



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

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

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

ROZPRAWA DOKTORSKA

Lekarz Anna Kryza-Ottou

Promotor

dr hab. n. med. Michał Pomorski

Wrocław, 2021

Dziękuję całemu zespołowi II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa we Wrocławiu za pomoc przy realizacji badania. Szczególne podziękowania kieruję do Kierownika Katedry i Kliniki Prof. dr hab. n. med. Mariusza Zimmera oraz mojego Promotora dr hab. n. med. Michała Pomorskiego za merytoryczną pomoc, wsparcie naukowe, zaangażowanie oraz nieustającą mobilizację.

Spis treści:

1. Wprowadzenie	
1.1 Patofizjologia ciąży ektopowej	5
1.2 Historia	7
1.3 Epidemiologia ciąży jajowodowej	8
1.4 Diagnostyka ciąży jajowodowej	14
1.5 Leczenie ciąży jajowodowej	30
2. Założenia i cele pracy	40
3. Materiał i metody	42
4. Wyniki i ich omówienie	52
4.1 Charakterystyka ogólna grupy badanej	52
4.2 Wyniki w grupie kobiet zakwalifikowanych do obserwacji GRUPA I	52
4.2.1 Skuteczność obserwacji	52
4.2.2 Charakterystyka ogólna grupy postępowania wyczekującego z uwzględnieniem skuteczności tego postępowania	53
4.2.3 Analiza wartości i dynamiki zmian poziomu beta-hCG w grupie I z uwzględnieniem skuteczności postępowania wyczekującego	57
4.2.4 Analiza pozostałych parametrów laboratoryjnych – poziom progesteronu, poziom hemoglobiny w dniu rozpoznania w grupie I	58
4.2.5 Analiza parametrów ultrasonograficznych z uwzględnieniem skuteczności postępowania wyczekującego w grupie I	59
4.2.5.1 Obraz wstępny i objętość zmiany w przydatkach grupie I	59
4.2.5.2 Analiza przepływów naczyniowych metodą VOCAL w obrębie zmiany w przydatkach	61
4.2.5.3 Analiza obrazu macicy w grupie I – objętość macicy, szerokość echa endometrium z uwzględnieniem	

skuteczności postępowania wyczekującego	62
4.2.5.4 Analiza obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej	63
4.3 Wyniki w podgrupie kobiet zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego grupa II	64
4.3.1 Skuteczność leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką metotreksatu	64
4.3.2 Charakterystyka ogólna grupy II	64
4.3.3 Analiza wartości i dynamiki zmian poziomu beta-hCG w grupie II z uwzględnieniem skuteczności leczenia	67
4.3.4 Analiza pozostałych parametrów laboratoryjnych – poziom progesteronu, poziomu hemoglobiny w dniu rozpoznania w grupie II	72
4.3.5 Analiza parametrów ultrasonograficznych w grupie II – obserwacyjnej ogólnie i z uwzględnieniem skuteczności leczenia	73
4.3.5.1 obraz wstępny zmiany, objętość zmiany w przydatkach w grupie II z uwzględnieniem skuteczności leczenia	74
4.3.5.2 analiza przepływów naczyniowych w obrębie zmiany w przydatkach z wykorzystaniem techniki VOCAL z uwzględnieniem skuteczności leczenia	75
4.3.5.3 Analiza obrazu macicy – objętość macicy, szerokość echa endometrium w grupie II z uwzględnieniem skuteczności leczenia	77
4.3.5.4 Analiza obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej w grupie II z uwzględnieniem skuteczności leczenia	78
5. Dyskusja	80
6. Wnioski	96
7. Piśmiennictwo	98
8. Spis tabel	117
9. Streszczenie	120
10. Abstract	125

1. WPROWADZENIE

1.1 Patofizjologia ciąży ektopowej

Budowa narządu płciowego kobiety umożliwia zapłodnienie komórki jajowej w początkowym odcinku jajowodu, skąd nowo powstała zygota transportowana jest przez tubularny, parzysty narząd jakim jest jajowód, do jamy macicy. W czasie transportu, który umożliwiają liczne rzęski zlokalizowane na powierzchni błony śluzowej pokrywającej jajowody, dochodzi do podziałów komórkowych i w jamie macicy z zygoty tworzy się twór wielokomórkowy – morula, a następnie blastula. Jest on otoczony osłonką przejrzystą. W wyniku dalszych podziałów komórkowych w 5 dniu po zapłodnieniu powstaje blastocysta. Enzymy proteolityczne zlokalizowane w płynie jamy macicy nadtrawiają osłonkę przejrzystą i następuje wylęganie blastocysty. Tak rozpoczyna się proces implantacji następujący w określonym miejscu – w jamie macicy, w określonym czasie – w tzw. okienku implantacyjnym tj między 16 a 22 dniem cyklu miesięczkowego, w określonych warunkach – endometrium fazy wydzielniczej cyklu miesięczkowego przygotowane jest na implantację. Pod wpływem progesteronu w błonie śluzowej jamy macicy następuje przemiana doczesnowa, a w miejscu implantacji na powierzchni nabłonka pojawiają się specjalne wypustki tzw. pinopody. Ich pojawienie się jest czasowo ściśle związane z procesem implantacji i specyfikuje jej miejsce w obrębie jamy macicy. Blastocysta pozbawiona osłonki przejrzystej zbudowana jest z warstwy zewnętrznej – trofoblastu złożonego z dwóch warstw komórek – zewnętrznej syncytiotrofoblastu i wewnętrznej cytotrofoblastu, jamy blastocysty i węzła zarodkowego. W miejscu implantacji około 6 dnia po zapłodnieniu następuje przyleganie blastocysty w miejscu węzła zarodkowego. W kolejnych dniach blastocysta zagłębia się w endometrium, następuje też inwazja trofoblastu – syncytiotrofoblastu, którego wielojądrowe komórki tworzą wypustki produkujące enzymy proteolityczne umożliwiające dalszą inwazję blastocysty. Kolejne etapy implantacji to:

1. przyleganie
2. zagłębianie
3. inwazja

Po upływie kolejnych 5-6 dni blastocystę w całości pokrywa endometrium, zaś enzymy

proteolityczne produkowane przez trofoblast niszczą zrąb naczyń tworząc wokół zagłębionej blastocysty lakuny wypełnione matczyną krwią. Liczne czynniki produkowane zarówno przez element zarodkowy jak i przez środowisko matczyne, wpływają i regulują ten swoisty dialog między blastocystą a błoną śluzową jamy macicy. Wśród mediatorów wymienić można integryny, czynniki wzrostu, mucyny, lektyny, pochodne kwasu arachidonowego z grupy prostaglandyn (1). Chemokiny wydzielane przez komórki endometrium w czasie okienka implantacyjnego oraz przez przylegającą blastocystę dają sygnał do polaryzacji receptorów endometrium w regionie polaryzacji, pobudzenia molekuł adhezyjnych w błonie śluzowej jamy macicy i rozpoczęcia procesu implantacji. W procesie tym biorą udział między innymi czynniki działające silnie prozapalnie np. interleukiny – Il-1, 6, 8, RANTES (ang. regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), białko MCP-1, trofinina.

Zaburzenie złożonego procesu transportu zapłodnionej komórki jajowej do jamy macicy i jej implantacji prowadzić może do schorzeń mogących mieć istotny wpływ na zdrowie i życie kobiety, a w szczególnych sytuacjach prowadzić może nawet do wystąpienia stanu zagrożenia życia (2). Gdy implantacja blastocysty następuje poza jamą macicy, w miejscu nieprzygotowanym do inwazji, dochodzi do powstania ciąży ektopowej – o nieprawidłowej lokalizacji i potencjalnie zagrażającej życiu (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Termin 'ectopic' pochodzi z greckiego i oznacza „poza właściwym miejscem” – w przypadku ciąży mówimy o nieprawidłowym miejscu implantacji blastocysty.

Etiopatogeneza ciąży ektopowej stanowi wypadkową zaburzenia transportu jajowodowego i nieprawidłowości w mikrośrodkowisku jajowodu, które sprzyjają wcześniejszej implantacji (3, 5, 9). Różne czynniki spotykane w sytuacjach patologii rozrodu mogą sprzyjać nieprawidłowej implantacji np. zaburzać transport jajowodowy powodując zamiast rolowania embrionu jego unoszenie się w płynie jajowodowym – poprzez zmianę środowiska hormonalnego nieodpowiadającego naturalnym harmonijnym zmianom (w przypadku technik wspomaganego rozrodu). Środowisko prozapalne, np. przewlekłe zapalenie narządów miednicy mniejszej, może zaburzać skład płynu jajowodowego - zwiększa się stężenie cytokin i chemokin zapalnych co sprzyja wcześniejszej aktywacji proimplantacyjnej blastocysty w jajowodach. Zaburzenie mikrośrodkowiska płynu jajowodowego z nieprawidłowym jego składem (zaburzenie koncentracji chemokin i cytokin np. L-selektyny, trofininy i in.) może zaburzać informację płynącą do blastocysty

i wzmacniać sygnał z endothelium jajowodów powodując migrację i przyleganie bieguna zarodkowego blastocysty a następnie jej zagnieżdżanie w ścianę jajowodu nawet w przypadku zapłodnienia pozaustrojowego z podaniem blastocysty do jamy macicy (5).

1.2 Historia

Doniesienia o ciąży ektopowej pochodzą z pracy arabskiego lekarza Abulcasis z 11w n.e., w której opisywane są elementy płodu stwierdzone w treści ropnej pochodzącej z przetoki pępkowej (1, 10). W 1604r w pracy Jean Riolan opisano po raz pierwszy przypadek pękniętej ciąży ektopowej u zmarłej kobiety, zaś z 1693r. pochodzą doniesienia Bussieree o przypadku niepękniętej ciąży ektopowej w badaniu sekcyjnym kobiety poddanej egzekucji (10). De Saint Maurice of Perigod był pierwszym, który rozpoznał ciążę jajnikową w 1682r. również w badaniu sekcyjnym (10). W 1591 i 1596r. podjęto pierwsze próby leczenia chirurgicznego ciąży ektopowej – dokonał tego Jacob Noierus – procedura jednak polegała jedynie na wykonaniu nacięcia powłok i ekstrakcji tkanek płodu z jamy brzusznej. W XIX w n.e. nastąpił wzrost zainteresowania tematem ciąży ektopowej – podjęto próby rozpoznawania ciąży ektopowej przed zgonem pacjentki na podstawie objawów – badalny guz bocznie lub za powiększoną macicą, brak krwawienia miesięczkowego, objawy ciąży – powiększenie piersi, objawy gastryczne charakterystyczne dla ciąży, plamienie z pochwy, balotowanie wyczuwalne przy palpacji wewnątrz guza (10). Płód uznawano wówczas za przyczynę śmierci matki w związku z czym leczenie miało na celu uśmiercenie płodu – próbowano głodzenia, upustów krwi, leczenia strychniną, podawania morfiny do jaja płodowego. Efekty leczenia nie były wówczas zadowalające – śmiertelność wynosiła 72-99% (10). Rozwój metod diagnostycznych – ultrasonografii, laparoskopii, rozwój technik operacyjnych, a także farmakoterapii pozwolił na wczesną diagnostykę i poprawę rokowania u pacjentek z ciążą ektopową. W 1937r. Hope zaproponował laparoskopię, jako narzędzie diagnostyczne w przypadku podejrzenia ciąży ektopowej (10). W latach 60 XX w. do diagnostyki ciąży ektopowej wprowadzono ultrasonografię, którą ok 10 lat wcześniej zastosowano po raz pierwszy w ginekologii i położnictwie do różnicowania zmian cystycznych i litych w obrębie przydatków (10). Kolejnym elementem diagnostycznym mającym wpływ na wczesne rozpoznanie ciąży ektopowej było wprowadzenie do diagnostyki oznaczenia poziomu podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej (beta-

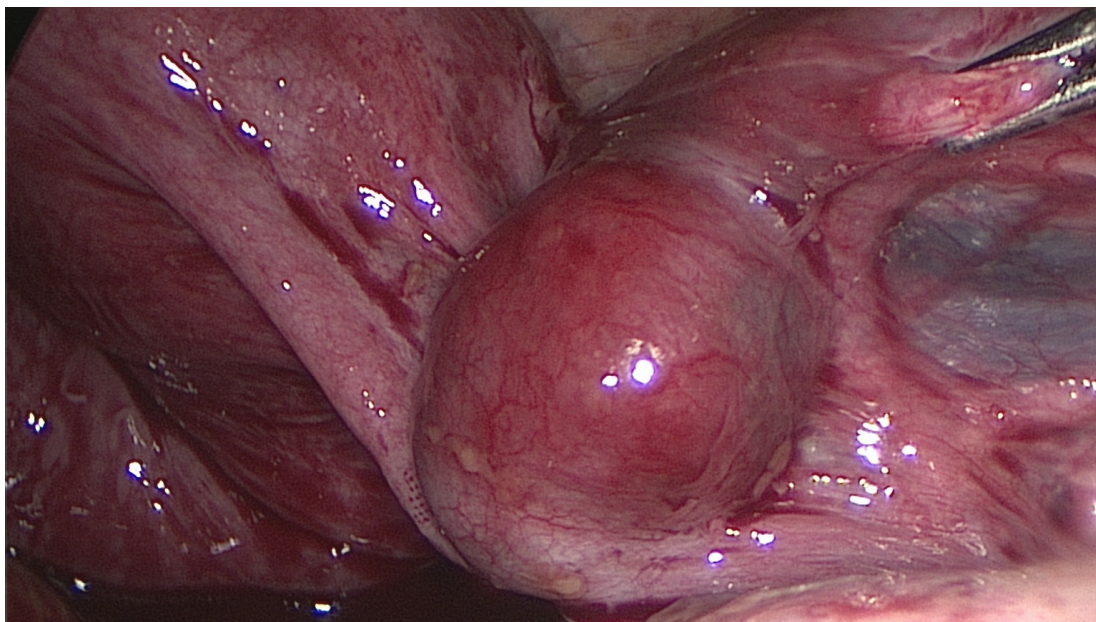
hCG). Już w starożytnym Egipcie sądzono, iż istnieje hormon specyficzny dla ciąży, gdyż obserwowano obfite kwitnienie kwiatów po podlaniu ich moczem kobiet ciężarnych (10). Początkowo – od 1927r. oznaczano w moczu poziom gonadotropiny kosmówkowej, badanie to jednak miało bardzo niską czułość – zaledwie w 50% ciąży ektopowych dawało wynik pozytywny. Dopiero stworzenie w 1972 i 1984r. wysoce czułych testów badających poziom podjednostki beta-hCG umożliwiło jej wykrywanie w surowicy krwi już 7-8 dni od owulacji (10). Połączenie nieinwazyjnych metod diagnostycznych umożliwiło wczesne i właściwe rozpoznanie ciąży ektopowej.

1.3 Epidemiologia

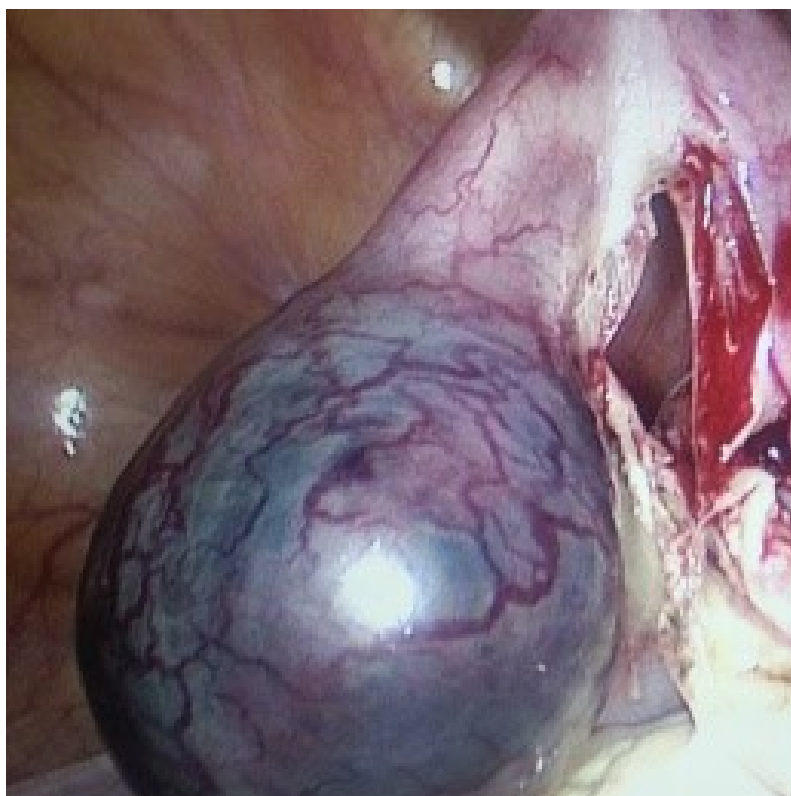
W Europie i USA ok. 0,6-2% ciąż stanowią ciążę ektopowe (2,3,4,5,6,10). Przy zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego odsetek ten wynosi 2,2-8,6% (2,3,4,5,6,10,11,12,13,14,15,16). W oddziałach ratunkowych wśród kobiet zgłaszających się z powodu plamienia z pochwy i/lub bólu brzucha będących we wczesnej ciąży u 6-16% rozpoznana będzie ciąża ektopowa (ectopic pregnancy – EP) (2, 4, 16). Postęp metod diagnostycznych, ale i wzrost częstości występowania czynników ryzyka, wiąże się ze wzrostem częstości występowania ciąży ektopowej w ostatnich dekadach (2, 6, 7, 10, 14, 17). Wraz ze wzrostem częstości występowania ciąży ektopowej obserwuje się stopniowy spadek śmiertelności związanej z tym schorzeniem co wynika także z postępu metod diagnostycznych pozwalających na wczesne postawienie właściwej diagnozy, a co za tym idzie możliwość podjęcia wczesnej, mniej inwazyjnej i skutecznej terapii, przed wystąpieniem stanu zagrożenia życia (10, 14, 17, 18). W krajach rozwiniętych śmiertelność wynosi 3,4-6% kobiet ciężarnych i nadal stanowi najczęstszą przyczynę zgonów kobiet w I trymestrze ciąży, w krajach rozwijających się jest dużo wyższa i wynosi nawet do 27% (2, 3, 4, 10, 12, 19, 20, 21, 22).

Do zagnieżdżenia ciąży może dojść w różnych odcinkach narządu płciowego i poza nim. Najczęstszą lokalizacją ciąży ektopowej są jajowody (95-98% przypadków) [Ryc. 1 i 2], przy czym w 75-80% miejscem implantacji jest dystalny w stosunku do macicy, najszerszy odcinek jajowodu – bańka jajowodu, 10-18% - cieśń jajowodu – odcinek śródścienny przebiegający w mięśniu macicy, 5-12% - fimbrie jajowodu – najbardziej dystalna część otwierająca się do jamy otrzewnej w postaci strzępek wychwytyjących

komórkę jajową (6, 15).



Ryc. 1. Ciąża jajowodowa – obraz laparoskopowy rozdętego jajowodu

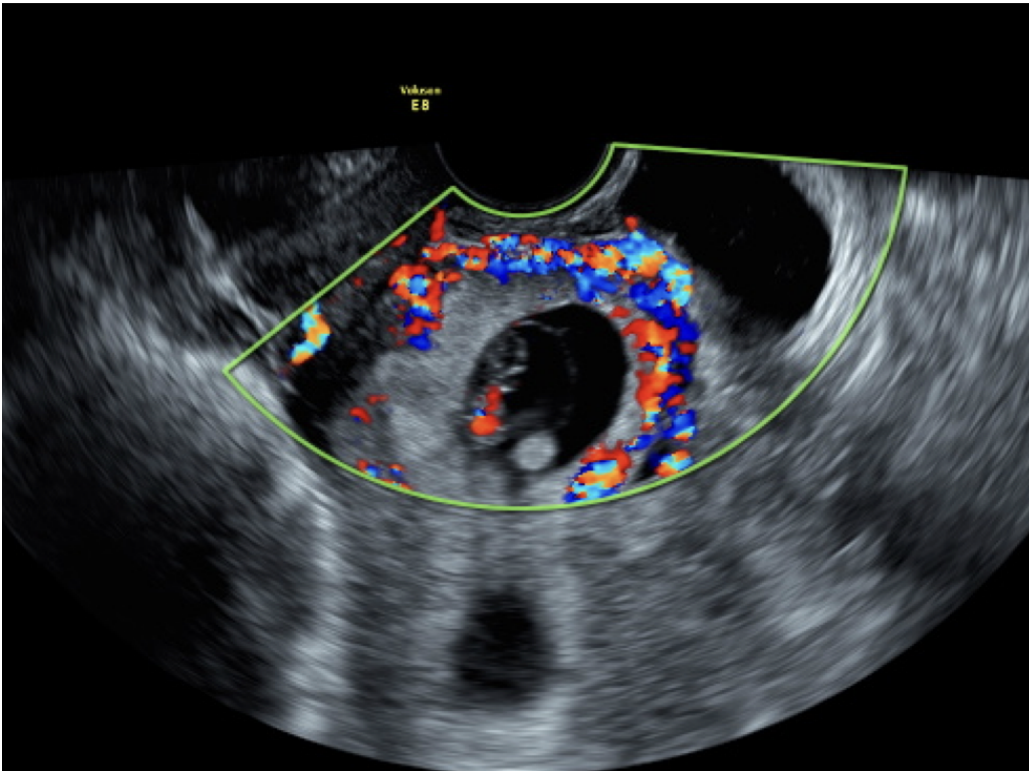


Ryc. 2. Ciąża jajowodowa – obraz laparoskopowy rozdętego jajowodu

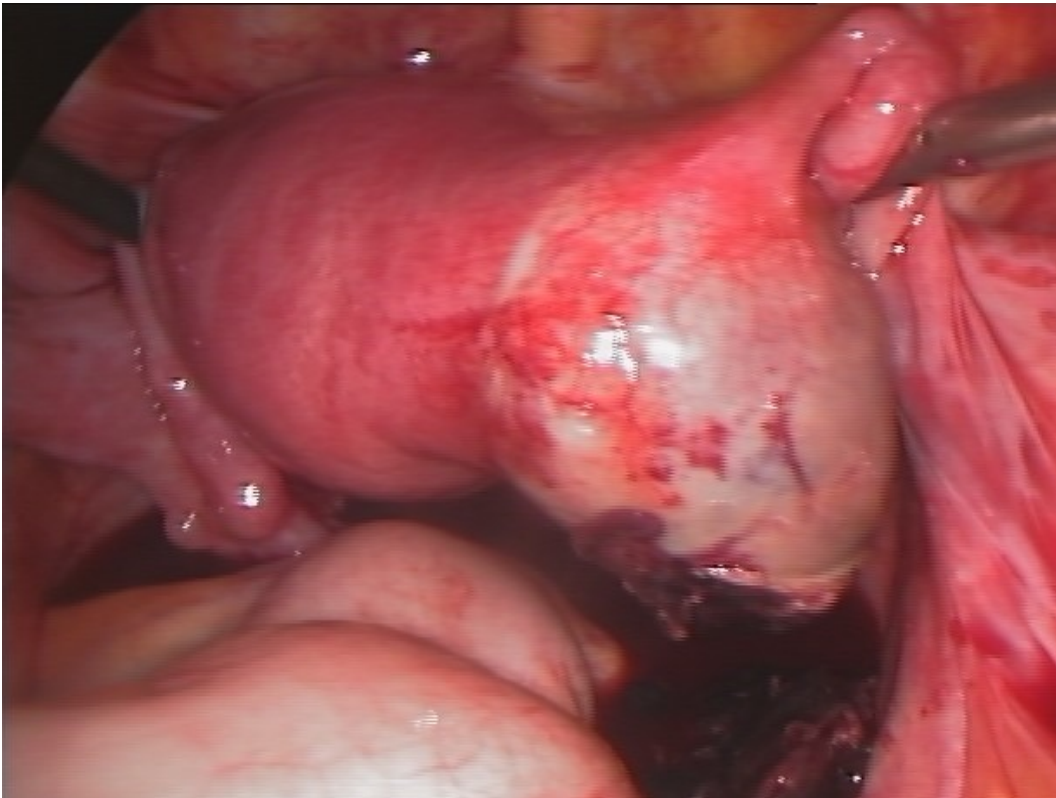
Wśród innych, rzadszych lokalizacji wymienić można ciążę szyjkową – przy zagnieżdżeniu w kanale szyjki macicy – 0,1% ciąż ektopowych, ciążę brzuszną – z implantacją w obrębie jamy otrzewnej – 0,03%, ciążę w bliźnie – gdy do implantacji dochodzi w bliźnie po zabiegach naruszających ciągłość mięśnia macicy – 6,1% (1 na 2000 ciąż po przebytych cięciu cesarskim) [Ryc. 3 i 4], ciąży w rogu macicy 2,5% (4, 14, 15, 19, 23, 24) [Ryc. 5], ciążę jajnikową – 0,5-2% przypadków (1-4 na 10000 ciąż) [Ryc 6].



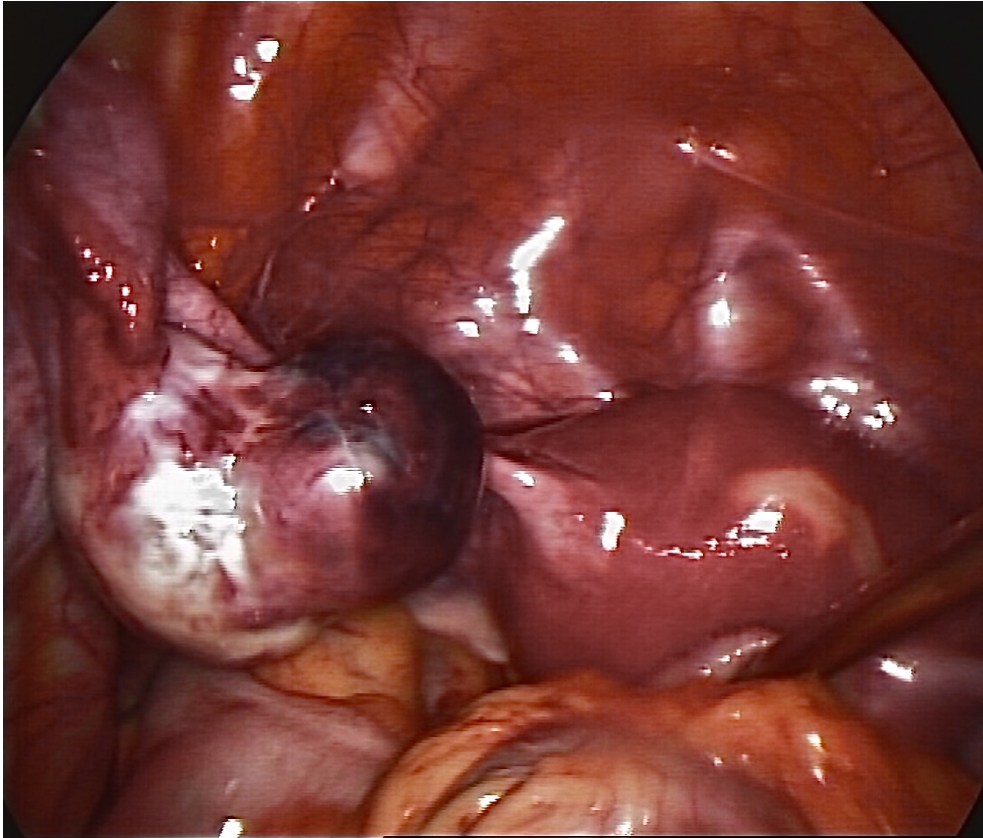
Ryc. 3 Ciąża w bliźnie po cięciu cesarskim – obraz ultrasonograficzny



Ryc. 4 Ciąża w bliźnie po cięciu cesarskim z widocznym unaczynieniem– obraz ultrasonograficzny



Ryc. 5. Ciąża w rogu macicy – obraz laparoskopowy pękniętego, rozdętego rogu macicy z ciążą



Ryc 6. Ciąża jajnikowa - obraz laparoskopowy

Bardzo rzadką postacią ciąży mnogiej jest tzw. ciąża heterotopowa, którą rozpoznajemy przy współistnieniu ciąży zlokalizowanej prawidłowo – w jamie macicy z ciążą ektopową zagnieżdżoną poza naturalnym miejscem jej implantacji. W naturalnym cyklu bardzo rzadko dochodzi do rozwoju ciąży heterotopowej (1 na 30000 ciąż), częściej w przypadku zastosowania technik rozrodu wspomaganego, procedury in-vitro w zależności od liczby podanych zarodków, może to być - 1-3 na 100 ciąż, a przy podaniu >4 embrionów 1 na 45 ciąż (4, 15, 20).

Ciąża jajowodowa jest najczęstszą lokalizacją ciąży ektopowej. Jajowód to narząd parzysty, łączący jamę otrzewną z jamą macicy, wychodzący obustronnie z rogów macicy i w prawidłowym przebiegu biegnący w kierunku jajników i tam otwierający się do jamy otrzewnej. W przebiegu jajowodu wyróżniamy cztery odcinki – śródścienny, przebiegający w mięśniu macicy, cieśń jajowodu, odcinek bańkowy – stanowiący najszerszą część oraz lejek zakończony strzępkami, z których najdłuższy kierujący się ku jajnikowi – strzępek jajnikowy. Lejek stanowi okno łączące światło jajowodu z jamą otrzewnową. Histologicznie w ścianie jajowodu stwierdzamy trzy warstwy:

1. błonę śluzową

2. błonę właściwą z siecią naczyń krwionośnych, limfatycznych i dwuwarstwową mięśniówką (warstwa podłużna i okrężna odpowiadają za ruchy robaczkowe)
3. błonę surowiczą.

