśniowej w dawce $50\text{mg}/\text{m}^2$ powierzchni ciała uznano za skuteczne w przypadku 38 kobiet co stanowiło 61,9% pacjentek grupy II. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między długością trwania ciąży, liczbą ciąż i porodów, występowaniem czynników ryzyka w wywiadzie, występowaniem objawów klinicznych u pacjentek leczonych skutecznie i nieskutecznie farmakologicznie. Pacjentki podgrupy C mają niższy poziom beta-hCG w 2 dobie po rozpoznaniu, niższy stosunek beta-hCG 2/0 (stosunek poziomu beta-hCG otrzymanego w 2 dniu po rozpoznaniu do poziomu beta-hCG z dnia rozpoznania), a także niższy poziom progesteronu w dniu rozpoznania w porównaniu do pacjentek leczonych nieskutecznie i są to różnice istotne statystycznie. Podobnie statystycznie istotne różnice stwierdzono porównując w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonych poziomy beta-hCG w 2/4/7 dobie po podaniu metotreksatu, a także stosunki poziomów beta-hCG 2/0, 4/0, 7/4. Wśród parametrów ultrasonograficznych stwierdzono istotne statystycznie różnice dla typu zmiany odpowiadającej ciąży ectopowej, objętości zmiany, indeksów naczyniowych – FI, VI i VFI dla modelu objętościowego stworzonego z użyciem techniki VOCAL, a w obrazie macicy dla szerokości echa endometrium. Różnice nie były istotne statystycznie w zakresie wymiaru zmiany, objętości macicy i obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Skuteczność leczenia ciąż jajowodowych wyniosła w przypadku postępowania wyczekującego 54,28%, a w przypadku leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką metotreksatu - 50mg/m² powierzchni ciała – 61,9%,
2. 16,13% pacjentek leczonych farmakologicznie wymagało podania drugiej dawki metotreksatu - całkowita skuteczność leczenia farmakologicznego wyniosła 77,41%.
3. Wśród analizowanych czynników, które wskazują na prawdopodobieństwo powodzenia postępowania wyczekującego w grupie kobiet z ciążą jajowodową z wyjściowym poziomem beta-hCG nieprzekraczającym 1000 mIU/ml, mogących stanowić potencjalne markery skuteczności tego postępowania należy wymienić: dynamikę zmian poziomu beta-hCG wyrażoną w postaci indeksu beta-hCG 2/0 oraz poziom progesteronu oznaczonego przy rozpoznaniu. Żaden inny parametr nie spełnił kryteriów istotności statystycznej aby uznać go za istotny w podejmowaniu decyzji o kwalifikacji do postępowania wyczekującego.
4. Wśród analizowanych parametrów, które zwiększają prawdopodobieństwo powodzenia terapii farmakologicznej ciąż jajowodowych z beta-hCG <5000 mIU/ml są: dynamikę zmian poziomu beta-hCG przed rozpoczęciem leczenia wyrażoną w postaci indeksu beta-hCG 2/0, poziom progesteronu oznaczony przy rozpoznaniu, poziom beta-hCG w dniu podania MTX, poziom beta-hCG w 2, 4 i 7 dobie po podaniu leku oraz wartości wskazujące na dynamikę zmian poziomu beta-hCG w kolejnych dobach po podaniu MTX – stosunek beta hCG 2/0 MTX, 4/0 MTX, 7/4 MTX, wśród parametrów ultrasonograficznych zaś: typ I zmiany obserwowanej w USG, wymiar zmiany w najszerszym przekroju, objętość zmiany odpowiadającej ciąży ektopowej, indeks waskularyzacji obliczony z wykorzystaniem techniki Power Doppler w modelu VOCAL, szerokość echa endometrium. Parametry te mogą być wykorzystywane jako predyktory skuteczności leczenia farmakologicznego.
5. Różnice stwierdzone w parametrach przepływów naczyniowych – wyrażonych w postaci indeksów VI, FI i VFI w modelach VOCAL mogą być także użyteczne w podejmowaniu decyzji o rodzaju postępowania w ciąży jajowodowej. Stanowią one obiecujący marker dla przewidywania skuteczności leczenia farmakologicznego, co wynika być może z mniejszej

inwazyjności i żywotności ciąż o mniejszym unaczynieniu, które łatwiej poddają się terapii metotreksatem.