Błona śluzowa jajowodu podlega działaniu hormonów, zbudowana z nabłonka jednowarstwowego walcowatego odpowiada za transport zapłodnionej komórki jajowej w kierunku jamy macicy, produkcję płynu jajowodowego i ruch produkowanego płynu jajowodowego w kierunku od macicy do jajnika, co promuje transport plemników w kierunku komórki jajowej. Wśród komórek błony śluzowej znajdują się komórki rzęskowe – pokryte rzęskami poruszającymi się rytmicznie i rolującymi zapłodnioną komórkę jajową w kierunku jamy macicy, komórki klinowate i wydzielnicze odpowiadające za produkcję płynu jajowodowego m.in. odżywiającego gamety i zygotę, uczestniczącego w kapacytacji plemników oraz promującego ruch plemników w kierunku do komórki jajowej (25, 26). Zagnieżdżenie zygoty w ścianę jajowodu powoduje szybką inwazję trofoblastu w błonę właściwą jajowodu i wynaczynienie się krwi w obrębie warstwy właściwej i podsurowicówkowo, z jej obrzękiem, dające obraz rozdętego jajowodu (obrzęk i wynaczynienia dają ten obraz nie zaś rozdęcie światła) (14, 27).

Znane są liczne czynniki ryzyka sprzyjające powstaniu ciąży ektopowej jak: wiek (>35-40 lat), nikotynizm, przebyte operacje na jajowodach, niepłodność, leczenie niepłodności – zapłodnienie in-vitro, dojajowodowy transfer gamet, poronienia nawykowe i poronienia indukowane w wywiadzie (ryzyko uzależnione od liczby i sposobu leczenia – zwiększone po farmakologicznej indukcji poronienia), choroby przenoszone drogą płciową w wywiadzie i stany zapalne miednicy mniejszej (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, gruźlica), endometrioza miednicy mniejszej, wewnątrzmaciczne narażenie na dietylstylbestrol (DES), ciąża ektopowa w wywiadzie, stosowanie antykoncepcji opartej na progestagenach, lub wkładki wewnątrzmacicznej (3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 20, 27, 28, 29). Sama obecność wkładki wewnątrzmacicznej nie zwiększa ryzyka ciąży ektopowej, jeśli jednak dojdzie do ciąży w trakcie stosowania tej metody antykoncepcji to w 50% przypadków będzie to ciąża ektopowa. W piśmiennictwie podaje się, że przy zastosowaniu jednoskładnikowej antykoncepcji hormonalnej w postaci doustnej w przypadku zajścia w ciążę istnieje 5% ryzyko, że będzie to ciąża ektopowa, w przypadku drogi przezskórnej ryzyko to wynosi 14% (11). Wywiad w kierunku ciąży ektopowej zwiększa ryzyko jej ponownego wystąpienia 10-krotnie i ryzyko to jest zależne od latencji czynników ryzyka –

po 1 roku od leczenia częstość wynosiła 14-15%, po 2 latach od leczenia - 23-30%, część autorów określa nawrotowość ciąży ektopowej na poziomie 33% niezależnie od sposobu postępowania – obserwacji, leczenia farmakologicznego, czy też zabiegowego (30, 31, 32, 33). Ponowne wystąpienie ciąży ektopowej może wiązać się z nieodwracalną rearanżacją struktury ściany jajowodu, zaburzeniem pracy rzęsek wskutek inwazji trofoblastu w głąb ściany jajowodu, co zależne jest od stopnia zaawansowania procesu chorobowego (34). Wymienione czynniki ryzyka mogą wskazywać na rozpoznanie, jednak jak podaje piśmiennictwo tylko 39-65% kobiet z ciążą ektopową ma identyfikowalne czynniki ryzyka w wywiadzie, pozostałe nie podają żadnych czynników sprzyjających nieprawidłowej implantacji. Z drugiej strony kobiety z licznymi czynnikami ryzyka często uzyskują prawidłową ciążę wewnątrzmaciczną, dlatego wywiad może być jedynie pomocniczym czynnikiem w procesie diagnostycznym przy podejrzeniu ciąży ektopowej (2, 10, 15, 20, 30, 31).

1.4 Diagnostyka ciąży jajowodowej

Rozpoznanie ciąży jajowodowej następuje zwykle między 6 a 9 tygodniem ciąży (20) i może dotyczyć pacjentki bez dolegliwości lub manifestującej objawy kliniczne od znikomych po bardzo nasilone (20). Obraz kliniczny zależy przede wszystkim od zaawansowania schorzenia – czy doszło do pęknięcia ciąży lub jej ronienia się przez ujście jajowodu z następowym krwawieniem do jamy otrzewnej, czy też nie. Objawy kliniczne niepękniętej ciąży jajowodowej – triada pod postacią zatrzymania krwawień miesięczkowych, bólu brzucha o różnym nasileniu, nieprawidłowe krwawienie maciczne o zmiennej obfitości- od plamienia do bardzo obfitych krwawień sugerujących poronienie - występują u mniej niż 50% chorych. Na podstawie wywiadu i podstawowego badania ginekologicznego rozpoznać można mniej niż połowę niepękniętych ciąż jajowodowych – u pacjentek bez objawów zagrożenia życia (8, 11, 15, 20). W badaniu fizykalnym stwierdzić można opór w obrębie przydatków, a w badaniu dwuręcznym ból przy palpacji sklepień pochwy i poruszaniu szyjki macicy związany z nagromadzeniem płynu w zatoce Douglasa (11, 30, 31, 35). Wymienione symptomy są niespecyficzne i wymagają różnicowania ze stanami chorobowymi związanymi z krwawieniem z dróg płciowych – poronienie zagrażające, poronienie w toku, poronienie niekompletne lub kompletne w ciąży wewnątrzmacicznej, a także schorzeniami mogącymi towarzyszyć ciąży np. zapaleniem wyrostka robaczkowego, kamicą dróg moczowych, skrętem przydatków,

pęknięciem torbieli jajnika, ropniem jajnikowo-jajowodowym (8). Około 30% kobiet z niepękniętą ciążą jajowodową nie wykazuje żadnych objawów klinicznych, co stanowi o niedoskonałości diagnostyki na podstawie samych objawów klinicznych i badania ginekologicznego i wymaga wdrożenia dalszych metod diagnostycznych (4, 15). U ok. 5% kobiet z ciążą jajowodową w momencie jej rozpoznania występują ostre objawy wynikające z krwawienia do jamy otrzewnowej z pękniętej ciąży – nie stanowią one trudności diagnostycznej w kwestii konieczności natychmiastowego leczenia operacyjnego – błądność powłok, tachykardia, obniżone ciśnienie tętnicze, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, objawy wstrząsu krwotocznego, obrona mięśniowa przy palpacji powłok brzusznych, objawy otrzewnowe przy dodatnim teście ciążowym. Podejrzenie pękniętej ciąży ectopowej, przy występowaniu wyżej wymienionych objawów, wymaga natychmiastowego rozpoczęcia działań resuscytacyjnych i leczenia operacyjnego. Ostateczne rozpoznanie stawia się wówczas na podstawie stwierdzonych podczas zabiegu operacyjnego nieprawidłowości pod postacią rozdętego, pękniętego i krwawiącego jajowodu (4, 8, 11, 15, 20).

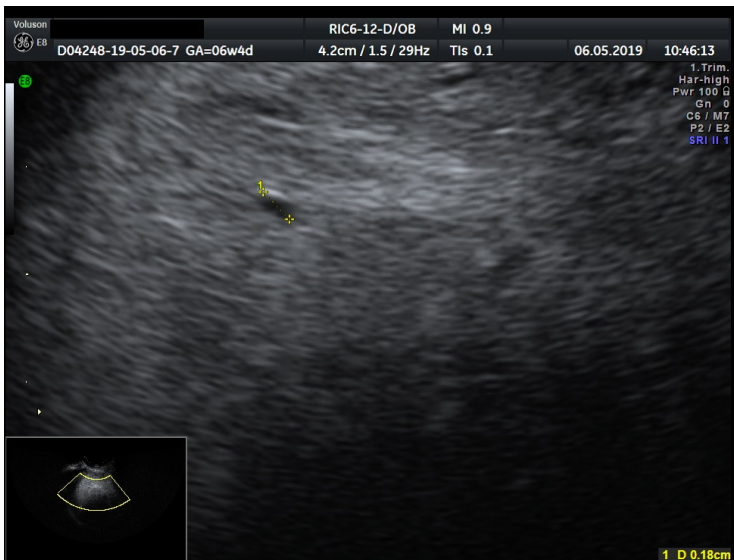
Podstawowymi badaniami dodatkowymi koniecznymi do przeprowadzenia w przypadku podejrzenia ciąży ectopowej są badanie ultrasonograficzne oraz oznaczenie laboratoryjne poziomu wolnej podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej w surowicy krwi pacjentki (beta-hCG) (4, 11).

Ultrasonografia w diagnostyce ciąży ectopowej po raz pierwszy opisana została przez Kobayashi i wsp. w 1969r (10, 34). Historycznie niewidoczność struktur ciążowych w jamie macicy przy dodatnim teście ciążowym dawało podstawy do rozpoznania ciąży ectopowej (10, 15). Obecnie ultrasonografia stanowi kluczowe narzędzie w rozpoznawaniu ciąży ectopowej, a także w prowadzeniu obserwacji i leczenia farmakologicznego. Uwidocznienie w badaniu głowicą dopochwową pęcherzyka ciążowego w jamie macicy zazwyczaj możliwe jest około 5 tygodnia ciąży, od 5 tygodnia i 5 dnia ciąży zaobserwować można pojawienie się pęcherzyka żółtkowego w obrębie pęcherzyka ciążowego (yolk sack – YS), pole zarodkowe widoczne jest w 6 tygodniu ciąży, zarodek z akcją serca od 6 tygodnia 5 dnia – obrazy te potwierdzają rozpoznanie ciąży wewnątrzmacicznej. Aby potwierdzić rozpoznanie ciąży jajowodowej nie wystarcza już brak pęcherzyka w jamie macicy. Postawienie przypuszczenia ciąży jajowodowej możliwe jest przy uwidocznieniu nieprawidłowej struktury w okolicy przydatków przy potwierdzeniu laboratoryjnym ciąży (7, 20, 36). W piśmiennictwie podaje się, iż przy wstępnym badaniu ultrasonograficznym

głowicą dopochwową właściwe rozpoznanie ciąży jajowodowej możemy postawić u 73,9% kobiet, u 94% diagnoza może być postawiona na podstawie jednego lub kilku kolejnych badań wykonanych przed decyzją o zabiegu operacyjnym (15, 20, 36, 37). Pozostałe przypadki stanowią grupę wymagającą dalszej diagnostyki i sklasyfikowane są jako tymczasowe rozpoznanie ciąży o nieznannej lokalizacji (ang. pregnancy of unknown location – PUL). Takie rozpoznanie nie daje podstaw do podjęcia leczenia a jedynie wyodrębnia grupę kobiet wymagającą szczególnej uwagi i dogłębnej dalszej diagnostyki (11, 15, 38).

Czułość i specyficzność ultrasonografii przezpochwowej w diagnostyce ciąży jajowodowej oceniana jest odpowiednio na 84,4% i 98,9% z pozytywną wartością predykcyjną na poziomie 96,3% i negatywną wynoszącą 94,8% (4, 10, 12, 15, 20, 39, 40, 41). Na jej wartość diagnostyczną wpływać mogą struktury fizjologiczne i patologiczne w okolicach przydatków, z którymi należy różnicować ciążę jajowodową – ciałko żółte ciążowe jajnika, mięśniaki macicy, guzy przydatków, wady macicy, a także czynniki niezależne od lokalizacji – zwiększone BMI pacjentki, nieoptymalna jakość sprzętu i brak doświadczenia badającego (4, 15, 36). W literaturze poruszana jest także kwestia zależności obrazu ultrasonograficznego od zaawansowania ciąży jajowodowej, mierzonego poziomem beta-hCG – przyjmuje się, iż pęcherzyk ciążowy w jamie macicy powinien być widoczny przy pomocy badania przezpochwowego przy poziomie gonadotropiny 1000-1500 IU/l (2, 4, 11, 20). Nie zvalidowano jednak poziomu odcięcia dla ciąż mnogich, dlatego w niektórych ośrodkach przyjmuje się podwójną wartość poziomu beta-hCG jako poziom odcięcia dla konieczności uwidocznienia ciąży wewnątrzmacicznej (2, 11, 41, 42). Uwidocznienie pęcherzyka w jamie macicy nie wyklucza jednak rozpoznania ciąży ektopowej, w tym ciąży jajowodowej, szczególnie u pacjentek po leczeniu niepłodności, u których częściej dochodzi do rozwoju ciąży heterotopowej (1,1%) (2, 43). Należy zawsze dążyć do dokładnego uwidocznienia i uważnej oceny jajników, okolicy jajników i rogów macicy, diagnostycznym dla ciąży jajowodowej jest bowiem uwidocznienie masy patologicznej w obrębie przydatków. Jak już wspomniano dla ciąży wewnątrzmacicznej najwcześniejszym obrazem w badaniu ultrasonograficznym jest obraz bezechowej przestrzeni - pęcherzyka w obrębie jamy macicy. W około 20% ciąż ektopowych – w tym jajowodowych dochodzi do wytworzenia drobnego zbiornika płynowego w obrębie jamy macicy – tzw. pseudopęcherzyka (2, 15, 20, 44) Ryc. 7. Morfologia pseudopęcherzyka pozwala w części przypadków na odróżnienie go od prawidłowego pęcherzyka ciążowego.

Pęcherzyk ciążyowy w jamie macicy położony jest ekscentryczny (pseudopęcherzyk zwykle położony jest centralnie), ma regularny owalny kształt (pseudopęcherzyk zwykle jest spłaszczony oraz otoczony jest początkowo pojedynczym hiperechogennym pierścieniem tworząc tzw. „intradecidual sign”, a następnie podwójnym tworząc objaw podwójnego pierścienia – „double-decidual sign” wytworzonego z dwóch warstw doczesnej – zewnętrznej doczesnej prawdziwej i wewnętrznej doczesnej torebkowej otaczającej jajo płodowe (41) [Ryc. 8].

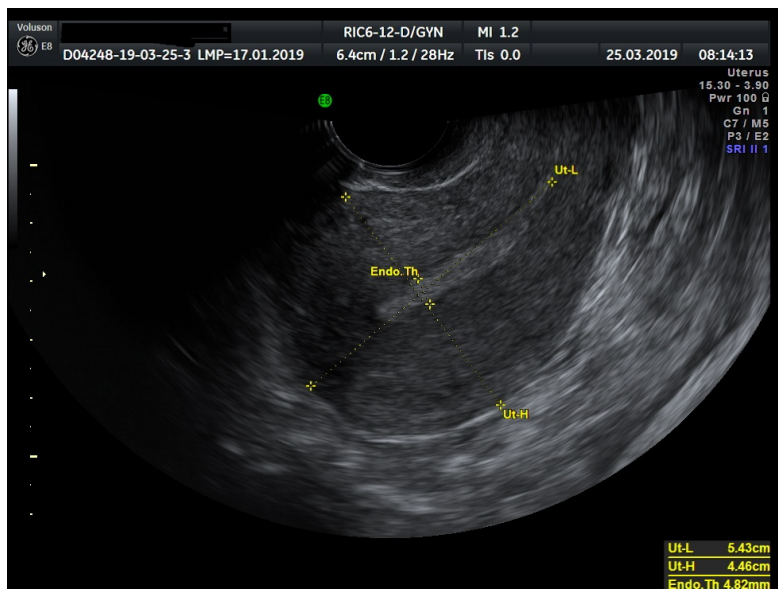


Ryc. 7 Pseudopęcherzyk w jamie macicy w przypadku ciąży jajowodowej – obraz ultrasonograficzny

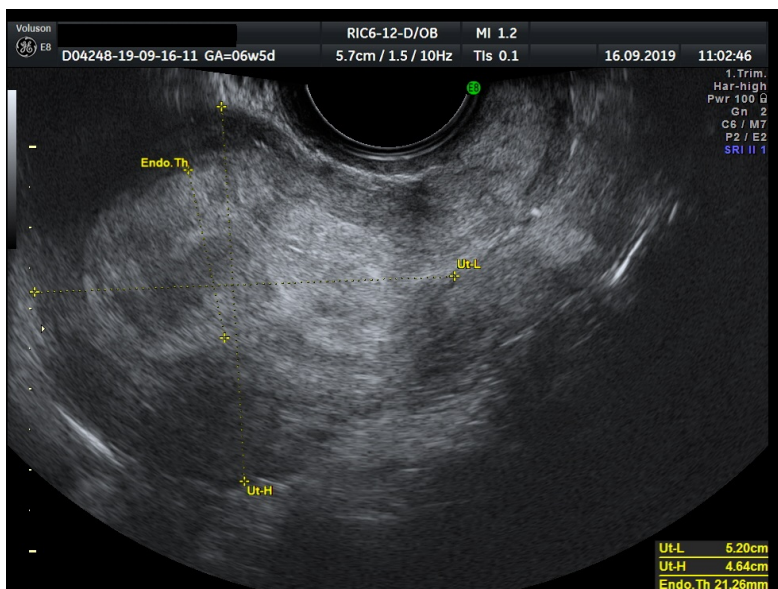


Ryc. 8 Obraz wczesnej ciąży wewnątrzmacicznej – double-decidual sign – obraz ultrasonograficzny

Przy braku pseudopęcherzyka nie stwierdzono cech charakterystycznych w obrazie endometrium, które mogłyby sugerować ciążę ektopową – szerokość echa endometrium waha się od liniowego po grube sugerujące ciążę wewnątrzmaciczną, co jednak nie koreluje z obecnością kosmków w materiale histopatologicznym i nie jest dobrym predykatorem rozpoznania ciąży wewnątrzmacicznej (15, 20) [Ryc. 9 i 10]

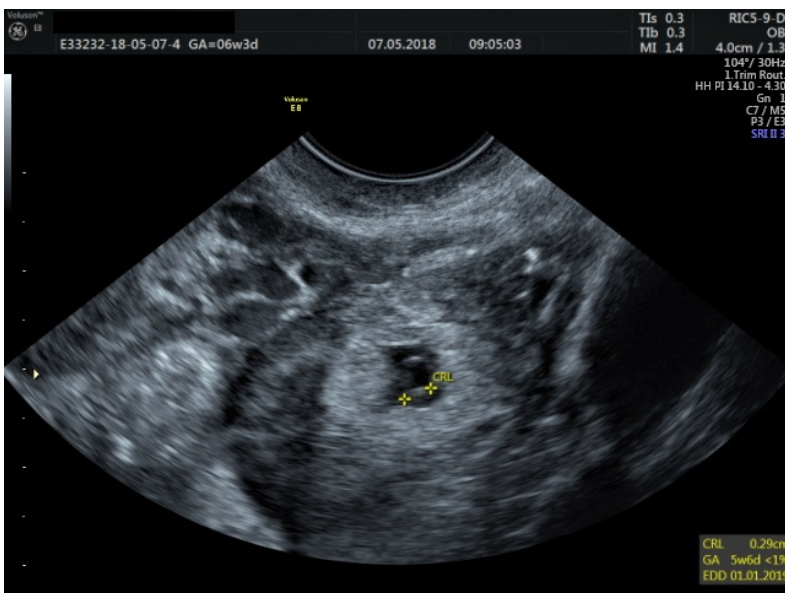


Ryc 9. Obraz ultrasonograficzny macicy w przypadku ciąży jajowodowej – obraz nieposzerzonego echa endometrium

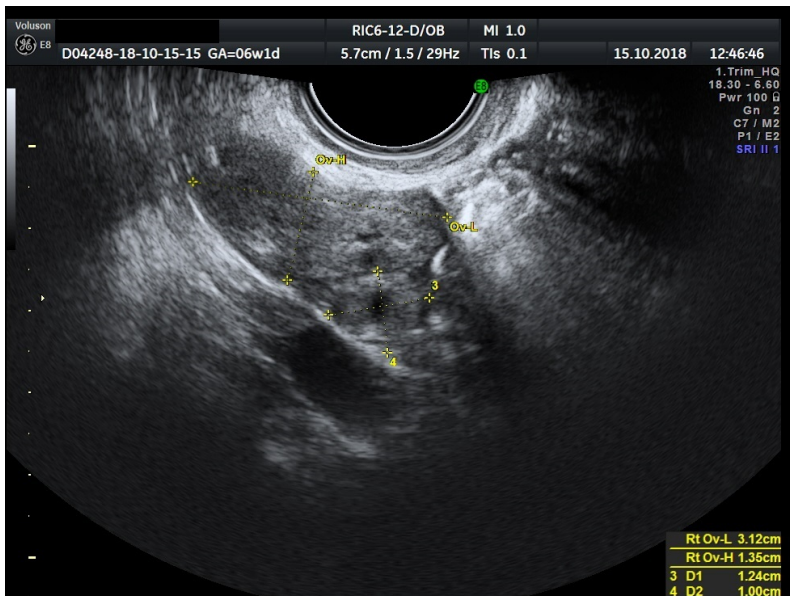


Ryc. 10 Obraz ultrasonograficzny macicy w przypadku ciąży jajowodowej – obraz poszerzonego echa endometrium

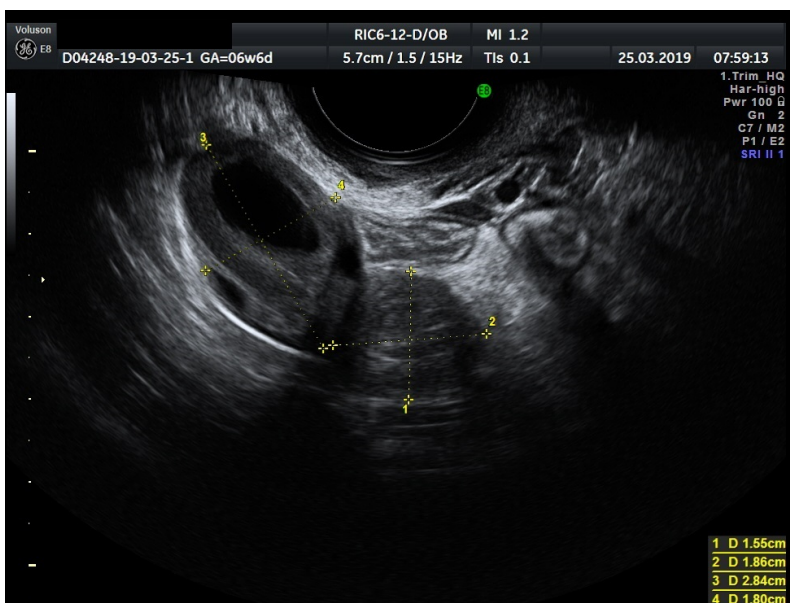
Jedynym pewnym obrazem potwierdzającym rozpoznanie ciąży jajowodowej jest uwidocznienie pęcherzyka ciążowego z echem pęcherzyka żółtkowego i/lub echem zarodka poza jamą macicy – w okolicy jajnika. Taki obraz uzyskuje się jedynie w 7,6-26% przypadków ciąży jajowodowej (4, 11, 15, 16, 20, 41, 45, 46) [Ryc. 11]. W pozostałych przypadkach nie jest możliwe postawienie pewnego rozpoznania bez interwencji zabiegowej – struktury jajnika i jego otoczenie mogą bardzo sugestywnie naśladować obraz ciąży jajowodowej. Na podstawie seryjnych badań ultrasonograficznych możemy jednak z dużym prawdopodobieństwem postawić właściwe rozpoznanie. Najczęściej obserwowaną zmianą jest tzw. „blob sign” obecny w 50-100% ciąż jajowodowych obraz nieprawidłowej – owalnej lub tubularnej masy o mieszanej echogeniczności poruszającej się niezależnie od jajnika wykazującej tzw. „sliding sign” (niezależny od jajnika ruch zmiany w badaniu dynamicznym) (11, 14) [Ryc. 12]. Kolejnym obrazem prawdopodobnej ciąży jajowodowej jest tzw. „bagel sign” występujący w 20-68% przypadków obraz pęcherzykowatej struktury otoczonej hiperechogennym pierścieniem zlokalizowanej poza jamą macicy w okolicy jajnika (4, 11, 15, 16, 20, 41, 46, 47) [Ryc. 13]. Literatura podaje, iż obraz ultrasonograficzny może korelować ze stopniem zaawansowania procesu inwazji ciąży w ścianę jajowodu – stwierdzono większy stopień inwazji w przypadkach uwidocznienia pęcherzyka ciążowego z echem zarodka niż w przypadkach innych obrazów ciąży jajowodowej (34).



Ryc. 11 Obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej – ektopowy pęcherzyk ciążowy z pęcherzykiem żółtkowym i polem zarodkowym



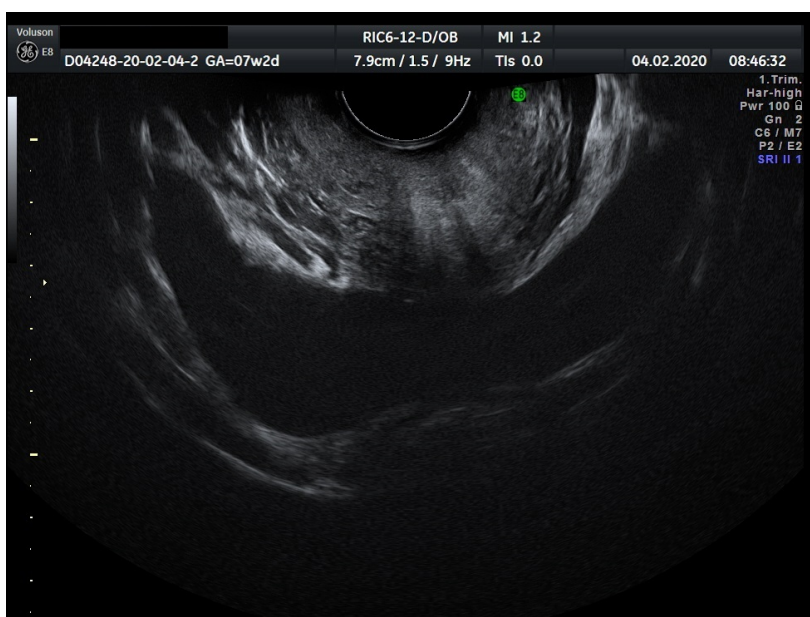
Ryc. 12 Obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej – „blob sign”



Ryc. 13 Obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej – „bagel sign”

Kolejną cechą stwierdzaną w badaniu ultrasonograficznym u kobiet z ciążą ektopową jest obecność płynu w jamie otrzewnowej. Obserwuje się płyn o zwiększonej echogeniczności u 63-70% kobiet z ciążą ektopową [Ryc. 14]. Należy jednak podkreślić brak specyficzności tego objawu – towarzyszy on także innym schorzeniom, z których część wymaga różnicowania z ciążą ektopową (np. zapalenie wyrostka robaczkowego, pęknięcie torbieli jajnika), może także występować w przypadku zagrażającego poronienia ciąży wewnątrzmacicznej a nawet w prawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej – 25-31% przypadków (20, 48). Znacząca ilość płynu w jamie otrzewnej na podstawie badania

ultrasonograficznego określana jest ilościowo przy stwierdzeniu poziomu płynu osiagającego dno macicy lub przy stwierdzeniu wolnego płynu w załamku pęcherzowo-macicznym (48). Przy dalszym narastaniu objętości płynu w jamie otrzewnej uwidocznic go możemy w nadbrzuszu – w zachyłku Morrisona między wątroba a prawą nerka – jest to wg protokołu FAST – protokołu ultrasonograficznej oceny pourazowej (FAST – ang. Focused Assessment with Sonography for Trauma) marker poważnego krwawienia do jamy otrzewnej wymagającego interwencji zabiegowej (20, 48). U pacjentek z dodatnim testem ciążowym w przypadku potwierdzonej ciąży obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej przy braku pęcherzyka ciążowego w jamie macicy ma wysoką wartość predykcyjną dla ciąży ektopowej – wynoszącą 86-93% (41).

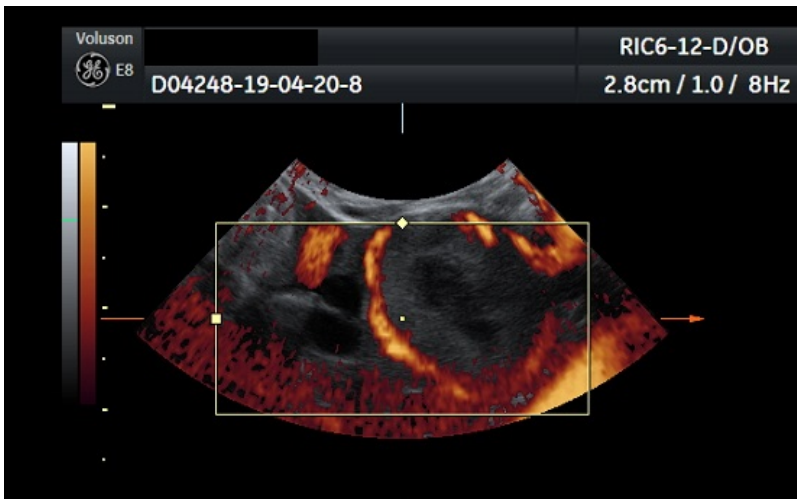


Ryc. 14 Obraz ultrasonograficzny obrazujący obecność wolnego płynu w jamie otrzewnowej w przypadku ciąży jajowodowej

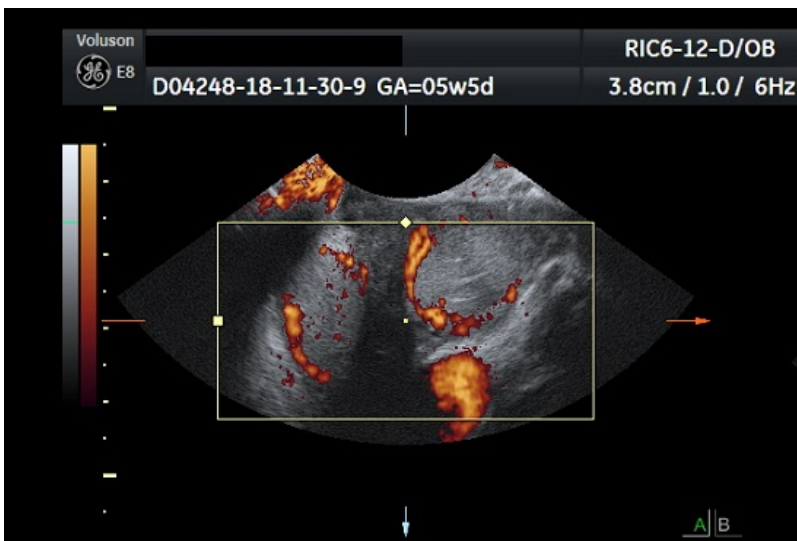
W literaturze znajdujemy także zastosowanie technik oceny przepływu naczyniowego w diagnostyce i różnicowaniu ciąży jajowodowej. Historycznie badania przepływu naczyniowego wprowadzono w 1977r, kiedy FitzGerald i Drumm wykorzystali technikę dopplerowską w ocenie przepływu krwi w naczyniach pępowinowych (49). Nieco później wykorzystano ocenę przepływu naczyniowego w ginekologii – przede wszystkim do oceny unaczynienia guzów jajników, zmian w obrębie endometrium – co pozwalało z większym prawdopodobieństwem określić charakter patologii. W 2001r. w pracy Zimmera (50) wykorzystano nowatorską technikę umożliwiającą ocenę gęstości unaczynienia w badanym fragmencie macicy w celu różnicowania między mięśniakami macicy

i adenomiozą. Początkowo techniki dopplerowskie wykorzystywały falę ciągłą w ocenie przepływu w naczyniach (głowica ultrasonograficzna w sposób ciągły wysyła i odbiera wiązkę ultradźwięków) co jednak wiązało się z licznymi artefaktami oraz brakiem możliwości oceny przepływu w pojedynczym oraz w drobnych naczyniach (51, 52). Wprowadzono więc technikę fali pulsacyjnej (ten sam kryształ piezoelektryczny na przemian wysyła i odbiera wiązkę ultradźwięków) co umożliwiło ocenę pojedynczego naczynia wybranego przy pomocy bramki dopplerowskiej i pozwoliło wyeliminować znaczną ilość zakłóceń. Wynik przedstawiony jest za pomocą fali prędkości przepływu – krzywej Dopplera z charakterystycznymi wartościami hemodynamicznymi – prędkość minimalna (oznaczana literą D lub B), prędkość maksymalna (oznaczana literą S lub A), prędkość średnia. Parametry te w dużym stopniu zależne są od kąta padania wiązki – kąta insonacji, aby wyeliminować ten czynnik wprowadzono współczynnik oporu – RI (oznaczony wzorem $RI = S-D/S$), wskaźnik pulsacji PI (oznaczony wzorem $PI = S-D/V_{mean}$) oraz wskaźnik skurczowo-rozkurczowy S/D (53, 54, 55). W latach osiemdziesiątych XX wieku wprowadzono technikę kodowania kolorem (Color Doppler), która umożliwiła bardziej precyzyjną ocenę przepływu naczyniowego z wizualizacją naczyń i przepływu krwi zależną jednak w znacznym stopniu od kąta pomiaru (51). Z kolei w latach dziewięćdziesiątych zastosowanie znalazła technika PowerDoppler, w której energia kinetyczna poruszających się elementów morfotycznych krwi kodowana jest kolorem bez różnicowania kierunku przepływu, co umożliwiło obrazowanie przepływu w małych naczyniach, a także w naczyniach o niskiej prędkości przepływu. W ostatnich latach wykorzystuje się także technikę High-Definition Power Flow Doppler łącząca w sobie zalety Color Doppler i Power Doppler, gdzie uwidocznienie przepływu możliwe jest w małych naczyniach z niską prędkością przepływu, a kierunek i natężenie przepływu kodowane są kolorem (56).

Techniki Color Doppler używa się także w diagnostyce ciąży jajowodowej w celu zwiększenia czułości i specyficzności badania ultrasonograficznego – wykazano, iż jej zastosowanie pozwala na zdiagnozowanie 2-16% ciąży jajowodowych nie uwidoczniionych w podstawowym badaniu ultrasonograficznym. W badaniu dopplerowskim ciąża jajowodowa widoczna jest jako patologiczna zmiana w lokalizacji przydatków z charakterystycznym obrączkowatym unaczynieniem porównywanym do „pierścienia ognia” (ang. „ring of fire”) (Ryc. 15).



Ryc. 15 Obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej z użyciem techniki Power Doppler



Ryc. 16 Obraz ultrasonograficzny obrazujący tzw. pierścień ognia – dwie zmiany w przydatkach – jedna odpowiadająca ciąży jajowodowej i druga odpowiadająca ciałku żółtemu

Technikę Power Doppler wykorzystuje się również w diagnostyce różnicowej - może ona znaleźć zastosowanie w różnicowaniu ciąży jajowodowej z ciałkiem żółtym ciążowym (ryc. 16) – które w badaniu ultrasonograficznym mogą wyglądać bardzo podobnie. Różnić mogą się charakterystyką przepływu naczyniowego – przepływ niskooporowy i wysokoobjętościowy charakteryzuje naczynia trofoblastu. Różnić może je także indeks oporu - RI ciąż jajowodowych wynosi od 0,18 do 0,58, a ciałka żółtego 0,3-0,5 stąd wartość $<0,3$ pozwala na różnicowanie obu struktur (11) [Ryc. 16]. Pomiar szczytowej

prędkości skurczowej (PSV – ang. peak systolic velocity) może potwierdzać ciążę wewnątrzmaciczną przy stwierdzeniu niejasnej struktury w jamie macicy. Typowe dla ciąży wewnątrzmacicznej są wartości PSV przekraczające 21cm/sec – czułość tego badania wynosi 84%, specyficzność 100% i koreluje z obecnością kosmków w badaniu histopatologicznym pochodzącym z łyżeczkowania jamy macicy (11, 14).

Rozwój technologii umożliwił obecnie wykorzystanie technik dopplerowskich w połączeniu z technikami prezentacji tkanek w formie statycznej 3D jak i dynamicznej – 4D. Techniki 3D/4D Color Doppler, 3D Power Doppler oraz 3D High Definition Power Flow Doppler umożliwiają prezentację sieci naczyniowej w obrębie zeskanowanej objętości (ROI – ang. region of interest), po obróbce obrazu możemy otrzymać trójwymiarowy skan drzewa naczyniowego o wysokiej rozdzielczości z dwukierunkowym kolorowym kodowaniem przepływu krwi(57). Pozwala to na poszerzenie możliwości diagnostycznych w zakresie oceny waskularyzacji tkanek (58, 59). W 1999r Parleitner i wsp. na podstawie obrazu unaczynienia guzów przydatków z wykorzystaniem techniki 3D Power Doppler opracowali trzy współczynniki oceniające przepływ w badanej bryle (na podstawie analizy szarych i kolorowych wokseli – odpowiedników pikseli):

VI – współczynnik waskularyzacji - oceniający stosunek liczby kolorowych wokseli do liczby szarych wokseli – będący wyrazem gęstości naczyń

FI – współczynnik przepływu – określający stosunek sumy intensywności kolorowych wokseli do całkowitej liczby kolorowych wokseli – będący wyrazem średniej objętości przepływu w badanej objętości

VFI – indeks przepływu naczyniowego – określający stosunek sumy intensywności kolorowych wokseli do całkowitej liczby wokseli w badanej objętości – co łączy informacje wynikające z powyższych współczynników (60)

Dodatkowo wykorzystuje się metody badania objętości np. Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL) co w połączeniu z opisanymi powyżej technikami umożliwia precyzyjne określenie gęstości unaczynienia oraz przepływu krwi w obrębie ustalonej objętości badanej zmiany (61, 62, 63). Techniki te dotychczas znalazły zastosowanie w ginekologii i położnictwie w ocenie przepływu w szyjce macicy w ciąży fizjologicznej i zagrożonej występowaniem porodu przedwczesnego, w ocenie przepływu w łożysku w ciąży fizjologicznej i powikłanej wewnątrzmacicznym zagrożeniem wzrastania płodu, a także w obrazowaniu układu sercowo-naczyniowego płodu , ocenie objętości grasicy płodu,

ocenie jajników, endometrium, macicy (56, 59, 61).

Kolejnym narzędziem diagnostycznym pozwalającym na wczesne rozpoznanie ciąży jajowodowej jest oznaczenie poziomu podjednostki beta-gonadotropiny kosmówkowej w surowicy krwi pacjentki. Gonadotropina kosmówkowa jest hormonem gonadotropowym produkowanym przez zarodek oraz syncytiotrofoblast, jego zadaniem jest podtrzymywanie funkcji ciała żółtego ciążowego jajnika, jaką jest wytwarzanie progesteronu. Hormon ten zbudowany jest z dwóch podjednostek – podjednostki alfa – będącej wspólnym elementem budowy hormonów tropowych produkowanych przez przysadkę oraz podjednostki beta- specyficznej dla gonadotropiny kosmówkowej (10). Wykrywalna jest laboratoryjnie w surowicy krwi pacjentki po 8-10 dniach od owulacji, w terminie spodziewanego krwawienia miesięczkowego – 14 dni później, jej poziom wynosi 50-100 IU/l (2, 11). W ciąży przebiegającej fizjologicznie najwyższy poziom beta-hCG – 50000-100000 IU/l, osiągany jest około 10 tygodnia ciąży, następnie stopniowo spada aż do porodu, czemu towarzyszy stopniowe zanikanie ciała żółtego (11). Wzrost beta-hCG w surowicy krwi pacjentki ma swoją dynamikę – przyjmuje się, iż poziom gonadotropiny kosmówkowej ulega podwojeniu w czasie 1,4-2,1 dni (11). W 1981r. po raz pierwszy opisano minimalny przyrost beta-hCG w ciąży fizjologicznej – określono, iż powinien on wynieść co najmniej 66% w odstępie 48 godzin (2,4, 10, 20, 49), według innych doniesień przyrost ten powinien wynieść co najmniej 24% w ciągu 24 godzin i 53% w odstępie 48 godzin (2,8, 11, 15). Wykonanie dwukrotnego pomiaru beta-hCG nie wyklucza oczywiście ciąży ektopowej, jednak prawidłowy przyrost poziomu hormonu zmniejsza jej prawdopodobieństwo, w przypadku nieznamienego wzrostu beta-hCG w kolejnych pomiarach z dużym prawdopodobieństwem występują nieprawidłowości wczesnej ciąży – poronienie lub ciąża ektopowa. Część autorów przyjmuje przyrost beta-hCG o mniej niż 35% jako znamieny dla nieprawidłowości ciąży – pozwala to zmniejszyć prawdopodobieństwo nierozpoznania fizjologicznej, żywej ciąży wewnątrzmacicznej (64). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) przyjmuje 53% jako minimalny przyrost w odstępie 48 godzin charakterystyczny dla żywej ciąży wewnątrzmacicznej (65). Określono także charakterystykę spadku poziomu beta-hCG w przypadku dokonanego poronienia – wynosi on minimum 50% w odstępie 48 godzin w dwóch kolejnych pomiarach w surowicy krwi (2, 10, 46, 66, 67). Oznacza to, iż spadek o mniej niż 50% i wzrost mniejszy niż 53% w czasie 48 godzin z dużym prawdopodobieństwem wskazywać może na ciążę ektopową, dzieje się tak w 70%

przypadków ciąży ektopowej, nie mówi jednak nic o jej lokalizacji. Należy jednak podkreślić, że ciąża ektopowa nie wykazuje charakterystycznej dynamiki podwyższania się poziomu beta-hCG w kolejnych pomiarach – znacznie utrudnia to, a nawet uniemożliwia postawienie ostatecznego rozpoznania tylko na podstawie seryjnych oznaczeń poziomu hormonu i wymaga wdrożenia dodatkowej diagnostyki. W około 15-20% przypadków ciąż ektopowych podjednostka beta-hCG podwaja swój poziom w odstępie 48 godzin – przyjmując krzywą wzrostu sugerującą żywą ciążę wewnątrzmaciczną, w 10% przypadku zaś obserwuje się spadek poziomu charakterystyczny dla poronienia (11, 15). Czułość kolejnych oznaczeń beta-hCG dla ciąży ektopowej wynosi 74-100%, specyficzność jednak waha się w bardzo szerokich granicach 28-97% (11, 15).

Brak uwidocznienia ciąży w badaniu ultrasonograficznym przy podwyższonym poziomie beta-hCG wskazującym na ciążę daje podstawy do postawienia tymczasowego rozpoznania ciąży o nieznannej lokalizacji – ang. pregnancy of unknown location (PUL) i wymaga ostrożności i wdrożenia dalszych metod diagnostycznych celem określenia ostatecznego rozpoznania. Dotyczy to 5-42% kobiet po wstępnym badaniu USG (15, 20, 37, 68, 69). W przypadku oddziałów specjalizujących się w opiece nad patologią wczesnej ciąży jest on mniejszy i wynosi 8-10% (70, 71). Międzynarodowe Stowarzyszenie Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (ISUOG ang. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) przyjęło 15% jako satysfakcjonujący odsetek możliwych rozpoznań PUL dla ośrodków specjalizujących się w diagnostyce patologii wczesnej ciąży (15). W przypadku ciąży o nieznannej lokalizacji otrzymać możemy następujące rozpoznania ostateczne:

- a. żywa ciąża wewnątrzmaciczna (vlUP – ang. viable intrauterine pregnancy) 30-47%
- b. poronienie (fPUL – ang. failed PUL) 50-70%
- c. ciąża ektopowa (EP – ang. ectopic pregnancy) 6-20%
- d. przetrwały PUL (17) .

W toku diagnostyki PUL należy przyporządkować pacjentkę do odpowiedniej podgrupy - wstępnie na podstawie dostępnych wyników badań diagnostycznych (beta-hCG, USG, wywiadu, objawów klinicznych) – PUL wysokiego ryzyka powikłań - w przypadku, którego rozpoznanie EP jest prawdopodobne, lub PUL niskiego ryzyka powikłań – z większym prawdopodobieństwem rozpoznania IUP lub poronienia.

Na podstawie obrazu USG w przypadku wczesnej ciąży stwierdzić możemy:

- a. pewna EP – uwidocznienie poza jamą macicy pęcherzyka ciążowego z echem pęcherzyka żółtkowego i/lub zarodka z widoczną lub niewidoczną akcją serca
- b. PUL-grupa wysokiego ryzyka – prawdopodobna EP – uwidocznienie poza jamą macicy, najczęściej w okolicy jajnika lub w regionie przydatków struktury pęcherzykowej lub niejednorodnej o owalnym lub tubularnym kształcie
- c. PUL (true PUL) – brak w obrazie USG jakiegokolwiek struktury mogącej odpowiadać ciąży
- d. PUL niskiego ryzyka – duże prawdopodobieństwo ciąży wewnątrzmacicznej – uwidocznienie w jamie macicy nieokreślonej pęcherzykowatej struktury
- e. pewna IUP – stwierdzenie w jamie macicy pęcherzyka ciążowego z widocznym pęcherzykiem żółtkowym i/lub zarodkiem z widoczną lub niewidoczną akcją serca (15, 20, 45).

W dostępnej literaturze podaje się, iż wśród PUL 6-20% to ciążę ektopowe, 30-47% to żywe ciążę wewnątrzmaciczne, największy odsetek – 50-70% to poronienia i zaledwie kilka procent stanowią tPUL – true PUL (15, 38, 69, 70). Dalsze postępowanie w przypadku PUL należy zatem rozpocząć, jak już wspomniano, od określenia grupy ryzyka (71, 72). Przeprowadzono badanie, w którym określono, iż w grupie PUL niskiego ryzyka w 96-98% przypadków w toku diagnostycznym stwierdzono ciążę wewnątrzmaciczną lub f-PUL (failed-PUL – poronienie), 80-92% przypadków z ostatecznym rozpoznaniem ciąży ektopowej włączono początkowo już do grupy wysokiego ryzyka. Większość ciąż ektopowych włączonych początkowo do grupy niskiego ryzyka okazało się ciążami ektopowymi z samoistnie spadającymi wartościami beta-hCG i nie wymagającymi dalszego leczenia (72). Przetrwale PUL (tzw. tPUL) także przyporządkować można do podgrupy - wymagających leczenia – u których nie dochodzi do samoistnego spadku beta-hCG i wymagają leczenia farmakologicznego lub wyłyżeczkowania jamy macicy, oraz podgrupy niewymagającej leczenia – u których samoistnie dochodzi do spadku poziomu beta-hCG do wartości stwierdzanych przed ciążą. W przypadku wykonania łyżeczkowania jamy macicy koniecznym jest wykonanie badania histopatologicznego – jeśli w badaniu nie stwierdza się obecności kosmków a poziom beta-hCG pomimo łyżeczkowania nie spada rozpoznaje się niewidoczną EP i kwalifikuje się do dalszego leczenia (45).

W literaturze porównywano grupę kobiet, u których rozpoznano ciążę ectopową na podstawie pierwszego badania USG z grupą PUL i nie wykazano istotnych różnic w charakterystyce chorych. Nieuwidocznienie ciąży w pierwszym badaniu USG wynikało jedynie ze zbyt wczesnego przeprowadzenia USG, nie zaś z przeoczenia zmiany w trakcie pierwotnego badania (38).

Określenie poziomu beta-hCG może pomóc w procesie diagnostycznym przy szacowaniu ryzyka ciąży ectopowej oraz do postawienia ostatecznego rozpoznania, jednak pojedynczy pomiar nie daje informacji o prawdopodobnej lokalizacji ciąży. Wartości beta-hCG wynoszące 1000-1500 IU/l uznawane są za poziom odcięcia, przy którym badaniem ultrasonograficznym głowicą dopochwową powinno się uwidocznić ciążę wewnątrzmaciczną (2, 11, 20, 15, 69). Obecnie złotym standardem w diagnostyce ciąży jajowodowej jest połączenie badań laboratoryjnych - seryjnego oznaczania beta-hCG z badaniami obrazowymi – powtarzanymi badaniami ultrasonograficznymi wykonywanymi głowicą dopochwową do czasu uwidocznienia nieprawidłowej masy w obrębie przydatków, uwidocznienia ciąży wewnątrzmacicznej, spadku poziomu beta-hCG do wartości sprzed ciąży lub jego wzrostu powyżej przyjętego w danym ośrodku poziomu odcięcia (6, 8, 12). Schemat ten stosowany w diagnostyce ciąży ectopowej ma 96% czułości i 97% specyficzności (8). Zaznaczyć należy ponownie, że około 5-18% ciąż nie udaje się uwidocznić badaniem ultrasonograficznym – PUL (10, 14, 41). Poszukiwane są inne metody pozwalające na określenie grupy pacjentek z PUL o podwyższonym ryzyku ciąży ectopowej. W tym celu wykorzystuje się m.in. badania laboratoryjne np.: określenie poziomu progesteronu, kinazy kreatyniny, markera CA-125, aktrywiny A, inhibiny A, metaloproteazy 12, fibronektyny (10, 15). Poziom progesteronu jest najpowszechniej badanym dodatkowym parametrem mającym na celu określenie pacjentek w grupie ryzyka ciąży ectopowej. Przyjmuje się, że w prawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej poziom progesteronu osiąga wartości przekraczające 60 ng/ml, dla poronienia zaś wartościami charakterystycznymi są te poniżej 10-20ng/ml (10, 15, 73). Wszystkie wartości pomiędzy powyższymi wskazują na grupę pacjentek z wyższym ryzykiem ciąży ectopowej, nie wyznaczono jednak poziomu odcięcia dającego pewność w rozpoznaniu. Na podstawie dostępnej literatury – poziom progesteronu służy raczej do określenia żywotności ciąży, nie zaś do wskazania jej lokalizacji (74, 75). Pojedynczy pomiar progesteronu na poziomie <6ng/ml wskazuje na niepowodzenie ciąży bez względu na jej lokalizację z czułością 74,6% i specyficznością 98,4% (15)

W przypadku wątpliwości co do rozpoznania, przy wykluczeniu żywej ciąży wewnątrzmacicznej, rozważyć można zastosowanie diagnostycznego wyłyżeczkowania jamy macicy lub operacji diagnostycznej (76). Diagnostyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy w przypadku ciąży o nieznannej lokalizacji wykonuje się przy dużym podejrzeniu niekompletnego poronienia, jedynie w ściśle określonych warunkach – przy pewności, że nie ma żywej ciąży wewnątrzmacicznej. Literatura podaje następujące kryteria pozwalające na podjęcie decyzji o wyłyżeczkowaniu jamy macicy w przypadku PUL, celem uniknięcia zakończenia ciąży wewnątrzmacicznej o potencjalnej żywotności – poziom beta-hCG powyżej 2000 IU/l, nieprawidłową krzywą wzrostu beta-hCG określona jako <50% w ciągu 48 godzin, lub nieprawidłową krzywą spadku poziomu beta-hCG określoną jako <20% w ciągu 48 godzin. Zabieg ten w ciąży o nieznannej lokalizacji wykonywany powinien być tylko, gdy obecność żywej ciąży wewnątrzmacicznej została wykluczona na podstawie powyższych kryteriów (15, 77). Materiał uzyskany z wyłyżeczkowania jamy macicy każdorazowo podlega ocenie histopatologicznej – charakterystycznym jest objaw Arias-Stella – obecność zmian doczesnowych przy braku kosmków trofoblastu w badanym materiale (8). Zabiegi operacyjne zazwyczaj wykonywane są u pacjentek, u których zostało postawione wstępne rozpoznanie ciąży ektopowej jako element terapii (15, 78). Zabiegiem diagnostycznym jest zabieg wykonywany u pacjentek w stanie wstrząsu hipowolemicznego związanego z krwawieniem do jamy otrzewnej, gdy odroczenie zabiegu związane z podejmowaniem działań diagnostycznych wiązałoby się z ryzykiem utraty życia pacjentki. U pacjentek z PUL przeprowadzenie diagnostycznej laparoskopii nie daje gwarancji rozpoznania – jak podaje literatura w podobnych przypadkach 35% laparoskopii diagnostycznych zakończyło się niepowodzeniem diagnostycznym i dopiero w toku dalszej diagnostyki nieinwazyjnej u 4,5% z nich możliwe było postawienie ostatecznego rozpoznania ciąży ektopowej (15). W innej pracy stwierdzono, iż po przeprowadzonej operacji laparoskopii diagnostycznej uzyskano 3-4% wyników fałszywie negatywnych i 5% fałszywie pozytywnych (41).

Postęp metod diagnostycznych sprawił, że obecnie większość ciąż ektopowych – ok 2/3 diagnozowana jest na wczesnym etapie rozwoju, przed wystąpieniem objawów zagrożenia życia. W przeszłości było to możliwe jedynie u 1/4 ciąż ektopowych (15, 79). Ultrasonografia wysokiej rozdzielczości, szybkie i dokładne wyniki badań laboratoryjnych, laparoscopia diagnostyczna umożliwiły rozwój mniej inwazyjnych metod leczenia, mających wysoką skuteczność na wczesnych etapach rozwoju procesu chorobowego. Wypracowano dzięki

temu skuteczne schematy terapeutyczne i zoptymalizowano leczenie opierając się na zaawansowaniu choroby oraz stanie klinicznym pacjentki (10). Jednocześnie metody diagnostyczne będące złotym standardem w diagnostyce ciąży ektopowej mają zastosowanie w podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia i monitorowaniu przebiegu leczenia nieinwazyjnego (16).

1.5 Leczenie ciąży jajowodowej

Diagnostyka umożliwiająca postawienie właściwego rozpoznania na wczesnych etapach rozwoju choroby pozwoliła obecnie na leczenie większości chorych z ciążą jajowodową metodami małoinwazyjnymi – postępowanie zachowawcze, leczenie farmakologiczne, czy też leczenie operacyjne metodami endoskopowymi możliwe są do przeprowadzenia przed wystąpieniem objawów zagrażających życiu (4, 6, 41). Aby terapia była bezpieczna i skuteczna przed wyborem sposobu leczenia konieczna jest wnikliwa analiza dostępnych danych klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych (11). Aby zwiększyć bezpieczeństwo terapii małoinwazyjnej ocenie podlega wiele czynników mogących wyjściowo określać szanse na jej powodzenie, a także poszukiwane są nowe markery diagnostyczne, których użycie w procesie diagnostycznym pozwoliłoby przewidzieć skuteczność danego schematu terapeutycznego (11).

W przeszłości głównym sposobem leczenia było leczenie operacyjne drogą laparotomii (10). Po raz pierwszy operacyjne leczenie pękniętej ciąży jajowodowej przeprowadził w 1884r. Robert Lawson Tait. Od tego czasu uważano laparotomię z wycięciem jajowodu za jedyną skuteczną metodę leczenia ciąży jajowodowej, zaś jej diagnozę przed pęknięciem jajowodu za niemal niemożliwą. W podręczniku ginekologii z 1913r. zapisano, iż „w obecnych czasach leczenie ciąży ektopowej jest wyłącznie leczeniem operacyjnym, a każda pacjentka z rozpoznaną ciążą ektopową powinna być niezwłocznie poddana operacji, gdyż w przypadku leczenia zachowawczego śmiertelność wynosi 86%, a więc tyle ile skuteczność leczenia operacyjnego – 85%” (10). Obecnie w przypadku decyzji o leczeniu operacyjnym preferowany jest dostęp laparoskopowy. Przemawia za tym mniejsza inwazyjność, zmniejszona utrata krwi, ograniczenie powstawania zrostów, czynnik ekonomiczny - skrócona hospitalizacja i rekonwalescencja, korzystny efekt kosmetyczny (4, 6, 11, 80). Dane z piśmiennictwa dowodzą także o mniejszym ryzyku nawrotu ciąży ektopowej po leczeniu laparoskopowym (2, 4, 10, 11, 16, 81). Podczas

operacji podejmowana jest decyzja co do zakresu zabiegu – salpingotomii z nacięciem jajowodu i ewakuacją tkanek ciążowych z jego wnętrza z pozostawieniem narządu, lub salpingectomii – wycięciu jajowodu (6). Postępowanie radykalne stosowane jest: u pacjentek z zaawansowanym procesem chorobowym przy prawidłowym makroskopowo przeciwległym jajowodzie, jeśli rozmiar zmiany przekracza 5cm, jako rozszerzenie leczenia operacyjnego zachowawczego przy trudnym do opanowania krwawieniu z naciętego jajowodu, w przypadku nawrotowej ciąży jajowodowej w jednoimiennym jajowodzie, w przypadku ciąży heterotopowej (brak możliwości zastosowania terapii uzupełniającej metotreksatem w przypadku rozwoju choroby resztkowej), przy deklaracji pacjentki o zakończonych planach macierzyńskich (4, 10, 11). Zabiegi oszczędzające wykonywane są przede wszystkim w przypadku zniszczenia lub braku przeciwległego jajowodu (4,11). Po zabiegu operacyjnym istnieje ryzyko rozwinięcia się tzw. choroby resztkowej – gdy pozostawione tkanki trofoblastu nie ulegają resorpcji, lecz uaktywniają się, dochodzi do rozsiewu ognisk trofoblastycznych w obrębie jamy brzusznej i w konsekwencji, zwykle 6 tygodni po pierwotnej operacji - do krwawienia do jamy otrzewnej wymagającego kolejnej interwencji zabiegowej. Ryzyko choroby resztkowej jest większe w przypadku laparoskopii i wynosi 5-20% dla salpingotomii i 1,9% dla salpingektomii, w porównaniu do operacji otwartej – 0,6% (4, 6, 81, 82, 83, 84). W literaturze rozważa się podanie pojedynczej dawki metotreksatu jako leczenia uzupełniającego w przypadku salpingotomii- jednak stosunkowo niewielka częstość występowania choroby resztkowej przemawia raczej za monitorowaniem spadku poziomów gonadotropiny kosmówkowej po zabiegu i uzupełnieniem leczenia jedynie w grupie pacjentek z utrzymującymi się lub wzrastającymi wartościami (4, 6, 11, 85). Monitorowanie należy rozpocząć w dniu po zabiegu – spodziewany spadek to minimum 50% wartości wyjściowej i kontynuować cotygodniowo do czasu uzyskania wartości wykluczających ciążę (11, 20).

Nawrotowość ciąży jajowodowej wg dostępnej literatury nie zależy od rodzaju przeprowadzonego leczenia zabiegowego – odsetek nawrotów w różnych pracach w przypadku salpingotomii i salpingectomii wyniósł 12% i 8% (86), 5% i 8% (87) i 17% i 16% (2) i nie był statystycznie istotny. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w płodności kobiet po zabiegu z zaoszczędzeniem jajowodu w porównaniu do leczenia radykalnego. W 2-letniej obserwacji częstość ciąż wewnątrzmacicznych wyniosła 64% po salpingectomii i 70% po salpingotomii (2, 4, 86), w kolejnym badaniu w 3-letniej obserwacji odsetek ten wyniósł odpowiednio 56 i 61%, w 7 letniej obserwacji 66 i 89% (87, 88). W badaniu Chen et al. w 3-letniej obserwacji stwierdzono odpowiednio 63,8% i 81,3% ciąż

(6). W ostatniej z prac nie wykazano istotności statystycznej w przypadku nawrotowości ciąży jajowodowej i zmniejszonej płodności w przypadku zastosowania technik wspomaganego rozrodu przy zastosowaniu leczenia radykalnego, choć część autorów przedstawia wyniki wskazujące na różnice w płodności wynikające ze zmniejszenia rezerwy jajnikowej po zabiegu radykalnym (6, 89, 90).