6. Określenie predyktorów skuteczności postępowania wyczekującego i leczenia farmakologicznego pozwoli na lepszą kwalifikację pacjentek z ciążą jajowodową do sposobu postępowania, zwiększenie skuteczności podejmowanych terapii oraz uniknięcie powikłań związanych z jej niepowodzeniem, dlatego wymaga dalszych badań w tym kierunku.

ABSTRACT

Introduction

Ectopic pregnancy results from implantation of the pregnancy outside the uterine cavity. It accounts for 0.6-2% of pregnancies, the percentage is still increasing. The ectopic pregnancy is most often located in the fallopian tube. The diagnosis of the disease is based on serial tests of the level of chorionic gonadotropin and repeated ultrasound examinations. With the progress of ultrasonography as diagnostic tool, the introduction of the examination with the vaginal probe, the increase in the resolution of the transducers and the introduction of additional diagnostic parameters (e.g. the use of Doppler techniques in imaging), the sensitivity and specificity of the examination increased. It enabled a more accurate diagnosis and diagnosis at an earlier stage of the disease, especially in asymptomatic patients who are in a good clinical condition. The progress of diagnostic methods allowed for the development of therapeutic methods and the introduction of less invasive methods of treatment - laparoscopy and pharmacological treatment. On the other hand, early diagnosis resulted in detection of tubal pregnancies also in women with decreasing values of beta-hCG and spontaneous resorption of pregnancy, who in the past were diagnosed with biochemical pregnancy, most often considered as early intrauterine pregnancy. Qualification systems for the type of therapeutic procedure have been developed - observation, pharmacological and surgical treatment - based on the laboratory and ultrasound data obtained during the diagnostic process. However, they are not perfect and there is still a need to search for new markers that could be predictors of the effectiveness of conservative treatment.

The purpose of this study was:

1. Assessment of the effectiveness of expectant management and pharmacological treatment with a single dose of methotrexate
2. To evaluate the overall effectiveness of pharmacological treatment with methotrexate
3. Determination of potential markers of the effectiveness of observation as a method of managing tubal pregnancy

4. Determination of potential markers of the efficacy of pharmacological treatment as a method of managing tubal pregnancy

5. Initial assessment of new, unexplored markers of therapeutic success in conservative management and pharmacological treatment in the case of tubal pregnancies - determining their value as predictors of therapeutic success

Material and methods

The study material consisted of 138 women diagnosed with tubal pregnancy who were hospitalized in the 2nd Department and Clinic of Gynecology and Obstetrics in Wrocław from 13/01/2017 to 12/03/2020. Qualification was made for further therapeutic procedures. 41 out of 138 women qualified for surgical treatment. The study group included 97 patients who underwent conservative treatment - observation or pharmacological treatment. Patients pre-qualified for surgical treatment and patients who failed to obtain complete data after the end of the treatment process were excluded. The study group of 97 women was then divided into groups - group I - expectant treatment - 35 women, group II - pharmacological treatment - 62 women. Group I - 35 women who were followed up after treatment - was divided into subgroups - subgroup A, in which the treatment was effective, and subgroup B, in which further treatment was required. Group II - 62 pharmacologically treated women were divided into subgroups - subgroup C - patients treated successfully with a single dose of methotrexate (MTX) and subgroup D - patients treated ineffectively. In both study groups, the following data was collected in the course of diagnosis and treatment:

1. concerning the interview
2. laboratory data
3. ultrasound data

Data were analyzed for differences in the subgroups of effective and ineffective treatments. The possibilities of using individual parameters as markers of the effectiveness of expectant management and pharmacological treatment were assessed.