Leczenie farmakologiczne jest alternatywą dla inwazyjnego leczenia zabiegowego przy spełnieniu ściśle określonych warunków. Zastosowanie leczenia farmakologicznego pozwala uniknąć powikłań związanych ze znieczuleniem i zabiegiem operacyjnym, jest korzystne ekonomicznie, daje szybką rekonwalescencję (11). W literaturze najczęściej wymienia się metotreksat jako lek z wyboru w przypadku ciąży jajowodowej (41). Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, antymetabolitem wiążącym się konkurencyjnie z enzymem reduktazą dihydrofolianową, blokując konwersję nieaktywnego dihydrofolianu do formy aktywnej tetrahydrofolianu (4, 11, 91, 92). Poprzez zaburzenie syntezy DNA, RNA i białek zablockowaniu ulegają podziały komórkowe. Lek działa swoiście na proliferujące komórki, jednak nie jest wybiórczy w stosunku do komórek trofoblastu (4). Wydalanie leku odbywa się głównie przez nerki. Czas półtrwania wynosi 3-10 godzin, także około 40% dawki wydalone zostaje w ciągu 6 godzin, a 90% w ciągu 24 godzin od podania. Leczenie metotreksatem wymaga szczegółowej analizy dostępnych danych klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych i obrazowych. Kryterium kwalifikacji do leczenia farmakologicznego jest stabilny stan pacjentki oraz brak ostrych objawów krwawienia do jamy otrzewnej. Względne warunki leczenia farmakologicznego to poziom beta-hCG wynoszący wg różnych autorów od 3000-10000 IU/l, wzrastające lub utrzymujące się wartości beta-hCG (indeks poziomu beta-hCG w dobie 2/0 \geq 0,8), wymiar zmiany w badaniu ultrasonograficznym nieprzekraczający 40mm, brak uwidocznienia zarodka z akcją serca w obrębie pęcherzyka ektopowego (2, 12, 91, 92, 93). Należy jednak nadmienić, iż jeśli chodzi o zakres beta-hCG będący granicą dla podjęcia próby leczenia farmakologicznego badacze stwierdzili znaczny spadek w skuteczności leczenia MTX przy przekroczeniu wartości 5000 UI/ml – dlatego w niniejszej pracy zdecydowano się przyjąć ten poziom beta-hCG za granicę możliwości zastosowania leczenia farmakologicznego. Przekroczenie podanych wartości stanowi względne przeciwwskazania do podania leku. Warunkiem bezwzględnym w decyzji o włączeniu pacjentki do grupy leczonej metotreksatem jest jej zgoda na monitorowanie po leczeniu i pozostawanie pod stałą kontrolą ośrodka prowadzącego leczenie. Brak deklarowanej

współpracy stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do zastosowania farmakoterapii (8). Inne przeciwwskazania wynikają z przeprowadzonego wywiadu oraz badań laboratoryjnych i obrazowych koniecznych do wykonania przed decyzją o leczeniu. Przeciwwskazaniami do podania metotreksatu są dużego stopnia zaburzenia funkcji wątroby (stężenie bilirubiny >5mg%), nerek (klirens kreatyniny <20ml/min), choroby układu krwiotwórczego (hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia, znaczna anemia), ostre i przewlekłe zakażenia, owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, jamy ustnej, wrodzone lub nabyte niedobory odporności, karmienie piersią, żywa ciąża wewnątrzmaciczna (4, 11). W przypadku względnych przeciwwskazań można rozważyć podanie leku u kobiet, u których występuje wyjątkowo wysokie ryzyko okołoperacyjne. Występowanie działań niepożądanych uzależnione jest od dawki leku, w przypadku dawek stosowanych w leczeniu ciąży ektopowej działania niepożądane należą do rzadkości. Wśród możliwych działań niepożądanych wymienić można: występujące najczęściej zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle brzucha, nieco rzadziej - zmiany skórne- zaczerwienie i nadwrażliwość na światło, odbarwienia, trądzik, utrata włosów, mielo-, hepato-, nefrotoksyczność, gorączka, objawy alergiczne (4, 11, emPendium). U około 75% pacjentek po podaniu leku występuje ból brzucha o różnym nasileniu. Decyzja o leczeniu operacyjnym zależna jest od nasilenia dolegliwości, w tym wystąpienia objawów podrażnienia otrzewnej wskazujących na krwawienie do jamy otrzewnej w wyniku pęknięcia jajowodu, do którego dochodzi w około 7% przypadków (11, 66). W wyniku działania leku dochodzi do lizy komórek trofoblastu, co często prowadzi do niewielkiego, samoograniczającego się krwawienia do jamy otrzewnej. Krwawienie to może być spowodowane toczącym się poronieniem przez ujście dystalne jajowodu – tzw. poronieniem trąbkowym lub nawarstwieniem się krwi wokół jaja płodowego prowadzącym do powstania krwiaka jajowodu z rozciągnięciem jego ścian i widocznym powiększeniem zmiany oraz zmianą charakteru przepływów naczyniowych w obrazie ultrasonograficznym (2). Obraz powiększania się zmiany dotyczy 56-68% przypadków, w większości bez towarzyszących objawów klinicznych (4, 41, 91). Nieprawidłowy obraz przydatków utrzymywać może się długo po zakończeniu leczenia – nawet do około 147 dni i nie jest miarą jego skuteczności. Metotreksat nie wpływa na rezerwę jajnikową (4, 41, 91). Skuteczność leczenia ocenia się monitorując spadek poziomu beta-hCG po podaniu leku. W literaturze opisywane są różne schematy podawania metotreksatu, dla każdego z nich istnieją odpowiednie normy oceniające skuteczność zastosowanej terapii. W leczeniu ciąży jajowodowej metotreksat stosuje się systemowo – w postaci iniekcji domięśniowej

lub miejscowo – wstrzyknięcie przezpochwowe, dostęp laparoskopowy, przeszzyjkowy (41). Najczęstszym schematem leczenia jest podanie domięśniowe leku w dawce pojedynczej lub w schemacie wielodawkowym (2). Pojedynczą dawkę preparatu wylicza się indywidualnie na podstawie powierzchni ciała pacjentki, podając 50 mg leku/m² powierzchni ciała. Taki sposób podania niesie ze sobą mniejsze ryzyko powikłań, jednak wiąże się także z mniejszą skutecznością leczenia. Schemat wielodawkowy polega na podaniu 50 mg/kg masy ciała pacjentki metotreksatu w kolejnych dniach terapii – 1, 3, 5, 7 – cztery dawki w pojedynczym cyklu leczenia. Jako uzupełnienie terapii wielodawkowej stosowany jest kwas foliowy w dawce 0,1 mg/kg w – 2, 4, 6, 8 dniu terapii. W przypadku obu schematów możliwe jest powtarzanie cyklu w przypadku stwierdzenia nieskuteczności wstępnego leczenia. Skuteczność leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką oceniana jest na podstawie kolejnych oznaczeń poziomu beta-hCG w surowicy krwi w 4 i 7 dniu leczenia. Za miarę skuteczności leczenia w schemacie dawki pojedynczej przyjmuje się spadek beta-hCG o minimum 15% między dniem 4 a 7 po podaniu leku (2, 11, 12, 91). W literaturze spotyka się także inne schematy monitorowania skuteczności leczenia – spadek poziomu beta-hCG o minimum 20% w dniach 0/7, lub jakiegokolwiek obniżenie poziomu gonadotropiny kosmówkowej w dniach 0/7 – mogą one stanowić wygodną alternatywę dla zwykle stosowanego schematu (92). Dalsze monitorowanie skuteczności leczenia odbywa się w odstępach tygodniowych – w każdym z pomiarów powinno się zanotować stopniowo co najmniej 15% spadek poziomu hormonu. Monitorowanie należy prowadzić do uzyskania poziomów charakterystycznych dla kobiet nieciążarnych, średnio trwa to 35 dni, jednak może trwać nawet powyżej 100 dni, a ryzyko pęknięcia jajowodu i krwawienia do jamy brzusznej istnieje stale do czasu całkowitego spadku poziomu beta-hCG (2, 4, 11, 12). Schemat wielodawkowy – skuteczniejszy (93% vs 88%), lecz wiążący się z większym ryzykiem działań niepożądanych (48% vs 29%) i wyższymi kosztami leczenia także wymaga monitorowania skuteczności na podstawie kolejnych pomiarów poziomu beta-hCG (2, 10, 11, 20, 94). Skuteczność ocenia się po 6 dniach od ostatniego podania leku i miarą skuteczności jest spadek beta-hCG o minimum 15% w stosunku do wyjściowego poziomu, po 14 dniach spadek powinien wynieść co najmniej 40 % (94). Monitorowanie odbywa się także w odstępach tygodniowych w każdym kolejnym pomiarze należy potwierdzić minimum 15% obniżenie poziomu gonadotropiny kosmówkowej (94). W przypadku stwierdzenia nieskuteczności leczenia w którymkolwiek tygodniu monitorowania w przypadku obu schematów istnieje możliwość powtórzenia cyklu leczenia i dalszego monitorowania analogicznie jak po pierwszym cyklu (11, 95).

Przyjmuje się, że około 20% pacjentek wymaga podania kolejnego - drugiego cyklu leczenia, a około 1% więcej niż jednego cyklu uzupełniającego (2, 95). Podczas leczenia należy regularnie monitorować także parametry biochemiczne wydolności nerek, wątroby, układu krwiotwórczego. Przez 3 miesiące po leczeniu pacjentka powinna unikać nasłonecznienia, spożywania alkoholu, leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kwasu foliowego, należy także zapewnić na ten czas skuteczną metodę antykoncepcji, gdyż przeciwwskazane jest zachodzenie w kolejną ciążę (8).

Wśród innych preparatów stosowanych w leczeniu ciąży jajowodowej do tej pory jedynie eksperymentalnie wymienić można chlorek potasu, hipertoniczny roztwór glukozy, prostaglandyny, daktynomycynę, RU-486 (41).

Tab 1. Schematy leczenia farmakologicznego ciąży jajowodowej – podanie domięśniowo metotreksatu

Schemat leczenia	Dawka metotreksatu	Pomiary hCG w dniach	Miara sukcesu terapii	Podanie kolejnej dawki (dni)
Wielodawkowy	1mg/kg + 1mg/kg leukoworyny	0, 1, 3, 5, 7	Spadek poziomu beta-hCG min. 15% w dniach 0-6	Możliwe podanie 2, 3, 4 dawki w przypadku braku spadku o min 15%, max 4 dawki
Jednodawkowy	50mg/m ²	0, 4, 7	Spadek poziomu beta-hCG min. 15% w dniach 4-7	Podanie drugiej dawki w 7 dniu leczenia w przypadku braku satysfakcjonującego spadku poziomu beta-hCG

Predyktorami skuteczności leczenia metotretksatem pozwalającymi na wybór grupy kandydatek do leczenia farmakologicznego są: - poziom beta-hCG (niższe poziomy zwiększają prawdopodobieństwo powodzenia terapii), poziom progesteronu (podobnie – niższy poziom pozwala przewidzieć skuteczność leczenia), brak akcji serca zarodka w przypadku uwidocznienia pola zarodkowego (2, 4, 12). W pracy Helmy et al. badano zależność wielkości i objętości zmiany uwidocznionej w badaniu ultrasonograficznym uzyskując dane wskazujące na różnicę w wielkości i objętości zmian w grupach skutecznie i nieskutecznie leczonych metotretksatem, jednak różnice te okazały się nieistotne statystycznie, co wynikać może z niewielkiej liczebności badanych grup (12). W badaniu tym wykazano także różnice objętości zmian u kobiet pierwotnie zakwalifikowanych do obserwacji w stosunku do tych leczonych farmakologicznie lub zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego (5,9vs6, 6vs12,4ml) (12). Wykazano także zależność pomiędzy początkową wartością beta-hCG a objętością zmiany, co mogłoby wskazywać na wartość

objętości - przewidującą skuteczność leczenia (12). W piśmiennictwie podaje się także obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej jako predyktor skuteczności terapii farmakologicznej (12). Stopień zaawansowania choroby oceniany na podstawie badania ultrasonograficznego, gdzie stwierdzenie akcji serca zarodka, czy samo uwidocznienie pęcherzyka ciążowego z polem zarodkowym lub pęcherzykiem żółtkowym wskazuje na głębszą inwazję trofoblastu, pozwala na przewidywanie nieskuteczności leczenia farmakologicznego. Uwidocznienie zmian mniej zaawansowanych – kulistej struktury mieszanej echogeniczności, czy pęcherzykowatej struktury z grubą hiperechogeniczną otoczką – wskazujących na mniejsze inwazje tkanek trofoblastu może być, wg niektórych autorów, markerem sukcesu leczenia metotreksatem (16). Badano także wykorzystanie techniki Power Doppler do predykcji sukcesu leczenia. Wykorzystano subiektywną ocenę gęstości unaczynienia zmiany – wykazano, iż większa gęstość koreluje z korzystnym przebiegiem terapii. Są to jednak wstępne badania i wymagają kontynuacji celem określenia wartości klinicznej badanych markerów (95).

Tab 2. Warunki włączenia pacjentek z ciążą jajowodową do leczenia farmakologicznego

Przeciwwskazania bezwzględne do leczenia farmakologicznego	Pacjentki będące w grupie ryzyka niepowodzenia terapii farmakologicznej	Dobre kandydatki do leczenia farmakologicznego
niestabilność hemodynamiczna, podejrzenie pęknięcia jajowodu		Stabilność hemodynamiczna
nadwrażliwość na MTX	Poziom beta-hCG przekraczający 5000 mIU/ml	wartości beta-hCG nieprzekraczające 5000 mIU/ml
ciąża heterotopowa	wymiar zmiany przekraczający 35mm	wymiar zmiany nieprzekraczający 35mm
kobiety karmiące piersią		
aktywna choroba płuc	widoczna akcja serca zarodka w obrębie zmiany	brak akcji serca zarodka w obrębie zmiany
ciężka choroba nerek		
przewlekła choroba wątroby	dolegliwości bólowe brzucha	brak informacji o nadwrażliwości na MTX
zaburzenia w obrazie morfotycznym krwi	wątpliwa chęć współpracy po podaniu leku	deklarowana chęć współpracy po podaniu leku
niedobór odporności		
choroba wrzodowa żołądka		
brak woli kontynuacji współpracy po podaniu leku		

Opisywane jest także podanie miejscowe preparatów leczniczych w przypadku ciąży jajowodowej lub ciąż heterotopowych. Miejscowe podanie odbywać się może przy bezpośredniej wizualizacji jajowodu drogą laparoskopową lub bezpośrednio podanie środka do jaja płodowego drogą przezpochwową pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego. Skuteczność leczenia miejscowego jest porównywalna do domięśniowego podania metotreksatu (91, 96). Przy przeciwwskazaniach do leczenia metotretksatem leczenie miejscowe może odbywać się z zastosowaniem chlorku potasu lub hiperosmolarnego roztworu glukozy (8). Kontrolę po leczeniu miejscowym prowadzi się podobnie jak po domięśniowym podaniu metotreksatu zalecając cotygodniowe pomiary

beta-hCG oraz badania ultrasonograficzne.

Nie wykazano różnic w płodności, częstości ciąż wewnątrzmacicznych (71vs67%), nawrotowości ciąż ektopowych, drożności jajowodów porównując wyniki leczenia farmakologicznego z leczeniem salpingotomią (4, 8, 16, 20).

Ciąża jajowodowa może także ulegać samoistnemu wyleczeniu – albo drogą resorpcji, albo przez poronienie trąbkowe. Zatem dla wyselekcjonowanej grupy pacjentek optymalną opcją terapeutyczną może być obserwacja. Kwalifikacja do grupy niewymagającej leczenia odbywa się na podstawie stwierdzenia stabilnego stanu pacjentki, braku objawów klinicznych, pomiaru beta-hCG, którego poziom nie powinien przekraczać 1000 mIU/l i powinien obniżać się w kolejnych pomiarach o co najmniej o 13-15% w ciągu 24-48 godzin, oraz wyniku badania ultrasonograficznego ze zmianą nieprzekraczającą 35-40mm (4, 8, 11, 41, 42, 97, 98). Przy spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych skuteczność obserwacji wynosi 47-82% (8, 11, 42, 46). Predyktorami skuteczności obserwacji są – niższe wyjściowe wartości beta-hCG oraz ich dynamiczny spadek, a także brak widocznej struktury pęcherzykowej w obrębie stwierdzonej badaniem ultrasonograficznym zmiany (98, 99, 100). Kontrola takiego postępowania odbywa się poprzez cotygodniowe oznaczenia poziomu gonadotropiny kosmówkowej oraz kontroli ultrasonograficznej wymiarów zmiany. O samoistnej regresji świadczy spadek poziomu beta-hCG co najmniej o 50% w ciągu 7 dni od decyzji o obserwacji. Kontrolne badania prowadzi się do czasu obniżenia się poziomu beta-hCG do 20 mIU/l. Pęknięcie jajowodu i krwawienie do jamy otrzewnej wymagające leczenia operacyjnego obserwowano także przy niskich wartościach beta-hCG (2, 4, 11, 42). Kontrola przebiegu leczenia ma więc kluczowe znaczenie w prowadzeniu bezpiecznej i skutecznej terapii zachowawczej w przypadku ciąż jajowodowych, dlatego gotowość pacjentki do współpracy, aż do czasu zakończenia terapii powinna być bezwzględny warunkiem przy kwalifikacji do danego sposobu postępowania (11). Dotyczy to zarówno grupy obserwacyjnej jak i grupy poddawanej leczeniu farmakologicznemu (11). Stwierdzenie niesatysfakcjonującego spadku poziomu beta-hCG, wzrostu wymiarów zmiany, lub wystąpienie objawów klinicznych na jakimkolwiek etapie leczenia jest bezwzględny wskazaniem do rewizji postępowania i kwalifikacji do leczenia farmakologicznego lub operacyjnego (11, 42).

Wykazano podobny odsetek ciąż wewnątrzmacicznych w grupie pacjentek poddanych

skutecznej obserwacji jak i w grupie pacjentek poddanych salpingectomii (100). Skuteczność postępowania polegającego na obserwacji oceniana jest w literaturze na 47-82%% w zależności od kryteriów włączenia do grupy i kryteriów oceny skuteczności leczenia (8, 11, 42, 46).

U kobiet planujących ciążę po zakończonym leczeniu zachowawczym część autorów zaleca badanie drożności jajowodów (4). Wskazana jest także wczesna diagnostyka ultrasonograficzna w kolejnych ciążach celem wczesnego ustalenia lokalizacji ciąży i ewentualnie wczesnego rozpoznania ciąży ektopowej (4).

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Wzrastająca liczba ciąż ektopowych stanowi rosnący problem diagnostyczno-terapeutyczny. Leczenie operacyjne jako procedura inwazyjna, wiążąca się z większym ryzykiem dla pacjenta, przedłużająca rekonwalescencję, obciążająca ekonomicznie służbę zdrowia nie powinna być leczeniem z wyboru dla wszystkich kobiet z ciążą ektopową. Leczenie zachowawcze – obserwacja czy leczenie farmakologiczne jako mniej inwazyjny i tańszy sposób postępowania, pozwalający na uniknięcie zabiegu operacyjnego oraz znieczulenia, zyskuje coraz więcej zwolenników jako metoda pierwszego rzutu przy rozpoznaniu ciąży jajowodowej. Przy prawidłowym doborze parametrów włączenia do grupy leczenia zachowawczego skuteczność tej formy leczenia jest wysoka i wynosi wg literatury nawet 47-100% w zależności od kryteriów włączenia do grupy (101, 102, 103, 104, 105, 106). Istnieje możliwość zwiększenia skuteczności leczenia nieoperacyjnego ciąży jajowodowej poprzez określenie predyktorów skuteczności leczenia, które to czynniki badane przy rozpoznaniu lub już po rozpoczęciu leczenia mogłyby pozwolić na przewidzenie jego sukcesu. Wśród znanych predyktorów skuteczności leczenia zachowawczego ciąży jajowodowej są obecnie – wyjściowy poziom beta-hCG, poziom progesteronu, zaawansowanie zmian widocznych w USG (obecność akcji serca zarodka, rozmiar czy też ultrasonograficzny rodzaj zmiany w przydatkach). Pozwalają one na wytyczenie grupy pacjentek kwalifikujących się do leczenia zachowawczego i osiąganie powyższych wartości skuteczności leczenia. Aby zwiększyć odsetek pacjentek odnoszących korzyść z leczenia farmakologicznego czy też obserwacji – a więc uzyskujących sukces terapeutyczny, należy poszukiwać nowych markerów skuteczności lub tak modyfikować znane już markery, aby poprawić kwalifikację i uzyskać grupę pacjentek, w której leczenie zachowawcze będzie maksymalnie skuteczne.

Celem niniejszej pracy było:

1. Ocena skuteczności postępowania wyczekującego i leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką metotreksatu
2. Ocena całkowitej skuteczności leczenia farmakologicznego metotreksatem

3. Określenie potencjalnych markerów skuteczności postępowania zachowawczego 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

3. MATERIAŁ I METODY

Dane wykorzystane w pracy uzyskano z wywiadu lekarskiego, historii chorób prowadzonych w sposób elektroniczny w systemie KS-MEDIS (KAMSOFIT) oraz z analizy danych badania ultrasonograficznego wykonanego aparatem ultrasonograficznym Voluson E8 expert (GE Medical Systems).

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. Rozpoznanie ciąży jajowodowej stawiane było na podstawie badania poziomu beta-hCG połączonego z badaniem ultrasonograficznym potwierdzającego występowanie patologicznej struktury w okolicy przydatków, pod postacią „bagel sign”, „blob sign” lub pęcherzyka ciążowego z widocznym pęcherzykiem żółtkowym i/lub echem zarodka z lub bez akcji serca zarodka. W grupie 138 kobiet przeanalizowano dane kliniczne pod kątem:

1. danych z wywiadu – występowanie czynników ryzyka, wiek ciąży, prezentowanie objawów klinicznych,
2. danych dostępnych po przeprowadzeniu badań laboratoryjnych – poziom beta-hCG, poziom progesteronu, morfologia krwi, badanie czynności wątroby, nerek, układu krzepnięcia, oraz
3. wyników badania ultrasonograficznego – stopień zaawansowania choroby – obraz zmiany w okolicy przydatków, wymiary zmiany, jej objętość, przepływ krwi w obrębie zmiany, z analizą obrazu 3D metodą VOCAL, objętości trzonu macicy, szerokości endometrium oraz obecności wolnego płynu w jamie otrzewnej z półilościowym określeniem jego ilości.

Dokonano kwalifikacji do dalszego postępowania terapeutycznego. 41 ze 138 kobiet zakwalifikowano do leczenia zabiegowego. Leczenie zabiegowe zastosowano u kobiet prezentujących objawy kliniczne – podejrzenie pęknięcia jajowodu, ostre bóle brzucha, niestabilny stan pacjentki. A także pacjentki, u których otrzymano następujące wyniki

badania laboratoryjnych – poziom beta-hCG przekraczający 5000IU/l, przeciwwskazania do leczenia farmakologicznego – zaburzenia wątrobowe, nerkowe, zaburzenia krzepnięcia oraz wyniki badania ultrasonograficznego – zmiana przekraczająca 35mm, obecna znacząca ilość wolnego płynu w jamie otrzewnej – płyn sięgający wysokości dna macicy, obecność płynu w załamku pęcherzowo-macicznym i/lub wokół jajników, obecność pęcherzyka ciążowego z echem zarodka i obecna akcją serca zarodka, ciąża heterotopowa, obciążony wywiad – powtórne występowanie ciąży jajowodowej w tym samym jajowodzie. 62 ze 138 kobiet została zakwalifikowana do leczenia farmakologicznego – podania metotreksatu w iniekcji domięśniowej w dawce 50 mg/m² powierzchni ciała. Powierzchnia ciała obliczona została na podstawie wzoru Haycocka ($S=0,024265 \times L0,3964 \times M0,5378$). Kwalifikacji dokonywano po wykluczeniu przeciwwskazań ogólnych do podania leku, wykluczeniu objawów klinicznych wskazujących na pęknięcie jajowodu i krwawienie do jamy otrzewnej oraz spełnieniu warunków podania. W badaniach laboratoryjnych beta-hCG wyjściowe nie przekraczające 5000 IU/l, w badaniu USG zmiana o średnicy nie przekraczającej 35mm, brak lub nieznaczająca ilość płynu w jamie otrzewnej. 35 ze 138 pacjentek zostało zakwalifikowanych do obserwacji. Kwalifikacji do tej grupy dokonano na podstawie braku objawów klinicznych, poziomu beta-hCG w 0 dobie (dobie rozpoznania) wynoszącego <1000 IU/l, spadających wartości beta-hCG – stosunek beta-hCG w dobie 2 w stosunku do doby 0 wynoszący <0,8, badania ultrasonograficznego stwierdzającego zmiany nieprzekraczające średnicy 35mm oraz brak lub nieznaczającą ilość wolnego płynu w jamie otrzewnej.

Z dalszej analizy wykluczono pacjentki zakwalifikowane wstępnie do leczenia zabiegowego i pacjentki, u których nie udało się uzyskać kompletnych danych po zakończeniu procesu leczenia. Ostateczną grupę badaną stanowiło 97 kobiet poddanych leczeniu zachowawczemu. Grupę badaną podzielono na: grupę I - obserwacji (35 kobiet) oraz grupę II - leczenia farmakologicznego (62 kobiety). 15 kobiet z grupy I została w wyniku nieskuteczności takiego postępowania włączona następnie do grupy II, i ponownie oceniona pod kątem skuteczności leczenia, 3 pacjentki ostatecznie zostały poddane leczeniu zabiegowemu z uwagi na brak skuteczności metod zachowawczych podjętych uprzednio.

Grupę I - 35 kobiet poddanych obserwacji - podzielono na podgrupy – podgrupę A, w której to postępowanie było skuteczne oraz podgrupę B, w której konieczne było

zastosowanie dalszego leczenia. Skuteczność oceniano na podstawie spadku poziomu beta-hCG o co najmniej 13-15% w odstępie 48 godzin, a następnie po tygodniu obserwacji oceniano dalszy przebieg leczenia na podstawie cotygodniowych spadków poziomu beta-hCG o co najmniej 50% w kolejnych pomiarach, aż do jego spadku poniżej 5 IU/l. Dodatkowymi kryteriami skuteczności były – brak znaczących objawów klinicznych, brak wzrostu zmiany i brak progresji ilości płynu w jamie otrzewnowej w badaniu ultrasonograficznym. W przypadku braku skuteczności obserwacji dokonywano ponownej kwalifikacji i włączano pacjentkę do grupy leczonej farmakologicznie lub zabiegowo.

Grupę II - 62 kobiety leczone farmakologicznie podzielono na podgrupy – podgrupę C - pacjentki leczone skutecznie metotrexatem (MTX) i podgrupę D pacjentek nieskutecznie leczonych. Skuteczność leczenia oceniano według ogólnie przyjętych kryteriów – spadku poziomu beta-hCG o minimum 15% w 7 dniu po podaniu leku w stosunku do dnia 4, oraz następnie co najmniej 15% spadku beta-hCG w cotygodniowych oznaczeniach laboratoryjnych i brak znaczących objawów klinicznych (brak objawów ostrego brzucha). Za zakończenie leczenia przyjęto spadek poziomu beta-hCG poniżej poziomu 5IU/l, co stanowi poziom wykluczający ciążę. Mniejsze spadki poziomu beta-hCG lub wystąpienie ostrych objawów otrzewnowych wymagających leczenia operacyjnego przyjęto jako nieskuteczność leczenia. W przypadku braku skuteczności leczenia pojedynczą dawką MTX przy nieznaczących objawach klinicznych i spełnionych warunkach laboratoryjnych oraz ultrasonograficznych, w 7 dobie podawano powtórny dawkę leku i analogicznie monitorowano pacjentkę, jednak w tym przypadku uznawano nieskuteczność leczenia pojedynczą dawką MTX.

W grupie I i II w toku diagnostyki i leczenia zebrano dane:

1. dotyczące wywiadu

– wiek pacjentki, historia położnicza – ciążę i porody w wywiadzie, obecność czynników ryzyka ciąży ektopowej w wywiadzie, czas trwania ciąży obliczony na podstawie daty ostatniej miesiączki,

2. laboratoryjne

– poziom beta-hCG oznaczany w surowicy krwi pacjentki w dniu 0 – w dniu rozpoznania (beta 0 - w dniu rozpoznania), po 48 godzinach od rozpoznania (beta 2), wyliczono współczynnik beta 2/0, w przypadku kobiet leczonych farmakologicznie poziom beta-hCG w 2, 4 i 7 dobie po podaniu MTX, wyliczono współczynniki beta MTX 2/0, beta MTX 4/0, beta MTX 7/4, określono dla obu grup ilość dni leczenia – czas od rozpoznania i/lub podania leku do momentu spadku poziomu beta-hCG do poziomu 5 IU/l i zakończenia obserwacji.

- poziom hemoglobiny w morfologii krwi żyłnej w dniu rozpoznania

- poziom progesteronu w surowicy krwi pacjentki oznaczany w dniu rozpoznania

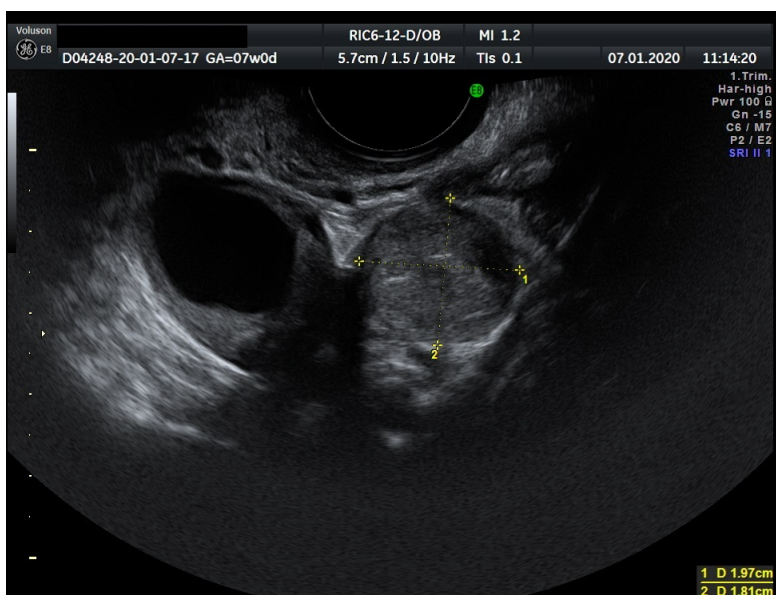
3. ultrasonograficzne –

- badanie ultrasonograficzne przeprowadzono aparatem Voluson E8 Expert (GE Medical Systems) z wolumetryczną głowicą endowaginalną (model RIC 6-12-D). U wszystkich pacjentek stosowano badanie USG 2D, 3D oraz metodę dopplerowską.

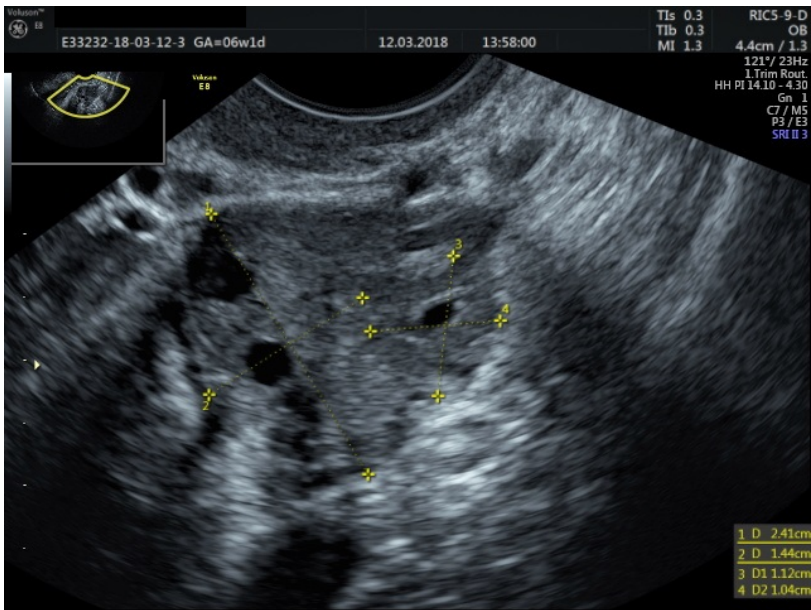
- określono rodzaj zmiany obserwowanej w USG – 1. masa tkankowa, 2. pęcherzyk otoczony grubym pierścieniem tkankowym, 3. pęcherzyk ciąży z echem pęcherzyka żółtkowego i/lub echem zarodka, objętość zmiany [Ryc. 17, 18, 19].

- określono szerokość echa endometrium, objętość macicy, wymiar przednio-tylny macicy

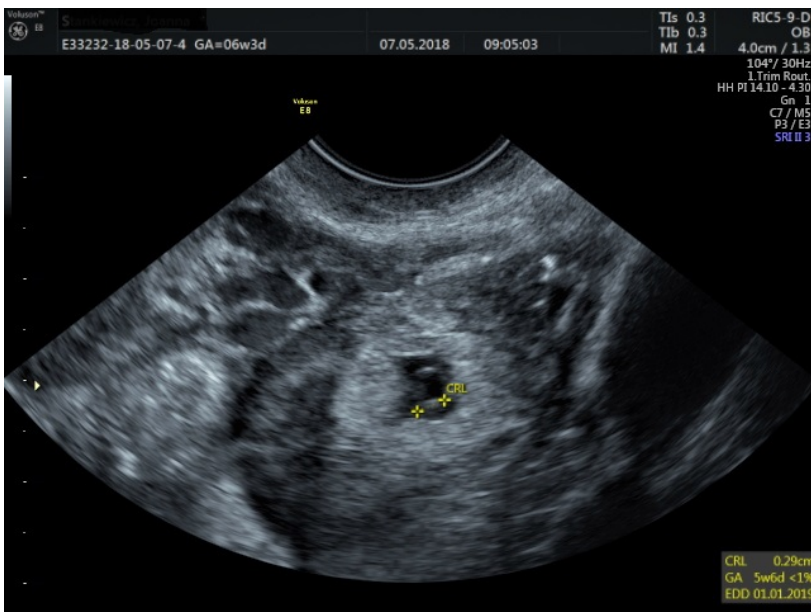
- obecność płynu w jamie otrzewnowej



Ryc. 17 Ciąża jajowodowa – obraz ultrasonograficzny - zmiana typu 1



Ryc. 18 Ciąża jajowodowa – obraz ultrasonograficzny - zmiana typu 2



Ryc. 19 Ciąża jajowodowa – obraz ultrasonograficzny - zmiana typu 3

Ocenę objętości oraz unaczynienia zmiany w przydatkach rozpoczynano od prezentacji 2D i oceny przekroju zmiany, dającego możliwie najdłuższy wymiar elipsoidalnej bądź kulistej zmiany.

Następny etap stanowiło włączenie funkcji Power Doppler i takie ustawienie bramki dopplerowskiej, aby możliwe było uwidocznienie przepływu krwi w obrębie całej

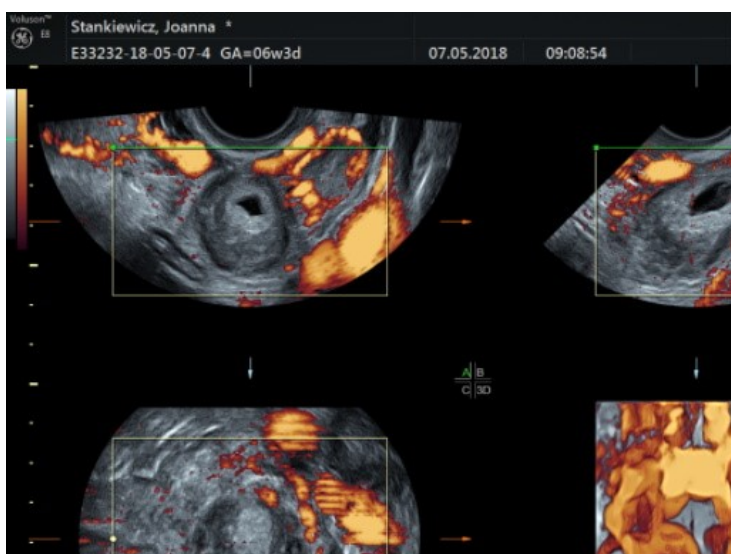
patologicznej struktury odpowiadającej ciąży jajowodowej.

Poniżej przedstawiono poszczególne ustawienia funkcji Power Doppler:

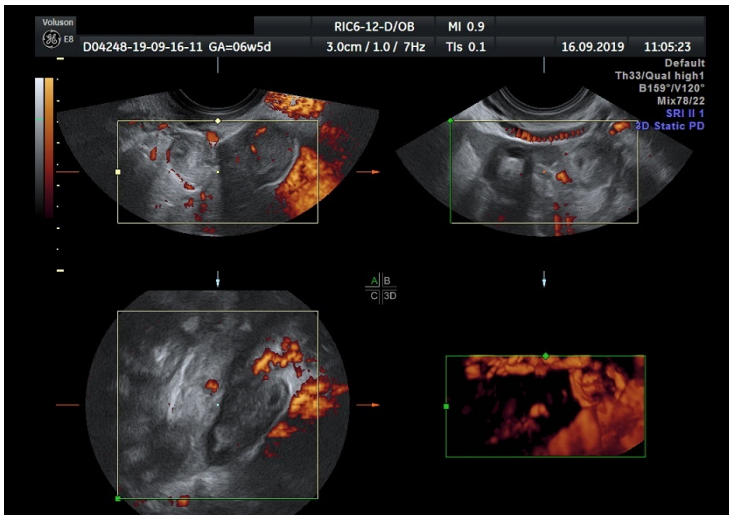
- Pulse Repetition Frequency – PFR (częstość powtarzania impulsów): 0,9kHz
- Wall Motion Filter, WMF: low1 (filtr ruchu ścian: niski 1)
- Quality: norm (jakość: normalna)
- Frequency, FRQ: low (częstotliwość: niska)
- Smooth (wygładzenie): 4/5
- Artefact: On (tłumienie artefaktów: włączone)

Ustawienia wzmocnienia (ang. gain) korygowano indywidualnie w zależności od warunków technicznych i uzyskiwanego obrazu. W celu uzyskania optymalnego obrazu waskularyzacji zmiany odpowiadającej ciąży jajowodowej, najpierw wzmocnienie ustawiano na maksymalną wartość, po czym zmniejszono ją, aż do zaniku artefaktów.

Po uzyskaniu takiego obrazu sieci naczyniowej zmiany włączano prezentację 3D static Power Doppler. Bramkę dopplerowską ustawiano tak, aby obejmowała pełny przekrój przez zmianę – determinując tak zwany obszar/region zainteresowania (ang. Region Of Interest, ROI). Kąt skanowania obejmował 45-100 stopni w zależności od wielkości zmiany oraz jej ułożenia. W każdym przypadku wybierano obrazowanie z redukcją szumów (ang. Speckle Reduction Imaging, SRI II 3) oraz maksymalną jakość skanowania (ang. Quality: high). Skanowania dokonywano w warunkach statycznych przy braku ruchów pacjentki, ruchów oddechowych oraz ruchów głowicą [Ryc. 20 i 21].



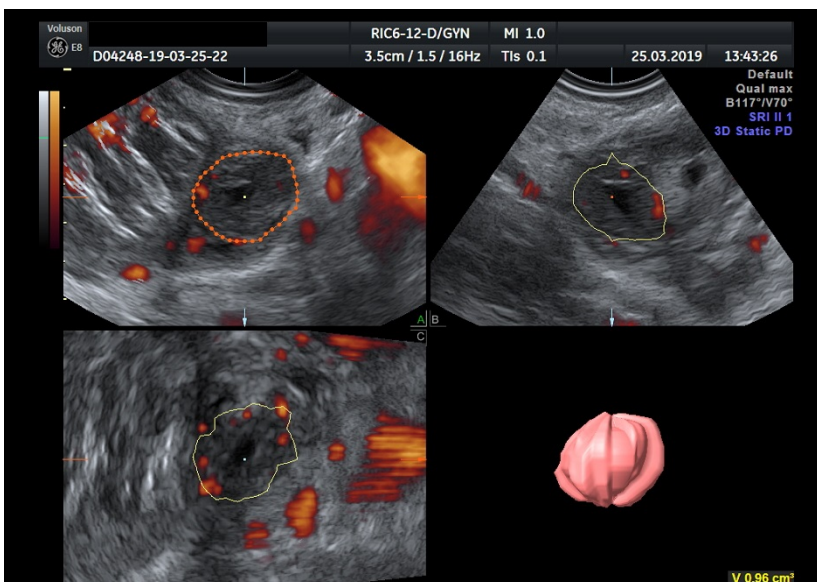
Ryc. 20 Obraz trójwymiarowy ciąży jajowodowej - prezentacja 3D static Power Doppler



Ryc. 21 Obraz trójwymiarowy ciąży jajowodowej - prezentacja 3D static Power Doppler

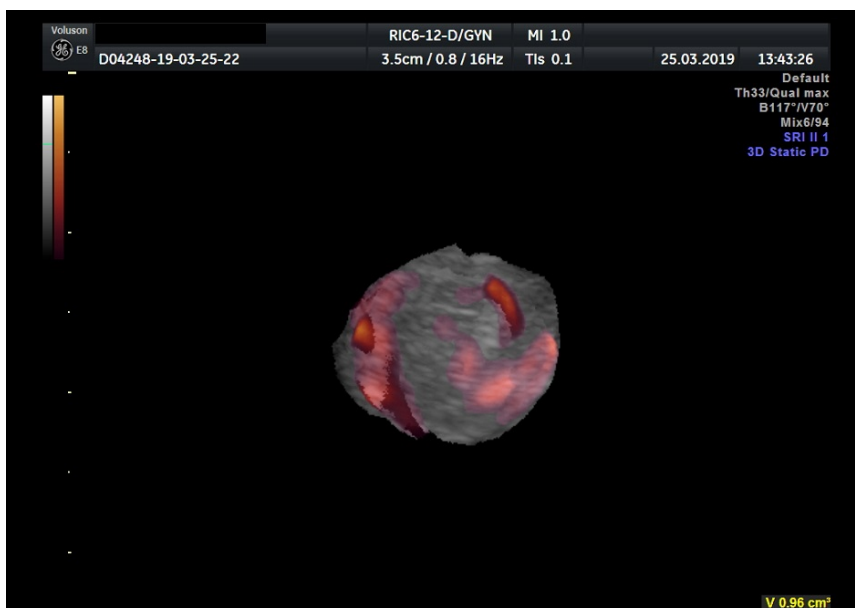
Następnie w celu analizy objętości zmiany patologicznej włączano program VOCAL II (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) - w wielowarstwowym obrazowaniu zeskanowanej objętości (podobnej do techniki tomografii komputerowej), jako właściwą wybierano płaszczyznę A [Ryc. 22].

W każdym badaniu przy ocenie objętości zmiany wybierano następujące parametry programu VOCAL: obrys ręczny (ang. manual trace) oraz kąt rotacji 15 stopni.

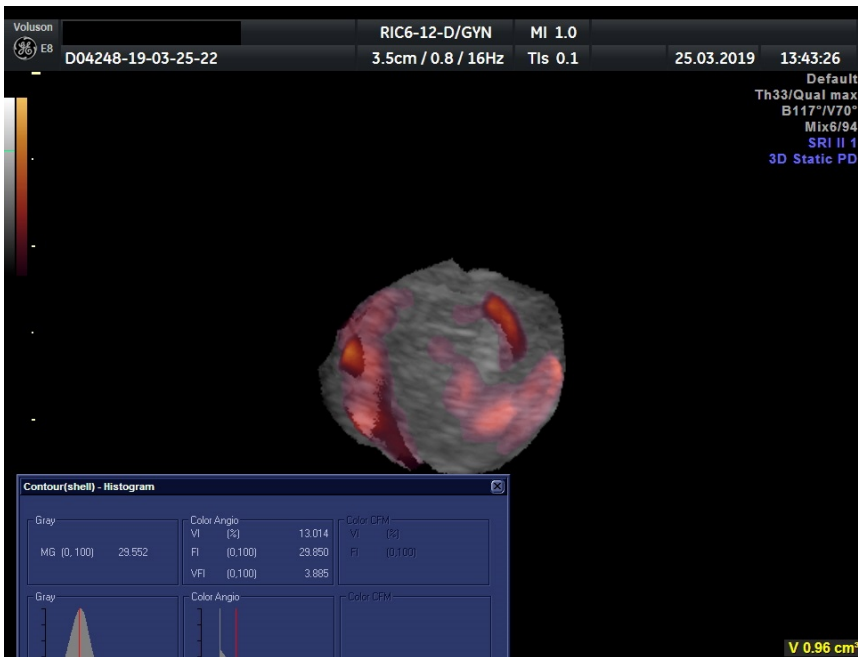


Ryc. 22 Obraz trójwymiarowy ciąży jajowodowej - analiza objętości zmiany patologicznej w programie VOCAL II (ang. Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)

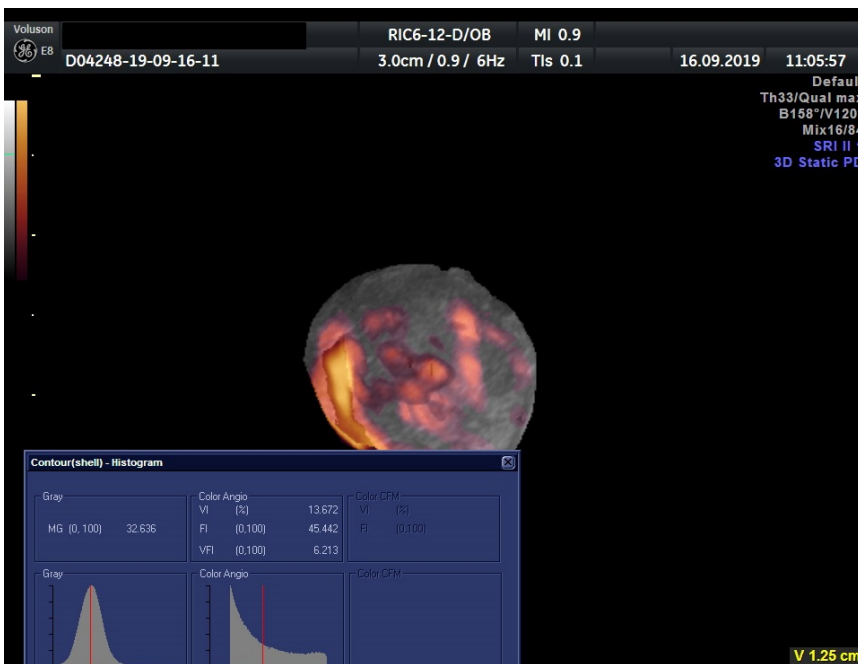
Obrysowywanie granic zmiany odpowiadającej ciąży jajowodowej wykonywano na ekranie dotykowym aparatu ultrasonograficznego Voluson E8 Expert. Po zaakceptowaniu bryły uzyskanej z poszczególnych przekrojów, otrzymywano automatyczne obliczenie jej objętości. W celu optymalnej wizualizacji unaczynienia w obrębie ciąży jajowodowej używano funkcji „glass body” [Ryc. 23]. Polega ona na nałożeniu na siebie dwóch obrazów: trójwymiarowego obrazu unaczynienia ciąży ektopowej oraz trójwymiarowego obrazu bryły ciąży ektopowej. Po regulacji transparentności tego drugiego uzyskujemy obraz sieci naczyniowej zmiany zadanej (ROI). W celu otrzymania kolejnych danych włączano 3D Power Doppler Volume Histogram. Program ten automatycznie wylicza współczynnik waskularyzacji (ang. Vascularisation Index, VI), współczynnik przepływu (ang. Flow Index, FI) oraz współczynnik przepływu naczyniowego (ang. Vascular Flow Index, VFI) i indeks szarości (ang. gray mean - MG) [Ryc. 24, 25, 26].



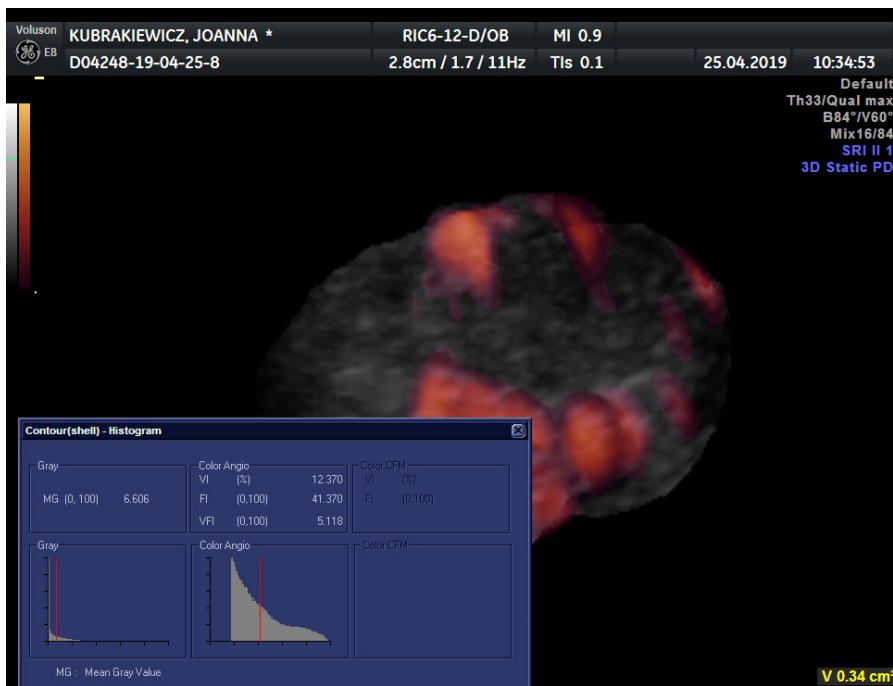
Ryc. 23 Obraz trójwymiarowy ciąży jajowodowej - analiza zmiany patologicznej w programie VOCAL II (ang. Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) z zastosowaniem funkcji „glass body”



Ryc. 24 Obraz trójwymiarowy ciąży jajowodowej - analiza indeksu VI, FI, VFI i MG zmiany patologicznej w programie VOCAL II (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)



Ryc. 25 Obraz trójwymiarowy ciąży jajowodowej - analiza indeksu VI, FI, VFI i MG zmiany patologicznej w programie VOCAL II (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)



Ryc. 26 Obraz trójwymiarowy ciąży jajowodowej - analiza indeksu VI, FI, VFI i MG zmiany patologicznej w programie VOCAL II (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)

Uzyskane dane zebrano w arkuszu kalkulacyjnym Excel i poddano analizie statystycznej, wyniki przedstawiono w postaci tabel i wykresów. Analizę danych grup badanych przeprowadzono przy pomocy metod statystyki opisowej. Zmienne mierzalne zostały opisane średnią arytmetyczną, wartością minimalną, maksymalną i odchyleniem standardowym, medianą a także percentylem 5 i 95. Spośród testów nieparametrycznych użyto testu U Manna-Whitneya i Testu Kołmogorowa-Smirnowa.

Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p < 0,05$. Istotność różnic pomiędzy grupami oceniano na podstawie testu T Studenta lub przy większej liczbie grup, analizy wariancji (ANOVA). Istotność statystyczną różnic między grupami opisanymi cechami nominalnymi wykazano przy użyciu testu Chi-kwadrat Pearsona.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA 13.0 PL (data analysis software system). W graficznej prezentacji wyników zastosowano narzędzie MS Excel oraz Statistica 13.0 PL.

4. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

4.1 Charakterystyka ogólna grupy badanej

Do badania włączono 97 kobiet z ciążą jajowodową zakwalifikowanych do postępowania zachowawczego – obserwacji lub leczenia farmakologicznego. Średni wiek kobiet z grupy badanej wyniósł 33 lata. 49 kobiet było w pierwszej ciąży (50,51%), 48 to wieloródki (49,48%), średnia ilość ciąż w wywiadzie wyniosła 2 ciążę. Średni wiek ciąży jajowodowej przedstawiony w dniach od ostatniej miesiączki wyniósł 44 dni. W wywiadzie czynniki ryzyka ciąży ectopowej występowały u 58 kobiet (59,79%), u 39 kobiet (40,21%) nie potwierdzono występowania czynników ryzyka. Wśród czynników ryzyka najczęściej obserwowano poronienie w wywiadzie – 18,37%, rzadziej przebytą ciążę ectopową 13,26%, 23,47% kobiet w wywiadzie podało przebycie cięcia cesarskiego. 25 kobiet (25,77%) pacjentek nie prezentowało żadnych objawów klinicznych, pozostałe 72 (74,23%) podawało nieznaczne objawy kliniczne. Najczęstszym objawem były współwystępujące bóle podbrzusza i plamienie z dróg płciowych, pozostałe objawy to izolowane bóle podbrzusza, izolowane plamienie z pochwy, krwawienie z dróg płciowych.

Pierwszą grupę badanych – grupę I - stanowiło 35 pacjentek poddanych obserwacji, bez dodatkowego leczenia na wstępie drogi terapeutycznej. Kolejną grupę - II stanowiły 62 pacjentki zakwalifikowane do leczenia farmakologicznego. Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych grup badanych.

4. 2 Wyniki w grupie kobiet zakwalifikowanych do obserwacji (GRUPA I)

4.2.1 Skuteczność obserwacji

Grupę poddaną obserwacji stanowiło 35 kobiet. Postępowanie wyczekujące było skuteczne u 19 kobiet (54,28%) – podgrupa A. U 16 pacjentek (45,72%) – podgrupa B - postępowanie wyczekujące uznano za nieskuteczne i wymagające leczenia farmakologicznego lub operacyjnego. Średni czas od rozpoczęcia obserwacji do spadku poziomu beta-hCG < 5 mIU/mL wyniósł w grupie postępowania wyczekującego 31 dni (od

12 do 67 dni).

4.2.2 Charakterystyka ogólna grupy postępowania wyczekującego z uwzględnieniem skuteczności tego postępowania

Średni wiek kobiet w grupie poddanej obserwacji wyniósł 32 lata. Średnia liczba dni ciąży to 43,13 (mediana 42 dni). 22 pacjentki były w 1 ciąży (62,86%), pozostałe 13 pacjentek to wieloródki (37,14%), przy czym średnia liczba ciąż u pacjentek (i mediana) wyniosła 2,03, (minimalnie 1, maksymalnie 5), a średnia porodów 1,51. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tab. 3. Charakterystyka ogólna grupy zakwalifikowanej do obserwacji

	N	Śr±SD(Me) [Min-Max] {Pe5%;Pe95%}
dni ciąży	35	43,13±9,39(42,0)[23,0-67,0]{31,0;63,0}
TC wg OM	35	5,88±1,34(5,0)[4,0-9,0]{4,0;8,0}
C	35	2,03±1,10(2,0)[1,0-5,0]{1,0;4,0}
P	35	1,51±0,78(1,0)[1,0-4,0]{1,0;3,0}

TC wg OM - tydzień ciąży według ostatniej miesiączki, C – liczba ciąż w wywiadzie, P – liczba porodów w wywiadzie

Porównano charakterystykę ogólną kobiet poddanych obserwacji po rozpoznaniu ciąży jajowodowej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między długością trwania ciąży, liczbą ciąż czy porodów w wywiadzie u pacjentek, u których postępowanie było skuteczne i nieskuteczne. Szczegółowe dane dotyczące metryczki badanych przedstawia tabela 4. Można zauważyć, że w grupie pacjentek leczonych skutecznie średnia długość ciąży (liczba dni) jest nieco niższa niż u pacjentek leczonych nieskutecznie, jednak nie jest to różnica istotna statystycznie.

Tab. 4 Historia położnicza kobiet objętych obserwacją – długość trwania ciąży, liczba ciąż i porodów w wywiadzie

	Podgrupa A	Podgrupa B	Podgrupa A	Podgrupa B	Test Kolmogorowa- Smirnowa p
			Śr±SD	Śr±SD	
dni ciąży	19	16	42,39±7,56	44,0±11,95	p > .10
TC wg OM	19	16	5,68±1,16	6,13±1,55	p > .10
C	19	16	1,84±1,01	2,25±1,18	p > .10
P	19	16	1,32±0,58	1,75±0,93	p > .10

TC wg OM - tydzień ciąży według ostatniej miesiączki, C – liczba ciąż w wywiadzie, P – liczba porodów w wywiadzie

Analizie poddano występowanie czynników ryzyka w wywiadzie w grupie poddanej obserwacji. Stwierdzono, iż u 13 pacjentek (37,14%) nie stwierdzono w wywiadzie występowania czynników ryzyka ciąży ektopowej, zaś u 22 kobiet (62,86%) potwierdzono występowanie czynników ryzyka w wywiadzie. Brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania czynników ryzyka między pacjentkami, u których obserwacja była skuteczna i nieskuteczna co przedstawiono w tabeli 5. Wśród badanych czynników ryzyka najczęściej stwierdzono – u 3 kobiet w wywiadzie niepłodność (8,57%), 10 kobiet podało w wywiadzie przebycie co najmniej jednego poronienia (28,57%), 4 pacjentki podało przebycie co najmniej jednej ciąży ektopowej (11,43%), 9 pacjentek podało przebycie cięcia cesarskiego (25,71%).

Tab. 5 Występowanie czynników ryzyka w grupie pacjentek poddanych obserwacji w zależności od skuteczności leczenia

	Podgrupa A	Podgrupa B	Wiersz Razem
Brak czynników ryzyka	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13 (37,14%)
Obecne czynniki ryzyka	11 (50%)	11 (50%)	22 (62,86%)
Ogółem	19	16	35
Chi ² Pearsona Ns (p=0,50790)			

5 kobiet (14,29 %) z grupy I nie podało występowania jakichkolwiek objawów klinicznych, u pozostałych 30 pacjentek (85,72%) obserwowano niewielkie objawy, dane dotyczące występowania objawów klinicznych w grupie poddanej obserwacji przedstawiono w tabeli 6 i 7. Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu objawów klinicznych oraz ich charakterze pomiędzy podgrupami ze skutecznym i nieskutecznym postępowaniem wyczekującym.