Results

The expectant procedure was effective in 19 women, which constituted 54.28% of the women qualified for observation. There were no statistically significant differences between the duration of pregnancy, the number of pregnancies and deliveries in the history, the presence of risk factors in the history, or clinical symptoms in patients in whom the management was effective and unsuccessful. There are statistically significant differences between the level of beta-hCG on days 0 and 2 of observation, as well as the level of progesterone among the subgroups of effective and ineffective waiting. In terms of ultrasound data, no statistical significance was found in the size and volume of the lesion corresponding to the tubal pregnancy, the type of lesion found on ultrasound, the vascular flows analyzed in the given volume of the pathological lesion after obtaining it using the VOCAL technique, uterine volume and endometrial echo width, or the presence of free fluid in the peritoneal cavity in patients in subgroup A and B. Pharmacological treatment with a single dose of methotrexate administered intramuscularly at a dose of 50 mg / m² of body surface was considered effective in 38 women, which constituted 61.9% of group II patients. No statistically significant differences were found between the duration of pregnancy, the number of pregnancies and deliveries, the presence of risk factors in the history, the occurrence of clinical symptoms in patients treated successfully and pharmacologically ineffective. Subgroup C patients have a lower level of beta-hCG on day 2 after diagnosis, a lower ratio of beta-hCG 2/0 (ratio of beta-hCG level obtained on day 2 after diagnosis to the level of beta-hCG on the day of diagnosis), and also a lower level of progesterone on the day of diagnosis compared to unsuccessfully treated patients and these are statistically significant differences. Similarly, statistically significant differences were found when comparing the levels of beta-hCG on 2/4/7 days after administration of methotrexate, as well as the ratios of beta-hCG levels 2/0, 4/0, 7/4 in the subgroup of successfully and ineffective treated. Among the ultrasound parameters, statistically significant differences were found for the type of lesion corresponding to the ectopic pregnancy, the volume of the lesion, vascular indexes - FI, VI and VFI for the volume model created with the VOCAL technique, and in the uterine image for the endometrial echo width. The differences were not statistically significant in the size of the lesion, uterine volume and the presence of free fluid in the peritoneal cavity.

Conclusions

Based on the research, the following conclusions were drawn:

1. The efficacy of tubal pregnancies treatment was 54.28% in the case of expectant management, and in the case of pharmacological treatment with a single dose of methotrexate - 50 mg / m² body surface - 61.9%,
2. 16.13% of patients treated pharmacologically required a second dose of methotrexate - the overall effectiveness of pharmacological treatment was 77.41%.
3. Among the analyzed factors, which indicate the probability of success of the awaiting procedure in the group of women with tubal pregnancy with the baseline beta-hCG level not exceeding 1000 mIU / ml, which may be potential markers of the effectiveness of this procedure, the following should be mentioned: the dynamics of changes in the beta-hCG level expressed in the form of 2/0 beta-hCG index and the level of progesterone determined at diagnosis. No other parameter met the criteria of statistical significance to be considered significant in deciding whether to qualify for the expectant procedure.
4. Among the analyzed parameters that increase the probability of successful pharmacological therapy of tubal pregnancies with beta-hCG <5000 mIU / ml are: dynamics of changes in beta-hCG levels before the start of treatment expressed as beta-hCG 2/0 index, progesterone level determined at diagnosis, beta-hCG level on the day of MTX administration, beta-hCG level on day 2, 4 and 7 after drug administration and values indicating the dynamics of changes in beta-hCG level on the following days after MTX administration - beta hCG 2/0 MTX ratio, 4 / 0 MTX, 7/4 MTX, among the ultrasound parameters: type I of the lesion observed in ultrasound, size of the lesion in its widest section, volume of the lesion corresponding to ectopic pregnancy, vascularization index calculated using the Power Doppler technique in the VOCAL model, endometrial echo width. These parameters can be used as predictors of the efficacy of pharmacological treatment.
5. The differences found in the parameters of vascular flow - expressed in the form of VI, FI and VFI indices in the VOCAL models may also be useful in making decisions about the type of procedure in the tubal pregnancy. They represent a promising marker for predicting the efficacy of pharmacological treatment, perhaps due to the lower invasiveness and viability of less vascular pregnancies that are more easily treated with methotrexate.

6. Determination of predictors of the effectiveness of expectant management and pharmacological treatment will enable better qualification of patients with tubal pregnancy to the procedure, increase the effectiveness of the undertaken therapies and avoid complications related to its failure, therefore it requires further research in this direction.