Tab. 6 Występowanie objawów klinicznych w badanej grupie poddanej obserwacji z uwzględnieniem skuteczności leczenia

	Podgrupa A	Podgrupa B	Wiersz Razem
Występowanie objawów	17 (89,47%/56,67%)	13 (81,25%/43,33%)	30 (85,71%)
Brak objawów	2 (10,53%/40,00%)	3 (18,75%/60,00%)	5 (14,29%)
Ogół	19 (54,29%)	16 (45,71%)	35 (100%)
Chi ² Pearsona Ns (p=0,48855)			

Tab. 7 Szczegółowe przedstawienie występowania objawów klinicznych w grupie poddanej obserwacji z uwzględnieniem skuteczności leczenia

Objawy	Podgrupa A	Podgrupa B	Wiersz
Bóle podbrzusza i płamienie z dróg płciowych	6 (60,00%)	4 (40,00%)	10 (28,57%)
Krwawienie z dróg płciowych	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (20,00%)
Bóle podbrzusza	4 (50,00%)	4 (50,00%)	8 (22,85%)
Płamienie z dróg płciowych	3 (60,00%)	2 (40,00%)	5 (14,29%)
Brak objawów klinicznych	2 (40,00%)	3 (60,00%)	5 (14,29%)
Ogół	19 (54,29%)	16 (45,71%)	35 (100%)
Chi ² Pearsona Ns (p=0,95246)			

4.2.3 Analiza wartości i dynamiki zmian poziomu beta-hCG w grupie I z uwzględnieniem skuteczności postępowania wyczekującego

W grupie kobiet poddanych obserwacji przy przyjęciu oznaczono poziom beta-hCG i wyniósł on średnio 654,79 IU/ml z medianą na poziomie 300,0 IU/ml. Następnie poziom beta-hCG oznaczono ponownie po 48 godzinach i średni poziom wyniósł wówczas 456,69 IU/ml (mediana 196,0 IU/ml). Obliczono stosunek beta-hCG 2/0 (stosunek poziomu beta-hCG otrzymanego w 2 dniu po rozpoznaniu do poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania) otrzymując wynik średni 0,72 (mediana 0,68). Wyniki dla całej grupy obserwacji przedstawiono w tabeli 8.

Tab. 8 Wyniki oznaczenia poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania, po 48 godzinach oraz stosunek obu poziomów – beta-hCG w dniu 2/0 w grupie I

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
Beta-hCG przy przyjęciu (0)	35	654,79±806,04(300,0)[33,0-3476,0]{39,0;2675,0}
Beta-hCG w 2 dobie po rozpoznaniu (2)	35	456,69±614,48(196,0)[15,0-2515,0]{24,0;2313,0}
Stosunek Beta-hCG w dobach 2/0	35	0,72±0,38(0,68)[0,12-1,74]{0,27;1,58}

Wśród pacjentek, u których postępowanie wyczekujące okazało się skuteczne – średni poziom beta-hCG w 0 dobie wyniósł 628,79 IU/ml, po 48 godzinach 287,0 zaś stosunek beta-hCG 2/0 0,47. W podgrupie z nieskutecznością tego postępowania wyniki przedstawiały się następująco – w dniu rozpoznania średni poziom beta-hCG wynosił 685,44 IU/ml, po 48 godzinach 658,19 IU/ml, stosunek beta-hCG 2/0 1,01. Widać istotne statystycznie różnice między stosunkiem beta-hCG w 0 i 2 dniu obserwacji wśród podgrup skutecznej i nieskutecznej obserwacji. Można zauważyć, że pacjentki niewymagające dalszego leczenia mają niższy poziom beta-hCG w 2 dobie po rozpoznaniu oraz niższy stosunek beta-hCG 2/0 w porównaniu do pacjentek wymagających dalszego leczenia. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic między tymi pacjentkami w poziomie beta-hCG w dniu rozpoznania i po 48 godzinach od rozpoznania, a jedynie dla stosunku mediana beta-hCG 2/0. Wyniki przedstawiono w tabeli 9.

Tab. 9 Porównanie wyników poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania, 48 godzin później oraz stosunku poziomów beta-hCG 2/0 w zależności od skuteczności postępowania wyczekującego

	N - A	N - B	Podgrupa A	Podgrupa B	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
Beta-hCG przy przyjęciu (0)	19	16	628,79±804,16	685,44±833,53	Ns (p=1,000000)
Beta-hCG po 48 godzinach (2)	19	16	287,0±399,35	658,19±764,67	Ns (p=0,052730)
Beta-hCG 2/0	19	16	0,47±0,20	1,01±0,32	<u>p=0,000010</u>

4.2.4 Analiza pozostałych parametrów laboratoryjnych – poziom progesteronu, poziom hemoglobiny w dniu rozpoznania w grupie I

Przeanalizowano poziom progesteronu w surowicy krwi oraz poziom hemoglobiny w grupie zakwalifikowanej do obserwacji. Średni poziom progesteronu dla całej grupy wyniósł 13,08 nmol/L. Średni poziom hemoglobiny w tej grupie w momencie rozpoznania wyniósł 12,89 g/dl (Tabela 10).

Tab. 10 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny w dniu rozpoznania w grupie poddanej obserwacji

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
progesteron nmol/L	35	12,86±13,60(10,53)[1,3-66,1]{2,13;55,45}
Hb 0	35	12,89±0,89(12,7)[11,4-14,60]{11,4;14,5}

Analizując powyższe parametry z uwzględnieniem skuteczności postępowania stwierdzono, że pacjentki, u których postawa wyczekująca była skuteczna mają statystycznie istotnie niższe wartości progesteronu w teście nieparametrycznym U Manna-Whitneya. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w wartości hemoglobiny w dniu

rozpoznania w żadnym z wykonanych testów co przedstawia tabela 11.

Tab. 11 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny (Hb) w dniu rozpoznania w grupie obserwacji z uwzględnieniem skuteczności postępowania wyczekującego

	N-A	N-B	Podgrupa A	Podgrupa B	Test U Manna-Whitneya P
			Śr±SD	Śr±SD	
progesteron ng/mL	19	16	10,53±14,74	15,62±11,97	<u>P=0,009800</u>
Hb w dniu przyjścia	19	16	12,66±0,72	13,17±1,02	Ns (p=0,088133)

4.2.5 Analiza parametrów ultrasonograficznych z uwzględnieniem skuteczności postępowania wyczekującego w grupie I

4.2.5.1 Obraz wstępny i objętość zmiany w przydatkach

We wstępnym obrazie ultrasonograficznym wśród pacjentek poddanych obserwacji przeważał obraz zmiany typu 1 – tzw. „bagel sign” czyli niejednorodnej masy tkankowej w okolicy przydatków – obraz taki stwierdzono u 23 z 35 kobiet (65,71%). Jedynie w 1 przypadku uwidoczniło się pęcherzyk ciążyowy z echem zarodka bez widocznej akcji serca – zmiana typu 3 (2,86%). U 11 kobiet potwierdzono w przydatkach, w okolicy jajnika, obecność zmiany typu 2 – tzw. „blob sign” czyli pęcherzyka otoczonego pierścieniem hiperechogennych tkanek (31,43%).

Przeanalizowano dane z uwzględnieniem efektu leczenia, wyniki przedstawiono w tabeli 12. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w obrazie ultrasonograficznym ciąży jajowodowej pomiędzy grupami ze skutecznym i nieskutecznym postępowaniem wyczekującym.

Tab. 12 Obraz ultrasonograficzny z podziałem na typy zmian w ciąży jajowodowej w grupie kobiet poddanych obserwacji z uwzględnieniem postępowania

USG	Podgrupa A	Podgrupa B	Wiersz Razem
Zmiana t.1	13 (56,52%)	10 (43,48%)	23 (65,71%)
Zmiana t.2	6 (54,55%)	5 (45,45%)	11 (31,43%)
Zmiana t.3	0 (0,00%)	1 (100,00%)	1 (2,86%)
Ogółem	19 (54,29%)	16 (45,71%)	35
Chi ² Pearsona Ns (p=0,53952)			

Zmiana t.1 - „blob sign, Zmiana t.2 - „bagel sign”, Zmiana t.3 – obraz pęcherzyka ciążowego z widocznym pęcherzykiem żółtkowym i/lub polem zarodkowym

Oceniono także różnice w objętości zmian obserwowanych w badaniu ultrasonograficznym obliczonej na podstawie modelu 3D. Średnia objętość zmiany w grupie kobiet poddanych obserwacji wyniosła 4,01±3,76 ml, średni wymiar zmiany 20,23±6,99 mm.

Uwzględniając rezultat postępowania wyczekującego otrzymano wyniki przedstawione w tabeli 13. Nie stwierdzono istotności statystycznej w zakresie objętości zmiany w badaniu ultrasonograficznym u pacjentek z postępowaniem skutecznym i nieskutecznym.

Tab. 13 Objętość zmiany odpowiadającej ciąży jajowodowej w zależności od rezultatu postępowania wyczekującego

	N - A	N - B	Podgrupa A	Podgrupa B	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
Wymiar zmiany (mm)	19	16	20,63±6,56	19,75±7,66	p > .10
objętość zmiany (ml)	19	16	3,60±3,13	4,50±4,45	Ns (p=0,803864)

4.2.5.2 Analiza przepływów naczyniowych metodą VOCAL w obrębie zmiany w przydatkach

W badaniu 3D z użyciem bramki Power Doppler i programu VOCAL uzyskano modele trójwymiarowe zmiany z graficznym i liczbowym przedstawieniem rysunku naczyniowego. Otrzymano indeksy oceniające przepływ naczyniowy – VI, FI i VFI oraz indeks szarości – MG, które przeanalizowano w całej grupie oraz z uwzględnieniem skuteczności leczenia. Średni indeks waskularyzacji w grupie I wyniósł 4,78, indeks przepływu 34,65, VFI 1,97, zaś indeks szarości 30,74 – dane przedstawiono w tabeli 14.

Tab. 14 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – indeks waskularyzacji (VI), indeks przepływu (FI), indeks przepływu naczyniowego (VFI) zmiany stwierdzanej w przydatkach wykonane metodą VOCAL w grupie postępowania wyczekującego

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
VI	35	4,78±6,71(3,67)[0,02-30,0]{0,04;25,2}
FI	35	34,65±8,08(33,4)[23,06-59,9]{25,49;58,50}
VFI	35	1,97±3,12(1,38)[0,01-22,43]{0,01;14,99}
MG	35	30,74±8,27(30,53)[6,60-46,0]{9,74;44,46}

Stwierdzono różnice w wartościach indeksów unaczynienia oraz w indeksie szarości pomiędzy pacjentkami ze skutecznym i nieskutecznym postępowaniem wyczekującym – 3,67vs6,10 dla VI, 32,36vs37,38 dla FI, 1,38vs2,67 dla VFI, 30,53vs31 dla MG. Różnice te okazały się jednak nieistotne statystycznie – tabela 15.

Tab. 15 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – indeks waskularyzacji (VI), indeks przepływu (FI), indeks przepływu naczyniowego (VFI) zmiany stwierdzanej w przydatkach wykonane metodą VOCAL z uwzględnieniem skuteczności postępowania zachowawczego

	N-A	N-B	Podgrupa A	Podgrupa B	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
VI	19	16	3,67±4,24	6,10±8,77	Ns (p=0,4765056)
FI	19	16	32,36±6,44	37,38±9,14	Ns (p=0,169380)
VFI	19	16	1,38±1,64	2,67±4,23	Ns (p=0,389268)
MG	19	16	30,53±7,58	31,0±9,27	Ns (p=0,540144)

4.2.5.3 Analiza obrazu macicy w grupie I – objętość macicy, szerokość echa endometrium z uwzględnieniem skuteczności postępowania wyczekującego

W grupie kobiet poddanych postępowaniu wyczekującemu oceniono charakterystykę obrazu ultrasonograficznego macicy. Uzyskano dane dotyczące objętości trzonu macicy obliczone na podstawie: długości trzonu macicy, szerokości i wymiaru przednio-tylnego macicy, oraz szerokości endometrium mierzonej w wymiarze przednio-tylnym w najszerszym miejscu w obrębie trzonu macicy. Średnia objętość macicy w grupie I wyniosła 50,66 cm³, średnia szerokości endometrium wyniosła 8,91mm – tabela 16. W tabeli 17 przedstawiono wyniki uwzględniając skuteczność postępowania wyczekującego. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między objętością macicy i szerokością endometrium w badanych podgrupach.

Tab. 16 Charakterystyka obrazu trzonu macicy w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na podgrupy u pacjentek w grupie postępowania wyczekującego

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
Objętość macicy	35	50,66±12,75(48,0)[21,5-87,0]{30,4;79,5}
Echo endometrium	35	8,91±3,70(8)[3,4-19,0]{3,9;15,4}

Tab. 17 Charakterystyka obrazu trzonu macicy w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na podgrupy u pacjentek w grupie postępowania wyczekującego

	N-A	N-B	Podgrupa A	Podgrupa B	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
Objętość macicy	19	16	50,36±13,85	51,01±11,74	Ns (p=0,973584)
Szerokość endometrium	19	16	8,89±4,33	8,94±3,62	Ns (p=0,816699)

4.2.5.4 Analiza obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej w grupie I

Oceniono obecność płynu w jamie otrzewnowej w badaniu ultrasonograficznym – uwzględniono jego ilość ocenioną jako znamienna przy wysokości kieszonki przekraczającej wysokość cieśni macicy w zatoce Douglasa, lub występujący w okolicy jajników, lub w zachyłku pęcherzowo-macicznym. U 19 z 35 kobiet (54,29%) nie obserwowano wolnego płynu w jamie otrzewnowej, co stanowiło większość pacjentek poddanych postępowaniu wyczekującemu. U pozostałych 16 (45,71%) stwierdzono płyn w jamie otrzewnowej, przy czym znamienna ilość wolnego płynu występowała u 14 pacjentek (40%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w obecności płynu w jamie otrzewnowej w podgrupie pacjentek poddanych postępowaniu wyczekującemu skutecznie w porównaniu do podgrupy w której postępowanie wyczekujące było nieskuteczne, wyniki przedstawiono w tabeli 18.

Tab. 18 Obecność wolnego płynu w jamie otrzewnowej z uwzględnieniem znamienności objętości płynu ocenionej subiektywnie na podstawie USG w zależności od rezultatu postępowania wyczekującego

Płyn	Podgrupa A	Podgrupa B	Wiersz Razem
Brak wolnego płynu	12 (63,16%)	7 (43,75%)	19 (54,29%)
Nieznamienna ilość płynu	1 (5,26%)	1 (6,25%)	2 (5,71%)
Obecność wolnego płynu w ilości znamiennej	6 (31,58%)	8 (50%)	14 (40%)
Ogółem	19	16	35
Chi ² Pearsona Ns (p=0,38132)			

4.3 Wyniki w podgrupie kobiet zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego – Grupa II

4.3.1 Skuteczność leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką metotreksatu

Grupę kobiet leczonych farmakologicznie stanowiły 62 pacjentki. Leczenie farmakologiczne jednorazową dawką metotreksatu podaną w iniekcji domięśniowej w dawce 50mg/m² powierzchni ciała uznano za skuteczne w przypadku 38 kobiet co stanowiło 61,9% - podgrupa C. U 24 kobiet leczenie pojedynczą dawką było nieskuteczne - podgrupa D. U 10 kobiet (16,13%) z podgrupy D skuteczność uzyskano po podaniu kolejnej dawki metotreksatu, pozostałe 14 pacjentek wymagało leczenia operacyjnego. Całkowita skuteczność leczenia farmakologicznego wyniosła więc 77,41%. Średni czas obserwacji po rozpoczęciu leczenia do czasu spadku poziomu beta-hCG < 5 mIU/ml wyniósł w grupie pacjentek leczonych skutecznie farmakologicznie 30,5 dni (od 14 do 56 dni), wśród pacjentek wymagających podania drugiej dawki metotreksatu wyniósł 58,4 dni (od 35 do 140 dni), a więc był znacząco dłuższy.

4.3.2 Charakterystyka ogólna grupy leczonej pojedynczą dawką metotreksatu

Średni wiek kobiet w tej grupie wyniósł 33 lata. Średnia liczba dni ciąży w badanym materiale wyniosła 45,2, mediana to 44 dni. 27 pacjentek (43,55%) było w 1 ciąży, pozostałe 36 (56,45%) to wieloródki, przy czym średnia liczba ciąż u pacjentek wyniosła 2, minimalnie 1, maksymalnie 6, a średnia liczba porodów w wywiadzie 1,53 (minimalnie 1, maksymalnie 4). Wyniki przedstawiono w tabeli 19.

Tab. 19 Charakterystyka ogólna grupy leczonej farmakologicznie

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
dni ciąży	62	45,20±9,46(44,0)[23,0-73,0]{32,0;61,0}
TC wg OM	62	6,25±1,29(6,0)[4,0-10,0]{4,0;8,0}
C	62	2,06±1,23(2,0)[1,0-6,0]{1,0;5,0}
P	62	1,53±0,72(1,0)[1,0-4,0]{1,0;3,0}

TC wg OM - tydzień ciąży według ostatniej miesiączki, C – liczba ciąż w wywiadzie, P – liczba porodów w wywiadzie

Porównano pod kątem charakterystyki ogólnej grupę kobiet leczonych skutecznie pojedynczą dawką metotreksatu z kobietami, u których to leczenie nie było skuteczne i które wymagały dalszego postępowania terapeutycznego. Nie stwierdzono między tymi grupami istotnych statystycznie różnic między długością trwania ciąży, liczbą ciąż czy porodów w wywiadzie. Można oczywiście zauważyć, że pacjentki leczone nieskutecznie cechują się mniejszą średnią liczbą porodów w porównaniu z pacjentkami skutecznie leczonymi, ale nie jest to różnica istotna statystycznie. Szczegółowe dane dotyczące metryczki badanych przedstawia tabela 20.

Tab. 20 Historia położnicza kobiet grupy II

	N-C	N-D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
dni ciąży	38	24	46,58±10,76	43,04±6,59	0,173862
TC wg OM	38	24	6,44±1,40	5,96±1,07	0,213744
C	38	24	1,92±1,31	1,92±1,10	0,548673
P	38	24	1,55±0,72	1,50±0,72	0,750530

TC wg OM - tydzień ciąży według ostatniej miesiączki, C – liczba ciąż w wywiadzie, P – liczba porodów w wywiadzie

Przeanalizowano w grupie II występowanie czynników ryzyka ciąży ektopowej w wywiadzie. Stwierdzono, iż 26 pacjentek (41,94%) nie podało w wywiadzie występowania czynników ryzyka ciąży ektopowej, zaś u 36 kobiet (58,06%) potwierdzono występowanie czynników ryzyka w wywiadzie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu czynników ryzyka w poszczególnych podgrupach. Biorąc pod uwagę rodzaj badanych czynników ryzyka w wywiadzie stwierdzono – u 6 kobiet niepłodność (9,67%), u 8 kobiet przebycie co najmniej jednego poronienia (12,9%), u 9 pacjentek co najmniej jedną ciążę ektopową (14,51%), u 14 pacjentek przebycie cięcia cesarskiego (22,58%).

U 20 kobiet (32,26%) z 62 poddanych leczeniu farmakologicznemu nie występowały żadne objawy kliniczne, pozostałe 42 pacjentki (67,74%) prezentowały dyskretne objawy.

Dane dotyczące występowania objawów klinicznych w grupie badanej przedstawiono w postaci tabeli 21 i 22. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu objawów klinicznych między podgrupami C i D.

Tab. 21 Występowanie objawów klinicznych w grupie kobiet leczonych farmakologicznie z uwzględnieniem rezultatu leczenia

Objawy	Podgrupa C	Podgrupa D	Wiersz Razem
Chi ² Pearsona Ns (p=0,67900)			
Brak objawów	13 (34,21%/65%)	7 (29,17%/35%)	20 (32,26%)
Występowanie objawów	25 (65,79%/59,52%)	17 (70,83%/40,48%)	42 (67,74%)
Ogółem	38 (61,29%)	24 (38,71%)	62 (100%)

Tab. 22 Szczegółowe przedstawienie występowania objawów klinicznych w badanej grupie z uwzględnieniem rezultatu leczenia

Rezultat leczenia	Brak	Plamienie i bóle podbrzusza	Plamienie	Bóle podbrzusza	Krwawienie	Wiersz Razem
Podgrupa C	13 (65%/34,21%)	10 (62,5%/26,32%)	7 (63,64%/18,42%)	4 (44,44%/10,53%)	4 (66,67%/10,53%)	38
Podgrupa D	7 (35%/29,17%)	6 (37,5%/25%)	4 (36,36%/16,67%)	5 (55,56%/20,83%)	2 (33,33%/8,33%)	24
Ogółem	20 (32,26%)	16 (25,81%)	11 (17,74%)	9 (14,52%)	6 (9,68%)	62
Chi ² Pearsona Ns (p=0,86120)						

4.3.3 Analiza wartości i dynamiki zmian poziomu beta-hCG w grupie II z uwzględnieniem skuteczności leczenia

W grupie kobiet leczonych farmakologicznie przy przyjęciu oznaczono poziom beta-hCG i wyniósł on średnio 1658,0 IU/ml z medianą na poziomie 1172,0 IU/ml. Poziom beta-hCG oznaczono ponownie po 48 godzinach i średni poziom wyniósł wówczas 1812,34 IU/ml (mediana 1345,0 IU/ml). Obliczono stosunek beta-hCG 2/0 (stosunek poziomu beta-hCG otrzymanego w 2 dniu po rozpoznaniu do poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania) otrzymując wynik średni 1,16 (mediana 1,11). Wyniki dla całej grupy leczonej farmakologicznie przedstawiono w tabeli 23.

Tab. 23 Wyniki oznaczenia poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania, po 48 godzinach oraz stosunek obu poziomów – beta-hCG 2/0

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
Beta-hCG w dniu rozpoznania (0)	62	1658,0±1719,34(1172,0)[75,0-9522,0]{120,0;4421,0}
Beta-hCG w 2 dobie po rozpoznaniu (2)	62	1812,34±1959,78(1345,0)[64,0-10900,0]{107,0;4018,0}
Stosunek Beta-hCG 2/0	62	1,16±0,33(1,11)[0,56-2,57]{0,68;1,74}

Wśród pacjentek skutecznie leczonych pojedynczą dawką metotreksatu otrzymano następujące wyniki – średni poziom beta-hCG w dobie 0 wyniósł 1384,03 IU/ml, po 48 godzinach 1308,06 zaś stosunek beta-hCG 2/0 1,07. W podgrupie D wyniki przedstawiały się następująco – w dniu rozpoznania średni poziom beta-hCG to 2091,79 IU/ml, po 48 godzinach 2610,79 IU/ml, stosunek beta-hCG 2/0 1,31. Widać istotne statystycznie różnice między poziomem beta-hCG w 2 dobie po rozpoznaniu oraz stosunkiem beta-hCG między dniem 0 a 2 doba wśród pacjentek leczonych skutecznie i nieskutecznie. Można zauważyć, że pacjentki w podgrupie C mają niższy poziom beta-hCG w 2 dobie po rozpoznaniu oraz niższy stosunek beta-hCG 2/0 w porównaniu do pacjentek w podgrupie D. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między tymi pacjentkami w poziomie beta-hCG w dniu rozpoznania. Oczywiście pacjentki leczone nieskutecznie mają średnią wartość beta-hCG w dniu 0 wyższą niż pacjentki leczone skutecznie, ale nie jest to różnica istotna statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli 24.

Tab. 24 Porównanie wyników poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania oraz 48 godzin później oraz stosunku poziomów beta-hCG 2/0 w zależności od skuteczności leczenia

Test U Manna-Whitneya p

	N podgrup a C	N podgrup a D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test U Manna- Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
Beta przy przyjęciu	38	24	1384,03±1221,48	2091,79±2262,64	0,247622
Beta-hCG po 48 godzinach	38	24	1308,06±1102,45	2610,79±2673,15	0,024166
Beta2/0	38	24	1,07±0,25	1,31±0,38	0,002647

Porównano także wyniki beta-hCG w kolejnych dobach po podaniu metotreksatu – badania laboratoryjne przeprowadzono w dniu podania metotreksatu oraz w 2, 4 i 7 dobie po podaniu leku. Wyniki otrzymanych analiz dla grupy pacjentek leczonych farmakologicznie przedstawiono w tabeli 25. W tabeli 26 przedstawiono rezultaty w zależności od wyniku leczenia. Wykonane testy parametryczne wskazują na istotne statystycznie różnice w poziomach beta-hCG po podaniu metotreksatu zarówno w dniu podania, jak i w 2 dobie po podaniu, oraz w dniach 4 i 7. Widzimy, że pacjentki leczone skutecznie mają istotnie statystycznie niższe poziomy beta-hCG niż pacjentki leczone nieskutecznie.

Tab. 25 Wyniki poziomu beta-hCG w dniu podania metotreksatu oraz w 2, 4, 7 dniu po podaniu leku w grupie pacjentek leczonych farmakologicznie

	N	$\bar{X} \pm SD(\text{Me})[\text{Min-Max}]\{\text{Pe5\%}; \text{Pe95\%}\}$
Beta-hCG – 0 doba po MTX	62	1927,74±1957,72(1472,0)[67,0-10900,0]{136,0;4018,0}
Beta-hCG – 2 doba po MTX	62	2250,18±2141,65(1512,0)[59,0-10899,0]{143,5;6515,5}
Beta-hCG – 4 doba po MTX	62	2255,49±2398,25(1253,0)[50,0-11200,0]{113,0;7470,0}
Beta-hCG – 7 doba po MTX	62	1797,75±2394,38(728,0)[28,0-10200,0]{72,0;7090,0}

Tab. 26 Wyniki przedstawiające poziom beta-hCG w dniu podania metotreksatu oraz w 2, 4, 7 dniu po podaniu leku w grupie pacjentek leczonych farmakologicznie z uwzględnieniem wyniku leczenia

	N podgrup a C	N podgrup a D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test U Manna- Whitneya p
			$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Beta hCG – 0 doba po MTX	38	24	1449,00±1179,16	2685,75±2636,26	0,029094
Beta-hCG- 2 doba po MTX	38	24	1350,05±1105,48	3678,65±2606,79	0,000109
Beta-hCG – 4 doba po MTX	38	24	1122,5±1025,76	4134,64±2854,64	0,000005
Beta-hCG – 7 doba po MTX	38	24	723,42±754,56	3978,39±3092,59	0,000008

Ponadto zauważyć można, iż w podgrupie C poziom beta-hCG wykazuje tendencję do obniżania się już w 2 i 4 dobie natomiast w podgrupie D do 4 doby obserwuje się tendencję wzrastającą. Aby dokładniej przedstawić tę tendencję wykonano indeks poziomu beta-hCG w dobach 2/0, 4/0, 7/4. Wyniki tak obliczonych stosunków wartości przedstawiono w tabeli 27.

Tab. 27 Porównanie stosunku poziomów beta-hCG w kolejnych dniach od podania metotreksatu do poziomu z dnia podania oraz stosunek poziomu beta-hCG w dniach 7 i 4 po otrzymaniu leku z uwzględnieniem efektu leczenia

	N podgrupa C	N podgrupa D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test Kołmogorowa-Smirnowa p
			Śr±SD	Śr±SD	
stosunek beta-hCG 2/0	38	24	0,96±0,26	1,45±0,42	p < .001
stosunek beta-hCG 4/0	38	24	0,83±0,36	1,77±0,66	p < .001
stosunek beta-hCG 7/4	38	24	0,62±0,18	0,97±0,10	p < .001

Wykonane testy parametryczne wykazały istotne statystycznie różnice (na poziomie istotności $p < 0,05$) w stosunku beta-hCG po podaniu metotreksatu w 2 dobie, w 4 dobie oraz 7 dobie między pacjentkami leczonymi skutecznie i nieskutecznie. Możemy zauważyć, że u pacjentek w podgrupie C ten stosunek był w każdym z pomiarów dużo niższy niż u pacjentek w podgrupie D. Najwyższą różnicę widać w 4 dobie w porównaniu z beta-hCG po podaniu MTX, bo podczas gdy u pacjentek leczonych skutecznie wynosił on 0,84 to u pacjentek leczonych nieskutecznie ponad dwukrotnie więcej, tj. 1,77.

Przeanalizowano także dynamikę zmian w poziomie beta-hCG w grupie skutecznie i nieskutecznie leczonej w dobach 4-0 określając liczbę pacjentek ze wzrastającymi wartościami beta-hCG w określonym czasie i otrzymano wyniki przedstawione w tabeli 28.

Tab. 28. Różnice w dynamice zmian poziomów beta-hCG w dobie 0-4 w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonej metotreksatem

Rezultat obserwacji	Rosnące beta-hCG w dobie 4	Spadające beta-hCG w dobie 4	Wiersz Razem
skutecznie	12	26	38
nieskutecznie	24	0	24
Ogółem			62
Chi ² Pearsona Ns (p=,97281)			

4.3.4 Analiza pozostałych parametrów laboratoryjnych – poziom progesteronu, poziom hemoglobiny przed i po leczeniu, różnica w poziomie hemoglobiny przed i po leczeniu w grupie II

Przeanalizowano poziom progesteronu w surowicy krwi pacjentek i poziom hemoglobiny w dniu rozpoznania u pacjentek z ciążą jajowodową. Średni poziom progesteronu dla całej grupy II wyniósł 24,46 nmol/L. Średni poziom hemoglobiny w grupie II w momencie rozpoznania wyniósł 13,2 g/dl (Tabela 29).

Tab. 29 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny w grupie II

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
progesteron nmol/L	62	24,46±22,88(16,53)[3,18-119,0]{6,45;65,41}
Hb w dniu rozpoznania	62	13,2±1,00(13,3)[9,6-15,30]{11,6;14,5}

Analogicznie analizując parametry z uwzględnieniem efektu leczenia stwierdzono, że pacjentki leczone nieskutecznie mają istotnie wyższe wartości progesteronu. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w wartości hemoglobiny w dniu rozpoznania co

przedstawia tabela 30.

Tab. 30 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny w grupie badanej z uwzględnieniem efektu leczenia

	N podgrupa C	N podgrupa D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
progesteron ng/mL	38	24	17,23±10,05	35,90±31,66	0,009683
Hb 0	38	24	13,29±0,96	13,06±1,07	0,332931

4.3.5 Analiza parametrów ultrasonograficznych w grupie II z uwzględnieniem skuteczności leczenia

W badaniu ultrasonograficznym wykonanym głowicą dopochwową oceniono typ zmiany pozwalający na postawienie rozpoznania w połączeniu z wynikami poziomu beta-hCG. Objętość zmiany oceniono w badaniu 3D, a przepływy naczyniowe w modelu 3D Power Doppler otrzymanym techniką VOCAL – indeksy VI, FI, VFI, MG. Poddano ocenie także obraz macicy – jej objętość, a także szerokość echa błony śluzowej macicy (ang. Endometrial echo – EE), oraz obecność wolnego płynu w jamie otrzewnowej ocenioną pod kątem istotności klinicznej – kieszonka przekraczająca wysokość cieśni w badaniu ultrasonograficznym.

4.3.5.1 Obraz wstępny zmiany, objętość zmiany w przydatkach w grupie leczonej farmakologicznie z uwzględnieniem skuteczności leczenia

We wstępnym obrazie ultrasonograficznym wśród pacjentek leczonych farmakologicznie przeważał obraz zmiany typu 2 – tzw. „blob sign” czyli pęcherzyka otoczonego pierścieniem hiperechogennych tkanek – obraz taki stwierdzono u 34 z 62 kobiet (54,84%). Jedynie w 1 przypadku uwidoczniono pęcherzyk ciążowy z echem zarodka bez widocznej akcji serca zarodka – zmiana typu 3 (1,61%). U 27 kobiet potwierdzono w przydatkach, w okolicy jajnika, obecność niejednorodnej masy tkankowej o charakterystycznym unaczynieniu – zmiana typu 1 (43,55%).

Przeanalizowano dane z uwzględnieniem efektu leczenia – wyniki przedstawiono w postaci tabeli 31. Pacjentki leczone skutecznie różnią się istotnie statystycznie od pacjentek leczonych nieskutecznie obrazem ciąży jajowodowej w badaniu ultrasonograficznym ocenianej pod kątem typu zmiany. Widać wyraźnie, że na poziomie istotności $p < 0,05$ pacjentki leczone skutecznie mają niemal czterokrotnie częściej typ 1 zmiany, niż pacjentki leczone nieskutecznie. Z kolei pacjentki leczone nieskutecznie mają dwukrotnie częściej typ 2 zmiany niż pacjentki leczone skutecznie.

Tab. 31 Obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej w grupie kobiet leczonych farmakologicznie z uwzględnieniem skuteczności leczenia

	Typ 1 zmiany w USG	Typ 2 zmiany w USG	Typ 3 zmiany w USG	Wiersz Razem
Podgrupa C	23 (85,19%/60,53%)	15 (44,12%/39,47%)	0 (0%)	38 (61,29%)
Podgrupa D	4 (14,81%/16,67%)	19 (55,88%/79,17%)	1 (100%/4,17%)	24 (38,71%)
Ogół	27 (43,55%)	34 (54,84%)	1 (1,61%)	62
Chi ² Pearsona (p=0,00213)				

Oceniono także różnice w objętości zmian obserwowanych w badaniu ultrasonograficznym obliczonej na podstawie modelu 3D. Średnia objętość zmiany w grupie II wyniosła $3,39 \pm 3,23$ ml, średni wymiar zmiany wyniósł $18,90 \pm 6,18$ mm. Uwzględniając rezultat leczenia otrzymano wyniki przedstawione w tabeli 32. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w objętości i średnim wymiarze zmian zobrazowanych badaniem ultrasonograficznym u pacjentek leczonych skutecznie w porównaniu do pacjentek, u których leczenie pojedynczą dawką metotreksatu było nieskuteczne.

Tab. 32 Objętość i średni wymiar zmiany odpowiadającej ciąży jajowodowej w zależności od rezultatu leczenia

	N podgrupa C	N podgrupa D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
wymiar zmiany (mm)	38	24	20,05±6,03	17,08±6,09	0,048533
objętość zmiany (ml)	38	24	4,02±3,50	2,38±2,50	0,033636

4.3.5.2 Analiza przepływów naczyniowych w obrębie zmiany z wykorzystaniem techniki VOCAL z uwzględnieniem skuteczności leczenia

Wykonano badanie trójwymiarowe Power Doppler uzyskując model zmiany z graficznym i liczbowym przedstawieniem rysunku naczyniowego w modelu VOCAL. Otrzymano indeksy oceniające przepływ naczyniowy – indeks waskularyzacji, przepływu i przepływu naczyniowego – VI, FI i VFI oraz indeks szarości – MG, które przeanalizowano w całej grupie oraz z uwzględnieniem skuteczności leczenia. Średni indeks waskularyzacji wyniósł w grupie badanej 7,73, indeks przepływu 37,49, VFI 3,47, zaś indeks szarości 27,78 – dane przedstawiono w tabeli 33.

Tab. 33 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – zmiany stwierdzanej w przydatkach wykonane metodą VOCAL

	N	Śr±SD(Me)[Min-Max]{Pe5%;Pe95%}
VI	62	7,73±8,84(5,37)[0,04-41,81]{0,10;29,11}
FI	62	37,49±8,78(36,04)[23,06-59,9]{25,6;53,64}
VFI	62	3,47±4,53(2,16)[0,01-22,43]{0,01;13,61}
MG	62	27,78±9,81(26,55)[6,60-46,0]{10,38;43,86}

VI – indeks waskularyzacji, FI – indeks przepływu, VFI – indeks przepływu naczyniowego, MG – indeks szarości

Stwierdzono różnice w wartościach parametrów przepływów naczyniowych u pacjentek leczonych nieskutecznie w stosunku do leczonych skutecznie – 6,43vs 9,78 dla indeksu waskularyzacji, 36,04vs39,80 dla FI, 2,90vs 4,37 dla VFI i 26,33vs30,06 dla MG. Stwierdzone różnice w wartości indeksów dla grupy skutecznie i nieskutecznie leczonej okazały się istotne statystycznie jedynie dla indeksu waskularyzacji, pozostałe różnice są nieistotne statystycznie dla grupy badanej, choć wartość p jest na granicy istotności (Tabela 34).

Tab. 34 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – zmiany stwierdzonej w przydatkach wykonane metodą VOCAL w grupie II z uwzględnieniem skuteczności leczenia

	N podgrupa C	N podgrupa D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test U Manna-Whitneya p	Test Kołmogorowa-Smirnowa p
			Śr±SD	Śr±SD		
VI	38	24	6,43±7,94	9,78±9,92	0,038095	p < .05
FI	38	24	36,04 ±8,76	39,80 ±8,48	0,060281	p < .10
VFI	38	24	2,90 ±4,06	4,37 ±5,15	0,059301	p < .10
MG	38	24	26,33 ±10,18	30,06 ±8,90	0,195860	p > .10

VI – indeks waskularyzacji, FI – indeks przepływu, VFI – indeks przepływu naczyniowego, MG – indeks szarości

4.3.5.3 Analiza obrazu macicy – objętość macicy, szerokość echa endometrium w grupie leczonej farmakologicznie z uwzględnieniem skuteczności leczenia

W grupie II oceniono charakterystykę obrazu ultrasonograficznego macicy uzyskując dane dotyczące objętości macicy oszacowanego przez aparat ultrasonograficzny na podstawie wymiarów macicy – długości trzonu macicy, szerokości i wymiaru przednio-tylnego trzonu macicy (AP), oraz szerokości endometrium mierzonej w wymiarze przednio-tylnym w najszerszym miejscu (EE). Średnia objętość macicy wyniosła 52,42±14,30cm³, średnia szerokości endometrium wyniosła 11,24±4,72mm. Przedstawiono wyniki uwzględniając skuteczność leczenia i stwierdzono istotność statystyczną dla różnicy w szerokości endometrium w badanych grupach – skutecznie i nieskutecznie leczonej farmakologicznie. Wynik zaprezentowano w tabeli 35.

Tab. 35 Charakterystyka obrazu trzonu macicy w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na grupę skutecznie i nieskutecznie leczonych farmakologicznie

	N podgrupa C	N podgrupa D	Podgrupa C	Podgrupa D	Test U Manna-Whitneya p
			Śr±SD	Śr±SD	
objętość macicy(ml)	38	24	51,22±13,38	54,33±15,82	0,453879
EE	38	24	9,90±4,45	13,36±4,41	0,004876

EE – szerokość echa endometrium w badaniu ultrasonograficznym

4.3.5.4 Analiza obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej w grupie leczonej farmakologicznie z uwzględnieniem skuteczności leczenia

Oceniono obecność płynu w jamie otrzewnowej w badaniu ultrasonograficznym – uwzględniono jego lokalizację -w zatoce Douglasa, w okolicy jajników, w zachyłku pęcherzowo-macicznym. Oszacowano także subiektywnie ilość płynu w zatoce Douglasa oceniając jego wysokość w stosunku do macicy – płyn obecny w ilości śladowej poniżej cieśni macicy, płyn sięgający cieśni, płyn sięgający dna macicy. U 38 z 62 kobiet (62,3%) nie stwierdzono obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej, co stanowiło większość pacjentek leczonych farmakologicznie. U pozostałych 23 (37,71%) stwierdzono płyn w jamie otrzewnowej, w tym u 21 (34,43%) znamiennej ilość płynu zaś u 2 (3,28%) nieznamiennej ilość płynu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w obecności płynu w jamie otrzewnowej w podgrupie pacjentek leczonych skutecznie w porównaniu do podgrupy leczonej nieskutecznie co przedstawiono w tabeli 36.

Tab. 36 Obecność płynu w zatoce Douglasa w grupie badanej wraz z uwzględnieniem skuteczności leczenia farmakologicznego

Płyn jamie otrzewnej	Brak	Znamienna ilość płynu	Nieznamienna ilość płynu	Wiersz Razem
Podgrupa C	24 (63,16%/63,16%)	13 (59,1%/34,21%)	1 (50%/2,63%)	38 (62,30%)
Podgrupa D	14 (36,84%/58,33%)	9 (10,9%/37,51%)	1 (50%/4,16%)	24 (37,7%)
Ogółem	38 (61,29%)	22 (35,48%)	2 (3,23%)	62
Chi ² Pearsona Ns (p=0,51813)				

5. DYSKUSJA

Systematyczny wzrost częstości występowania ciąży jajowodowej, a także postęp technologiczny umożliwiający wcześniejsze i pewniejsze rozpoznanie nieprawidłowej lokalizacji ciąży oraz podjęcie wcześniejszych decyzji terapeutycznych stanowi o ważkości podjętego tematu. Znalezienie markerów, które w znaczący sposób zwiększyłyby skuteczność leczenia farmakologicznego i jednocześnie umożliwiłyby wyselekcjonowanie wśród kobiet z ciążą jajowodową grupy niewymagającej interwencji terapeutycznej a jedynie obserwacji lub leczenia farmakologicznego pozwoliłoby na skuteczne zastosowanie mniej inwazyjnego postępowania z uniknięciem ryzyka związanego z nieskutecznością tych sposobów postępowania. Poza nieodwlekaniem podjęcia leczenia i zminimalizowaniem ryzyka pęknięcia jajowodu z krwawieniem do jamy otrzewnowej mogącym stanowić zagrożenie życia, którym obarczone jest postępowanie zachowawcze i leczenie farmakologiczne ciąży jajowodowej precyzyjny dobór pacjentek do tej formy leczenia umożliwiłby zmniejszenie kosztów leczenia związanych z planowym znieczuleniem i zabiegiem operacyjnym lub koniecznością nagłej interwencji operacyjnej (101).

Wielu autorów analizowało skuteczność postępowania wyczekującego oraz leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką metotreksatu otrzymując szeroki zakres wyników. Zakres skuteczności leczenia farmakologicznego podawany w literaturze waha się między 29,6% a 98% w zależności od poziomów wyjściowych beta-hCG (103). Dla poziomów wynoszących powyżej 4000 IU/ml skuteczność znacznie spada, zaś w przypadkach, gdy beta-hCG wynosi poniżej 1000 IU/ml jest bardzo wysoka. Skuteczność postępowania zachowawczego w dostępnej literaturze wynosi między 47-82% (8, 11, 42, 46). Tak duże różnice wynikają z różnych warunków włączenia do grupy leczenia w poszczególnych pracach, różnicach w określeniu skuteczności leczenia np. czy podanie drugiej dawki przyjęto jako skuteczność leczenia metotreksatem czy też nie. Skuteczność leczenia farmakologicznego metotreksatem oceniono w pracach: Mirbolouk et al. wyniosła ona 77,1% przy podobnych parametrach włączenia do grupy i oceny skuteczności (101), w pracy Potter et al. 85% (102), w opracowaniu Ustunyurt et al. 72,4% (104), Bottin et al. 89% (105), Orozco et al. 88% (106), zaś w pracy Vaswani 75% (107), oraz Alsammani AM et al. - 60,6% (103), Kirk et al. - 76% (108). Skuteczność leczenia farmakologicznego

w niniejszej pracy wyniosła 77,41% a więc była podobna do wyników innych autorów przyjmujących podobne kryteria włączenia do leczenia. 10 kobiet (16,13%) uzyskało skuteczność leczenia po drugiej dawce MTX – podobnie w literaturze podaje się, iż 10-25,8% pacjentek leczonych MTX wymaga podania drugiej dawki, aby uzyskać wyleczenie – jak podaje Lipscomb et al., Sendy et al i Barnhart et al. 2003, Helmy et al., Orozco et al. (94, 106, 109, 110, 111). Wyższe skuteczności podaje się w pracach, w których za skuteczne uznaje się także przypadki wymagające podania kolejnych dawek leku. W przypadku prac, w których bada się skuteczność schematu jednodawkowego – dla pojedynczej dawki MTX skuteczność jest bardzo podobna do uzyskanej w mojej pracy – np. 73% w pracy Bixby et al., 76,7% w opracowaniu Ozyurek et al. (112, 113). Czas spadku beta-hCG – czyli czas monitorowania po leczeniu wyniósł w tym opracowaniu 30,5 dni (od 14 do 56 dni) dla pacjentek leczonych farmakologicznie i był zbliżony z wynikami innych autorów – Erdem et al. – 26,5 dnia (10-37 dni), Tawfig et al.- 25,7 dni (7-43 dni), Saraj et al. - 27,2 dni (114, 115, 116).

W grupie postępowania zachowawczego – obserwacji skuteczność postępowania oceniono na 54,28%. W piśmiennictwie skuteczność takiego postępowania waha się w szerokich granicach i wynosi 47-88%. W pracy Ylostalo et al. uzyskano skuteczność obserwacji na poziomie 72%, podobnie Kirk et al. - 72% (108, 117). Inaczej przedstawiono wyniki w opracowaniu Shalev et al., gdzie ogólna skuteczność wyniosła 47,7%, a przy poziomie beta-hCG <2000 mIU/mL 60% (118). Wynik ten jest porównywalny ze skutecznością uzyskaną w mojej pracy. Inaczej w badaniu Trio et al., gdzie skuteczność obserwacji u kobiet z beta-hCG < 1000 mIU/mL wyniosła 88%, powyżej 1000 mIU/mL zaledwie 48% mIU/mL. Całkowita skuteczność postępowania wyczekującego w tej pracy wyniosła 73% (100). W badaniu Korhonen et al. wykazano znaczną zależność samoistnej resorpcji ciąży jajowodowej od wyjściowego poziomu beta-hCG – przy poziomie nie przekraczającym 200 mIU/mL do samoistnego spadku poziomu beta-hCG doszło w 88% przypadków, natomiast przy beta-hCG >2000 mIU/mL zaledwie u 25% kobiet obserwacja była skuteczna. Wykazano skuteczność postępowania zachowawczego dla ciąż jajowodowych z beta-hCG < 1000 mIU/mL na poziomie 72,52% (119). W pracy Jurković et al. sukces obserwacji zależał od poziomu beta-hCG – dla grupy, w której mediana beta-hCG wynosiła 400 mIU/mL skuteczność wyniosła 76%, natomiast dla kobiet z wyjściowym beta-hCG >1500 mIU/mL już zaledwie 33% (120). Różnice w wynikach w niniejszej pracy oraz pozostałych opracowań wynikać mogą z różnych kryteriów włączenia do grupy

badanej. Czas leczenia od momentu rozpoznania do wyleczenia w badaniu Trio et al. wyniósł podobnie jak w niniejszej pracy 31 dni (100). W badaniu Korhonen et al. także otrzymano podobny czas wyleczenia – wyniósł on od 4-67 dni, w niniejszej pracy 12-67 dni (119).

Dokonano analizy piśmiennictwa pod kątem charakterystyki ogólnej grupy badanej. Średni wiek kobiet w grupie leczonej farmakologicznie w niniejszym opracowaniu wyniósł 33 lata, podobnie w pracy Wu J. et al. - 32 lata, Helmy S. et al. 30,57 lat, w opracowaniu Mirbolouk et al. 29,34, Vaswani 29 lat, Bixby et al 29 lat (101, 107, 110, 113, 121). Wśród pacjentek z grupy postępowania wyczekującego średni wiek wyniósł 32 lata, podobnie jak w grupie leczenia farmakologicznego oraz w pracy Shalev et al. 30 lat (118).

Podobne wyniki uzyskano także dla wieku ciąży. Średnia ilość tygodni trwania ciąży w momencie rozpoznania wyniosła dla grupy obserwacji – 5,88 oraz dla grupy leczenia farmakologicznego 6,25 tygodnia - przy czym dla kobiet skutecznie leczonych 6,44, a dla nieskutecznie leczonych 5,96. W piśmiennictwie przeanalizowano parametr wieku ciąży - w pracy Alsammani et al. i wyniósł on 6,5 tygodnia dla grupy skutecznie leczonej MTX i 6,6 tygodnia dla grupy nieskutecznie leczonej co nie było istotne statystycznie (103). Podobnie w pracy Mirbolouk et al. - 6,99 dla pacjentek skutecznie leczonych i 7,05 dla nieskutecznie leczonych, a w pracy Jurcovic et al. 6,9 tygodnia dla grupy leczonej farmakologicznie (101, 123). Badania nad samoistną regresją ciąży ektopowej wykazały nieistotne statystycznie różnice w długości trwania ciąży dla grupy skutecznie i nieskutecznie poddanej obserwacji - w badaniu Shalev et al. odpowiednio 43 i 48 dni, w badaniu Korhonen et al. odpowiednio 44 i 48 dni (118, 119). W niniejszej pracy było to 42 dni i 44 dni, różnica także nieistotna statystycznie.

Średnia ilość ciąż w wywiadzie u pacjentek w grupie leczenia farmakologicznego w niniejszej pracy wyniosła 2,06, dla skutecznie leczonych 2,16 i 1,92 dla nieskutecznie leczonych, podobnie dla grupy obserwacji – odpowiednio 2,03, 1, 84 i 2,25. W piśmiennictwie znajdujemy podobne wartości – 2,5 w pracy Alshimmiri et al. (124). W pracy Alsammani et al. analizowano ilość ciąż w podgrupach – skutecznie leczonych wyniosła ona 3,8 i 3,7 w podgrupie nieskutecznie leczonych, podobnie Ustunyurt et al. - 0,8 w podgrupie skutecznie leczonych, i 1 w podgrupie nieskutecznie leczonych (103, 104). W obu cytowanych pracach pomimo różnic w ilości ciąż w wywiadzie, co wynikać

może z różnic demograficznych grup badanych, różnice między podgrupami nie były istotne statystycznie podobnie jak w niniejszej pracy.

W analizie czynników ryzyka stwierdzono, iż 25 kobiet z grupy leczenia farmakologicznego nie podało czynników ryzyka w wywiadzie co stanowi 40,32% badanych. Wśród analizowanych czynników ryzyka częstość ciąż ektopowych wyniosła ogólnie 14,51% - 18,4% w podgrupie skutecznie leczonych i 8,3% w grupie nieskutecznie leczonych, częstość poronień wyniosła – 12,9% - 7,9% w podgrupie skutecznie leczonych i 20,8% w podgrupie nieskutecznie leczonych, a niepłodności 9,67% - 7,9% w podgrupie skutecznie leczonych i 12,5% w podgrupie nieskutecznie leczonych. Podobnie czynniki ryzyka analizowano w pracy Orozco et al., w której stwierdzono w grupie leczonej farmakologicznie podobną częstość poronień – 10% i powtórnych ciąż ektopowych – 10,8% w podgrupie skutecznie leczonej MTX (106). W grupie nieskutecznie leczonej nieznamienne niższą częstość ciąż ektopowych w wywiadzie – 6,6%. W pracy Mirbolouk et al. częstość przednich ciąż ektopowych w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonych była podobna i wyniosła odpowiednio – 7,4 i 7,1%, odsetek poronień w wywiadzie był wyższy niż w niniejszym opracowaniu i wyniósł odpowiednio 22,3% i 33% w podgrupach skutecznie i nieskutecznie leczonych i wartość ta była istotna statystycznie (101). W cytowanej pracy także odsetek niepłodności w wywiadzie był wyższy – wyniósł odpowiednio dla grupy skutecznie i nieskutecznie leczonych – 32,3% i 40%. Czynniki ryzyka porównano w opracowaniu Ozyurek et al. i wykazano podobną częstotliwość występowania w grupie skutecznie i nieskutecznie leczonych takich czynników ryzyka jak poronienia w wywiadzie odpowiednio 1,9vs2,2%, ciąża ektopowa w wywiadzie 4,3vs7,1%, operacje w obrębie jamy otrzewnej w wywiadzie 41,3vs35,7% (113). Różnice te nie były istotne statystycznie. Wykazano różnice istotne statystycznie dla występowania niepłodności w wywiadzie –odpowiednio 7,6vs 21,4%. Różnica ta miała podobny rozkład jak w niniejszej pracy jednak była istotna statystycznie co wynikać może z większej liczebności grupy badanej. W badaniu Lipscomb et al. z 2004 r. występowanie ciąży ektopowej w wywiadzie i wyjściowy poziom beta-hCG uznano za najbardziej istotne predyktory nieskuteczności leczenia MTX (125). Zarówno pacjentki mające w wywiadzie ciążę ektopową, poronienie, jak i te z niepłodnością w wywiadzie podlegają wczesnej i intensywniejszej diagnostyce obejmującej także wczesne USG, co pozwala na rozpoznanie ciąży jajowodowej na wcześniejszym etapie rozwoju i wcześniejsze podjęcie decyzji terapeutycznych i skuteczniejsze leczenie, stąd wyższy odsetek tych rozpoznać

w grupie skutecznie leczonych metotreksatem.

W pracy Shalev et al. w grupie obserwacji w podgrupie niewymagającej dalszego leczenia stwierdzono odsetek 8% poronień w wywiadzie, w porównaniu do grupy wymagającej dalszego leczenia 12%, zaś ciążę ectopową w wywiadzie stwierdzono odpowiednio u 1% i 4% obserwowanych skutecznie i nieskutecznie (118). Wynik ten różni się do uzyskanego w niniejszej pracy – poronienia w wywiadzie – 26,3% w grupie skutecznie poddanej obserwacji, 25% w grupie nieskutecznie poddanej obserwacji, ciążę ectopową w wywiadzie - 10,5% w grupie skutecznie poddanej obserwacji, 12,5% w grupie nieskutecznie poddanej obserwacji. Różnica ta wynikać może z liczebności grupy badanej – 60 przypadków analizowano w pracy Shalev et al., 35 w niniejszej pracy lub różnicy wynikającej z warunków demograficznych miejsca wykonywania badań (118). W badaniu Kirk et al. stwierdzono zależność skuteczności obserwacji od występowania ciąży ectopowej w wywiadzie – ciążę ectopową w wywiadzie podawało 50% kobiet w podgrupie nieskutecznej obserwacji i zaledwie 13% skutecznie obserwowanych, w niniejszej pracy także wyższy odsetek kobiet z ciążą ectopową w wywiadzie był w grupie nieskutecznej obserwacji jednak różnica nie była istotna statystycznie tak jak w pracy Shalev et al. (108, 118).

Większość kobiet z grupy leczenia farmakologicznego - 67,75% zgłaszało dyskretne objawy w postaci: plamienia z pochwy z bólami podbrzusza – 25,81%, izolowanego plamienia z pochwy – 17,74%, izolowanego bólu podbrzusza 14,52%, większego krwawienia z pochwy – 9,68%. Bezobjawowych było 32,26% kobiet. Podobne wyniki przedstawia publikacja Sendy et al. - w której 28,9% kobiet poddanych leczeniu farmakologicznemu z powodu ciąży ectopowej było bezobjawowych przed rozpoczęciem leczenia (111). W pracy Tawfig et al. przedstawiono wyniki zależności skuteczności terapii od początkowych objawów prezentowanych przez pacjentki – stwierdzono mniejszą skuteczność leczenia farmakologicznego w przypadku kobiet z plamieniem z dróg płciowych lub bólem podbrzusza w porównaniu do pacjentek bezobjawowych (115). Jako przyczynę takiego stanu sugerowano mniejsze unaczynienie rosnącej zmiany i zmniejszenie unaczynienia ciąży jajowodowej w miarę inwazji trofoblastu w ścianę jajowodu co powoduje mniejszy przyrost beta-hCG, spadek poziomu progesteronu i plamienie z macicy. Badacze Ci sugerują także, iż zmniejszone unaczynienie rosnącej zmiany powoduje mniejszą skuteczność metotreksatu. Podobne wyniki przedstawiono

w pracy Sendy et al. większy odsetek pacjentek skutecznie leczonych pojedynczą dawką metotreksatu było bezobjawowych w porównaniu do grupy nieskutecznie leczonej (20%vs8,9%) (111). W niniejszym badaniu nie potwierdzono istotnej statystycznie zależności między objawami początkowymi a skutecznością terapii, a stwierdzona zależność skuteczności leczenia farmakologicznego od wyjściowego poziomu beta-hCG przeczy założeniom jakoby mniejszy wzrost poziomu gonadotropiny następował przy większej inwazji ciąży jajowodowej. Także w badaniu Alsammani et al. nie wykazano zależności między występowaniem objawów klinicznych a skutecznością leczenia, pomimo, iż w tej pracy także najczęstszym objawem było krwawienie z pochwy (88,1%)(103). W pozostałej dostępnej literaturze w innych pracach nie analizowano do tej pory zależności skuteczności leczenia farmakologicznego od objawów występujących w momencie rozpoznania.

W pracy Elson et al. analizowano objawy występujące u kobiet poddanych postępowaniu wyczekującemu – nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie rodzaju objawów występujących u kobiet poddanych obserwacji w podgrupach skutecznie i nieskutecznie obserwowanych podobnie jak w niniejszej pracy (126). Inaczej w pracy Kirk et al., gdzie pacjentki skutecznie poddane postępowaniu wyczekującemu pięciokrotnie częściej podawały występowanie objawów w porównaniu do podgrupy nieskutecznej obserwacji (54%vs10%). Tłumaczy się, iż wystąpienie objawów może być wynikiem rozpoczynającego się poronienia trąbkowego (108). Dane te wymagają dalszych badań, aby określić znaczenie tego czynnika jako markera skuteczności obserwacji.

Najczęściej jako predyktor skuteczności leczenia farmakologicznego wymienia się wyjściowy poziom beta-hCG oraz wzrost hormonu w odstępie 48 godzin. Poziom beta-hCG w dniu rozpoznania – dzień 0 oraz po 48 godzinach wyniósł w niniejszej pracy odpowiednio 1384,06 i 1308,06 w podgrupie skutecznie leczonych oraz 2091,79 mIU/mL i 2610,79 mIU/mL w grupie nieskutecznie leczonych. Obliczone współczynniki poziomu beta-hCG 2/0 wyniosły odpowiednio 1,07 i 1,31 dla skutecznie leczonych i dla nieskutecznie leczonych. Wykazano wzrost poziomu beta-hCG w obu podgrupach natomiast, wzrost ten wydaje się być bardziej dynamiczny w grupie nieskutecznie leczonych. Różnice w poziomach beta-hCG oraz indeksu beta-hCG 2/0 w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonej okazały się być istotne statystycznie. W badaniu Kirk et al. jedynym markerem skuteczności leczenia farmakologicznego okazał się indeks beta-

hCG2/0, który dla podgrupy skutecznie leczonej wyniósł 1,07, zaś w nieskutecznej farmakoterapii 1,42 (108). Wartości te są więc bardzo podobne do obliczeń wynikających z niniejszej pracy. W opracowaniu Kirk et al. określono wartości indeksu beta-hCG 2/0 przed leczeniem dla postępowania wyczekującego $<0,8$, dla leczenia farmakologicznego pomiędzy 0,8 a 1,2 i dla leczenia operacyjnego przy indeksie przekraczającym 1,2 – na czym między innymi oparto kwalifikację pacjentek do poszczególnych grup leczenia (108). Zależność ta została potwierdzona również w moim badaniu. W pracy Mirbolouk et al. autorzy wykazali zależność istotną statystycznie między poziomem beta-hCG wyjściowo w podgrupach skutecznej i nieskutecznej farmakoterapii - odpowiednio wyniosły one 1167 mIU/mL i 2541 mIU/mL, a więc podobnie jak w niniejszym opracowaniu (101). Nie obliczano tam jednak indeksu beta-hCG 2/0. W kolejnej pracy, w której jednak przyjęto inne kryteria włączenia do leczenia, gdyż nie ograniczono poziomu beta-hCG początkowego do 5000 mIU/mL i inne kryteria skuteczności – praca Vaswani et al. także wykazano istotną różnicę w początkowych poziomach beta-hCG w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonej. Wyniosły one odpowiednio 3152,6 mIU/mL i 13327,8 mIU/mL (107). Dokonano także oceny skuteczności leczenia metotreksatem w zależności od poziomu beta-hCG wykazując, iż początkowy poziom beta-hCG jest dobrym markerem skuteczności leczenia farmakologicznego – im niższy poziom wyjściowy gonadotropiny kosmówkowej tym skuteczność postępowania farmakologicznego jest wyższa. Podobną zależność wykazano w pracy Tawfiq et al., gdzie skuteczność leczenia spadała w miarę wzrostu wyjściowego poziomu beta-hCG (115). W pracy Bixby et al., w której badano skuteczność leczenia pojedynczą dawką MTX w zależności od kilku parametrów, także jednym z analizowanych parametrów predykcyjnych był początkowy poziom gonadotropiny kosmówkowej i również stwierdzono istotną statystycznie różnicę w podgrupach skutecznie i nieskutecznie leczonej – odpowiednio było to 1544 mIU/ml i 3282 mIU/ml (113). Czynnikiem ten poza obecnością pęcherzyka żółtkowego uznany został za użyteczny wskaźnik dla przewidywania skuteczności leczenia. W badaniu Wu et al. przy zastosowaniu mniejszej dawki MTX uzyskano podobną skuteczność leczenia – 84%, także wykazano statystycznie istotną różnicę w początkowym poziomie beta-hCG w podgrupie leczonej skutecznie MTX – 582 mIU/ml i nieskutecznie leczonej – 2470 mIU/ml (121). Badaniem objęto także pacjentki z ciążą o nieznanym lokalizacji i wykazano, iż uwidocznienie ciąży ektopowej w badaniu ultrasonograficznym stanowi także element wskazujący na mniejszą skuteczność leczenia – a więc zaawansowanie obrazu ultrasonograficznego jest również markerem skuteczności terapii farmakologicznej.

Podobne wnioski wysunięto w licznych pracach- Potter et al., Alsammani et al., Ustunyurt et al., Orozco et al., Sendy et al., Ozyurek et al. Erdem et al., Lipscomb et al. stwierdzając statystycznie istotną różnicę w początkowym poziomie beta-hCG u leczonych skutecznie i nieskutecznie pojedynczą dawką metotreksatu (102, 103, 106, 111, 113, 115, 125).

Progresja choroby zależy od aktywności trofoblastu i jego inwazyjności przy wzrastaniu w tkanki otaczające. Bardziej agresywny wzrost ciąży ektopowej wiąże się także z wyższymi poziomami beta-hCG, a także bardziej dynamicznym wzrostem jego miana w kolejnych dniach obserwacji. Dlatego użytecznym markerem skuteczności leczenia może być indeks beta-hCG 2/0 - nie był on dotąd analizowany w dostępnej literaturze jako marker skuteczności postępowania farmakologicznego. W badaniu Soares et al. badano procentową zmianę miana beta-hCG w dwóch pomiarach przeprowadzonych w odstępach 48 godzin przed podaniem MTX – stwierdzono statystycznie istotne różnice zarówno w poziomie beta-hCG w dobie 0 jak i w procentowym przyroście wartości beta-hCG (126). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, iż indeks wyliczony na podstawie poziomu beta-hCG w drugiej dobie po rozpoznaniu w stosunku do doby rozpoznania stanowi wartościowy marker skuteczności leczenia. Różnice w indeksie obliczonym w niniejszej pracy były istotne statystycznie dla podgrupy skutecznie i nieskutecznie leczonych, podobnych wskaźników nie analizowano dotąd w dostępnej literaturze.

W przypadku kobiet podlegających postępowaniu wyczekującemu początkowy poziom beta-hCG nie stanowił o skuteczności postępowania. Stosunek beta-hCG 2/0 wydaje się być dobrym markerem skuteczności postępowania zachowawczego. W niniejszej pracy do podgrupy obserwacji włączono pacjentki z początkowym beta-hCG poniżej 1000 mIU/ml stąd prawdopodobnie wynikał brak różnicy istotnej statystycznie w podgrupach skutecznie i nieskutecznie poddanej obserwacji. Inaczej w badaniu Shalev et al., w którym wykazano zależność skuteczności postępowania wyczekującego od poziomu wyjściowego beta-hCG, jednak nie przyjmując granicy 1000 mIU/ml (118). Wykazano, iż skuteczność obserwacji dla beta-hCG powyżej 2000 mIU/ml jest znikoma i wynosi 6,7%. Podobne wnioski wysunuli Trio et al. uznając miano beta-hCG poniżej 1000 mIU/ml za najbardziej niezależny marker skuteczności postępowania zachowawczego pod warunkiem braku stałego wzrostu miana. W pracy Korhonen et al. stwierdzono zależność skuteczności postępowania wyczekującego od poziomu początkowego beta-hCG (przy czym do leczenia włączono pacjentki z beta-hCG przewyższającym 1000 mIU/ml), a także od dynamiki spadku miana

beta-hCG wykazując wolniejszy spadek miana wśród kobiet wymagających podjęcia dalszego leczenia pomimo zmniejszającego się poziomu beta-hCG (96). W badaniu Elson et al. wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie wstępnego poziomu beta-hCG w podgrupie skutecznej i nieskutecznej obserwacji – poziom beta-hCG wyniósł 246 mIU/ml dla grupy skutecznej obserwacji i 628 mIU/ml dla nieskutecznej obserwacji (127). Dla poziomu beta-hCG >1500 mIU/ml wykazano skuteczność obserwacji na poziomie zaledwie 21%.

Indeks beta-hCG 2/0 jako marker skuteczności postępowania wyczekującego był analizowany w pracy Kirk et al. (108) i podobnie jak w niniejszej pracy wykazano statystycznie istotną różnicę w wartości tego czynnika dla podgrupy skutecznie i nieskutecznie leczonej wyczekująco.

W grupie leczonej farmakologicznie przeanalizowano ocenę skuteczności leczenia na podstawie zmian wartości beta-hCG w kolejnych dniach po podaniu leku. W dobie podania metotreksatu stwierdzono istotne statystycznie różnice w poziomie beta-hCG w podgrupach skutecznej i nieskutecznej farmakoterapii. Istotną statystycznie różnicę potwierdzono w każdym z pomiarów następujących w 2, 4 i 7 dobie po podaniu leku. W analizowanej literaturze kontrolę beta-hCG wykonywano w dobach 4 i 7 po podaniu MTX. W opracowaniu Ozyurek et al. wykazano różnicę statystycznie istotną zarówno dla wartości beta-hCG w dniu podania MTX jak i w dniach 4 i 7 po zastosowaniu leku (113). Obliczono także indeks zmiany miana beta-hCG 4/0, 7/4 i dla tych wartości także wykazano istotność statystyczną - podobnie jak w mojej pracy. Stwierdzono mniejsze wartości miana beta-hCG w dniach 0, 4, 7 dla podgrupy skutecznie leczonej metotreksatem odpowiednio 1472/1418,1/814,6 mIU/ml i nieskutecznie leczonej 2319,7/2942,2/2686,3 mIU/ml. W moich obliczeniach w 0/2/4/7 dobie uzyskałam podobne wartości – 1449/1362,22/1138,16/736,89 mIU/ml dla podgrupy skutecznie leczonej farmakologicznie i 2685,75/3678,65/4134,64/3978,39 mIU/ml dla podgrupy nieskutecznie leczonej. Wartości indeksów 4/0 7/4 w badaniu Ozyurek et al. także różnią się istotnie statystycznie dla obu podgrup wynoszą odpowiednio 4/0 - 0,79 i 1,27, a 7/4 – 0,55 i 0,86 (113). W niniejszej pracy zaś indeksy 4/0 – wyniósł 0,84 dla podgrupy skutecznie leczonej i 1,77 dla podgrupy nieskutecznie leczonej, indeks 7/4 odpowiednio 0,63 i 0,97. Obliczono ponadto indeks 2/0 i dla niego także stwierdzono istotną statystycznie różnicę – wartość dla grupy skutecznie leczonej wyniosła 0,96, dla podgrupy nieskutecznie leczonej 1,45. Należy zatem przypuszczać, iż skuteczność leczenia farmakologicznego można określić

już w 2 dniu po podaniu metotreksatu skracając tym samym czas hospitalizacji i umożliwiając wcześniej podjęcie decyzji o podaniu drugiej dawki leku. Zauważyć można także, iż w podgrupie nieskutecznie leczonej do 4 doby poziom beta-hCG ma tendencję do zwiększania miana a indeks 4/0 jest większy od jedności.

W innych pracach także analizowano poziomy beta-hCG w kolejnych dobach po podaniu metotreksatu – w badaniu Mirbolouk et al. stwierdzono istotność statystyczną w różnicy poziomów beta-hCG w każdym z pomiarów – w dniu podania, w 4 i 7 dobie po podaniu MTX dla grupy skutecznie i nieskutecznie leczonej (odpowiednio 1167vs2541 mIU/ml, 1132vs2807 mIU/ml, 931/2723 mIU/ml) podobnie jak w niniejszym opracowaniu. Stwierdzono także, że poziom beta-hCG w dniu podania MTX oraz spadek między dniami 4 a 1 w mianie beta-hCG jest użytecznym markerem skuteczności leczenia pojedynczą dawką MTX (101). W badaniu Orozco et al. oceniono poziomy beta-hCG w dniach 0/4/7 oraz zmianę poziomu między poszczególnymi dniami pomiarów – 0/4, 0/7 i 4/7. Stwierdzono statystycznie istotne różnice w grupie skutecznie i nieskutecznie leczonej MTX w zakresie wszystkich pomiarów – miana beta-hCG w grupie skutecznie leczonej były znacząco niższe niż w grupie nieskutecznej farmakoterapii. Zanotowano też większe spadki w poziomie beta-hCG w poszczególnych dniach po iniekcji oraz charakterystyczny wzrost poziomu beta-hCG do 4 dnia po podaniu leku w grupie nieskutecznie leczonej. Autorzy sugerują, iż zarówno wartości bezwzględne poziomów beta-hCG w poszczególnych dniach terapii jak i dynamika spadku miana może być dobrym markerem skuteczności leczenia farmakologicznego ciąży jajowodowej (106).

Ustunyurt et al. w pracy z 2013r. przedstawili statystycznie istotne różnice w liczbie pacjentek ze spadającymi w dobach 0-4 wartościami beta-hCG w grupie skutecznie leczonej MTX w porównaniu z grupą nieskutecznie lezoną (61,9%vs37,5%) (104). Wyniki w moim opracowaniu są podobne – także wykazano różnicę w liczbie pacjentek ze spadającym beta-hCG w dobach 0-4 - w grupie skutecznie leczonych było ich 31,57%, w grupie nieskutecznej farmakoterapii – 100%. Podobne wnioski prezentowane są w pracy Nguyen et al. - wczesne zmiany w poziomie gonadotropiny kosmówkowej (spadające wartości beta-hCG w dobach 0-4) mogą być użytecznym markerem skuteczności leczenia MTX (128). Także Skubisz et al. oraz Vaswani et al. stwierdzili obniżanie się wartości beta-hCG w dobie 0/4 za użyteczny predyktor skuteczności leczenia pojedynczą dawką MTX (107, 129). Wśród pacjentek ze spadającymi wartościami hormonu skuteczność leczenia wyniosła 88%, u tych ze wzrostem miana zaledwie 42% (129). Podobnie w badaniu Agostinie et al., w której wykazano, iż obniżenie miana gonadotropiny kosmówkowej o co

najmniej 20% w dniach 0-4 jest skutecznym markerem powodzenia leczenia (130). W badaniu Ozyurek et al. obliczono indeks beta-hCG 4/0 i wykazano znacząca różnicę w mianie – 0,79 w podgrupie z sukcesem terapii i 1,27 w podgrupie nieskutecznie leczonej. (113). Jest to zbieżne z moimi wynikami i wskazuje na użyteczność tego markera we wczesnym przewidywaniu sukcesu terapii.

W prawidłowej ciąży poziom progesteronu wynosi >159 nmol/L (>50 ng/ml), a wartości poniżej $31,8$ nmol/l (<10 ng/ml) z dużym prawdopodobieństwem wskazują na niepowodzenie ciąży (74). W kilku badaniach analizowano wartość badania progesteronu jako predykatora skuteczności leczenia farmakologicznego ciąży ektopowej, wnioski prezentowane w poszczególnych pracach znacząco się różnią. Progesteron uznawany jest za marker żywotności ciąży, także ciąży ektopowej (74, 122). W badaniu Wu et al. nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w poziomie progesteronu badanym przed rozpoczęciem leczenia w podgrupach skutecznej i nieskutecznej farmakoterapii (121). W pracy Kirk et al. wykazano różnice w poziomach progesteronu w podgrupie skutecznej i nieskutecznej farmakoterapii jednak nie osiągnęły one znaczących wartości (108). Inaczej w opracowaniu Lipscomb et al., gdzie wykazano zależność sukcesu farmakoterapii od poziomu progesteronu oraz wyjściowego poziomu beta-hCG, przy czym zaznaczono, iż najlepszym markerem pozostaje beta-hCG (122). Według badaczy Corsan et al. poziom progesteronu jest pomocnym wskaźnikiem predykcji skuteczności terapii farmakologicznej ciąży jajowodowej – uzyskali oni statystycznie wyższe poziomy progesteronu w grupie nieskutecznie niż skutecznie leczonej. W mojej pracy podobnie poziom progesteronu różnił się istotnie między podgrupami leczenia farmakologicznego, co może być oznaką żywotności ciąży oraz toczącej się inwazji trofoblastu podobnie jak wzrastający poziom beta-hCG. Nie wykazano natomiast istotnej korelacji między mianem progesteronu i beta-hCG podobnie jak w pracy Corsan et al. (131).

W przypadku kwalifikacji do postępowania wyczekującego także wykazano w niniejszej pracy statystycznie istotne różnice w poziomach progesteronu w grupie skutecznej i nieskutecznej obserwacji. W opracowaniu Kirk et al. także stwierdzono różnice w wartościach w badanych podgrupach jednak pomimo podobnej liczebności próby nie osiągnęły one poziomu istotności, co być może wynika z rozkładu liczebności podgrup (108). W innym badaniu – Elson et al. wykazano z kolei istotność statystyczna w mianie progesteronu w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonej co jest wynikiem zbieżnym z moim opracowaniem i wskazuje na możliwość użycia progesteronu w lepszej kwalifikacji

do postępowania wyczekującego w przypadku niskich jego wartości (127).

Wśród markerów skuteczności postępowania wyczekującego i leczenia farmakologicznego poszukuje się także cech ultrasonograficznych, które wskazywałyby na większe prawdopodobieństwo powodzenia terapii. W niniejszej pracy przeprowadzono analizę wymiaru zmiany, jej objętości oraz typu zmiany stwierdzając, istotne statystycznie różnice w zakresie objętości oraz typu zmiany dla podgrup skutecznie i nieskutecznie leczonych MTX oraz brak istotności statystycznej dla wymienionych parametrów w przypadku postępowania wyczekującego. W grupie kobiet leczonych farmakologicznie średnia dla wymiaru zmian wyniosła 20,05mm dla podgrupy skutecznie leczonych oraz 17,08mm w podgrupie nieskutecznie leczonych i była nieistotna statystycznie. W kilku pracach także analizowano wymiar zmiany patologicznej w przydatkach stwierdzając znaczne różnice w otrzymanych wynikach. W badaniu Mirbolouk et al. nie wykazano istotności statystycznej w wymiarze ciąży ektopowej w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonej. Wyniosły one nieco więcej niż w niniejszej pracy – odpowiednio 28,3 i 30,2mm jednak podobnie różnice nie były istotne statystycznie (101). W kolejnych pracach – Ustunyurt et al., Orozco et al., Ozyurek et al. - badacze także nie wykazali różnic statystycznie istotnych w zakresie wymiaru zmian stwierdzanych w przydatkach w przypadkach ciąż ektopowych skutecznie i nieskutecznie leczonych MTX (104,106, 113). Są jednak również doniesienia wskazujące tę zależność przy przekroczeniu wymiaru 35mm – w badaniach Lipscomb et al., Vaswani et al., Alsammani et al. (94, 107, 122, 107) Badanie zależności skuteczności terapii od objętości przeprowadził Helmy et al. stwierdzono w niej różnicę w objętości wśród pacjentek leczonych skutecznie i nieskutecznie (5,11ml vs 15,24ml) jednak różnice te nie były statystycznie istotne – być może z uwagi na niewielką liczebność grupy (12). Badacze zakładają, iż objętość zmian będzie przydatnym narzędziem w predykcji skuteczności farmakoterapii. W niniejszej pracy wykazano różnice w objętości zmian obserwowanych w badaniu ultrasonograficznym w badanej grupie leczenia farmakologicznego – rozkład danych potwierdził istotność statystyczną w zakresie tej danej.

Przy określeniu typu zmiany w badaniu USG posługiwano się podziałem na 3 typy zmian – 1 typ zmiany – niejednorodna masa tkankowa w sąsiedztwie przydatków „blob sign”, 2 typ zmiany – pęcherzyk otoczony hiperechogennym ringiem w okolicy przydatków – „bagel sign”, 3 typ zmiany – w okolicy przydatków pęcherzyk z echem pęcherzyka żółtkowego

(ang. yolk sac - YS) lub zarodka bez akcji serca. W pracy Bixby et al. stwierdzono, iż wymiar masy patologicznej nie różni się dla podgrupy skutecznie i nieskutecznie leczonej natomiast obecność YS znacząco różni obie grupy - obecność YS wydaje się być niezależnym markerem, który wskazuje na większe ryzyko niepowodzenia terapii farmakologicznej (112). Wyniki te są podobne do otrzymanych przez Potter et al. (102). Wskazuje się, iż nie tyle wymiar czy objętość zmiany co jej stopień zaawansowania może warunkować skuteczność działania metotreksatu. Zbieżne wyniki otrzymano w niniejszej pracy – wymiar i objętość zmian nie okazały się statystycznie istotne natomiast obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej okazał się różnić znacząco w podgrupach skutecznej i nieskutecznej farmakoterapii. W badaniu Jurcovic et al. badano skuteczność leczenia MTX w porównaniu do placebo w grupie pacjentek z beta-hCG <1500 mIU/ml (123). Jednym z porównywanych parametrów był obraz ultrasonograficzny – wykazano, iż w grupie leczonej farmakologicznie przeważał typ zmiany z widocznym pęcherzykiem (typ 2 zmiany) – stanowił on w tej grupie 55%, w porównaniu do placebo gdzie przewagę stanowiły zmiany typu 1 – niehomogenne masy w przydatkach – 68% (123). Nie badano w tej pracy skuteczności leczenia MTX jednak wykazano istotną statystycznie różnicę w typie zmiany ultrasonograficznej w zależności od rodzaju leczenia, co sugeruje, iż ten parametr może mieć znaczenie przy planowaniu terapii. Powyższe potwierdzają także moje wyniki. W badaniu Lipscomb et al. z 1999r. badano predyktory sukcesu terapii metotreksatem i stwierdzono zależność skuteczności terapii od typu zmiany, podobnie jak w niniejszej pracy (122). Nie wykazano różnic statystycznie istotnych w zakresie jej objętości pomimo, iż różniły się one - 9,3 cm³ vs 6,4 cm³ - w podgrupie skutecznej i nieskutecznej farmakoterapii. W niniejszej pracy stwierdzono podobne zależności dla rozmiaru zmiany, jednak objętość okazała się być istotnie statystycznie różna dla badanych w niniejszej pracy grup pacjentek. Elito et al. przedstawili formularz zawierający punkty określające ryzyko niepowodzenia farmakoterapii i wykazali, iż rodzaj zmiany ultrasonograficznej i przepływ w zakresie patologicznej struktury ma znaczenie predykcyjne, zaś rozmiar zmiany nie (132). Typ zmian i ich wpływ na skuteczność terapii farmakologicznej badano także w pracy Kirk et al. z 2011r. (108). Nie wykazano zależności dla typu zmian – znaczącą większość stanowiły bowiem pacjentki ze zmianami typu I (76,5%) - co wynikać mogło z niskich wartości beta-hCG 0 w grupie badanych. W niniejszej pracy ten odsetek był mniejszy – 43,55%, przy wyższych wartościach beta-hCG 0. W badaniu Frates et al. nie wykazano związku między typem zmiany widocznej w USG a pęknięciem jajowodu z ciążą jajowodową, nie analizowano jednak zależności

skuteczności farmakoterapii od typu stwierdzanej zmiany (133).

W grupie zakwalifikowanej do postępowania wyczekującego pomimo różnic w typie zmiany obserwowanej w USG i objętości zmian w podgrupach skutecznej i nieskutecznej obserwacji nie wykazano istotności statystycznej dla rozmiaru, objętości i typu zmian w badaniu ultrasonograficznym. W badaniu Shalev et al. wykazano różnice istotne statystycznie w skutecznej i nieskutecznej obserwacji dla rozmiaru zmiany dostępnej w bezpośredniej obserwacji podczas laparoskopii inaczej niż w niniejszej pracy (118). Może wynikać z bezpośredniej wizualizacji i pomiaru ciąży w laparoskopii, gdyż dla wymiarów dostępnych badaniem ultrasonograficznym różnice te były nieistotne statystycznie. W opracowaniu Trio et al. autorzy wyciągnęli wnioski, iż uwidocznienie w badaniu ultrasonograficznym pęcherzyka ciążowego w obrębie masy patologicznej – zmiana typu 2 - zwiększa ryzyko niepowodzenia postępowania wyczekującego jednak nie wykazano istotności statystycznej dla tego parametru podobnie jak w niniejszym opracowaniu (100). W badaniu Elson et al. stwierdzono większą skuteczność postępowania wyczekującego przy rozmiarze zmiany przekraczającym 15mm (117). Podobnie w moim badaniu - średni rozmiar zmiany w grupie skutecznej obserwacji nieznacznie przewyższał średni rozmiar zmiany w grupie nieskutecznej obserwacji. Także typ zmian wydaje się wpływać na skuteczność obserwacji – większość stanowiły bowiem pacjentki z typem 1 zmian w badaniu ultrasonograficznym. Autorzy zaznaczyli, iż wysoka skuteczność postępowania wyczekującego – 75% w grupie badanych przez nich kobiet wynikać może z uwzględnienia innych poza beta-hCG kryteriów włączenia do grupy obserwacji takich jak obraz ultrasonograficzny, rozmiar zmiany, objętość wolnego płynu w jamie otrzewnowej, wiek ciąży w dniach (127).

W niniejszej pracy przeprowadzono nowatorską ocenę obrazu ciąży jajowodowej – wykonaną techniką Virtual Organ Computer-aided Analysis z określeniem przepływów naczyniowych w postaci indeksów przepływów – VI, FI i VFI oraz określenia indeksu szarości – MG. W dostępnej literaturze nie znaleziono opisów wykorzystania techniki VOCAL w diagnostyce czy leczeniu ciąży jajowodowej. W niniejszej pracy stwierdzono różnice w opisywanych indeksach, jednak okazały się one istotne statystycznie jedynie dla wartości indeksu waskularyzacji w podgrupach skutecznie i nieskutecznie leczonych farmakologicznie. Brak istotności statystycznej wynikać może z niewielkiej liczebności grup i po przeprowadzeniu badań na większą skalę technika VOCAL i obliczanie indeksów przepływów mogą być obiecującym markerem skuteczności farmakoterapii. Opisywane

jest wykorzystanie technik dopplerowskich w diagnostyce ciąży ektopowej. Zastosowanie badania Color Doppler i Power Doppler pozwala zwiększyć czułość diagnostyczną badania ultrasonograficznego w rozpoznawaniu ciąży jajowodowej (134, 135). W pracy Elito et al. przedstawiono predykcyjny model punktowy dla powodzenia leczenia farmakologicznego. W analizie uwzględniono poza poziomem beta-hCG, rozmiarem i typem zmiany także rodzaj przepływu naczyniowego w zmianie patologicznej odpowiadającej ciąży jajowodowej. Stwierdzono, że rodzaj przepływu w badaniu Color Doppler może być najlepszym predyktorem sukcesu farmakoterapii jednak w połączeniu z innymi parametrami, nie jako pojedynczy marker (132).

W badaniu Frates et al. badano związek uzyskanych z badania ultrasonograficznego danych z pęknięciem jajowodu w przypadkach ciąży ektopowej – nie wykazano, aby stwierdzenie zmiany patologicznej w przydatkach, jej rozmiar, nasilenie przepływu dopplerowskiego w obrębie zmiany były markerami pęknięcia jajowodu u kobiet z ciążą jajowodową. Nie badano natomiast parametrów ultrasonograficznych w badaniu technikami dopplerowskimi jako predyktorów skuteczności leczenia farmakologicznego, czy postępowania wyczekującego (133).

W badaniu ultrasonograficznym analizie poddawano także inne parametry mogące mieć znaczenie w określaniu ryzyka niepowodzenia terapii metotreksatem. Są to: obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej i szerokość echa endometrium mierzona w najszerszym miejscu w przekroju podłużnym macicy. W niniejszej pracy nie wykazano różnic statystycznie istotnych w powyższych parametrach, a także w analizie objętości macicy dla grupy pacjentek, u których zastosowano obserwację. W przypadku grupy leczonej farmakologicznie różnica dla szerokości echa endometrium okazała się być istotna statystycznie – niższa dla podgrupy leczonej skutecznie, co może mieć związek z wyższymi wartościami beta-hCG w podgrupie nieskutecznej farmakoterapii. Gonadotropina kosmówkowa powoduje proliferację endometrium, stąd możliwa zależność szerokości endometrium od poziomu beta-hCG, a co za tym idzie związek ze skutecznością farmakoterapii (136). W dwóch pracach, w których analizowano szerokość endometrium w zależności od skuteczności farmakoterapii nie wykazano różnic w podgrupach skutecznie i nieskutecznie leczonej inaczej niż w mojej analizie (101, 113). Wydaje się jednak, iż działanie hormonu na błonę śluzową jamy macicy zwiększające jej grubość, promujące przemianę doczesnową i angiogenezę w endometrium, a także zwiększające produkcję progesteronu przez ciało żółte - sprzyjają zwiększeniu grubości

błony śluzowej w przypadkach ciąży jajowodowych z wyższym poziomem beta-hCG, które z kolei słabiej reagują na leczenie zachowawcze (136).

Doniesienia co do znaczenia obecności wolnego płynu w jamie otrzewnowej przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem dla powodzenia leczenia są wśród autorów podzielone. Część autorów dostrzega statystycznie istotną zależność między obecnością płynu w otrzewnej a skutecznością farmakoterapii – Alsammani et al., Gnisci et al. (103, 137). Inni, i tych jest więcej, podobnie jak ja, nie stwierdzili takiej zależności w swych badaniach – Vaswani et al., Bixby et al., Ozyurek et al., Lipscomb et al, Nguyen et al. (107, 112, 113, 122, 129). W badaniu Trio et al. nie stwierdzono także zależności powodzenia postępowania wyczekującego od braku obecności płynu w jamie otrzewnej, co także jest w zbieżności z moimi wynikami (100).

6. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Skuteczność leczenia ciąż jajowodowych wyniosła w przypadku postępowania wyczekującego 54,28%, 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, 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 oznaczonego 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 predykatory 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 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.

7. PIŚMIENICTWO

1. Tabibzadeh S., Babaknia A.: The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion, *Mol. Hum. Rep.* 1995, vol 1, *Hum. Rep.* 1995, vol. 10 no 6:579-1602.
2. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMC* 2005; 173(8):905-912
3. Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010 Jul-Aug;16(4):432-44. doi: 10.1093/humupd/dmp057. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20071358; PMCID: PMC2880914.
4. Madhra M, Otify M, Horne AW. Ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol and Reprod Medicine* 2017;27:8: 245-250
5. Jia-Rong Z, Shuang-Di L, Xiao-Ping W. Eutopic or ectopic pregnancy: a competition between signals derived from the endometrium and the fallopian tube for blastocyst implantation. *Placenta.* 2009 Oct;30(10):835-9. doi: 10.1016/j.placenta.2009.07.013. Epub 2009 Aug 22. PMID: 19700192.
6. Chen L¹, Zhu D¹, Wu Q¹, Yu Y². Fertility outcomes after laparoscopic salpingectomy or salpingotomy for tubal ectopic pregnancy: A retrospective cohort study of 95 patients. *Int J Surg.* 2017 Dec;48:59-63. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.09.058. Epub 2017 Sep 22.
7. Trabert B, Holt VL, Yu O, Van Den Eeden SK, Scholes D. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med.* 2011 May;40(5):556-60. doi: 10.1016/j.amepre.2010.12.026. Erratum in: *Am J Prev Med.* 2012 Jan;42(1):107. PMID: 21496755; PMCID: PMC3093105.

8. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1707-14. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2007 Feb 1;75(3):312. PMID: 16300032.
9. Shaw JL, Oliver E, Lee KF, Entrican G, Jabbour HN, Critchley HO, Horne AW. Cotinine exposure increases Fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChR α -7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. *Am J Pathol*. 2010 Nov;177(5):2509-15. doi: 10.2353/ajpath.2010.100243. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20864676; PMCID: PMC2966807.
10. Lurie S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992 Jan 9;43(1):1-7. doi: 10.1016/0028-2243(92)90235-q. PMID: 1737602.
11. Clinical Practise Guideline. The Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. Insititude of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Phisicians of Ireland. Guideline No. 33, 2017.
12. 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 Jan;184:108-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.038. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25490001.
13. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 23;361(4):379-87. doi: 10.1056/NEJMcp0810384. PMID: 19625718.
14. Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, Aldis AE, Thibodeau M. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics*. 1996 Jul;16(4):755-74; discussion 775. doi: 10.1148/radiographics.16.4.8835969. PMID: 883596
15. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update*. 2014 Mar-Apr;20(2):250-61. doi: 10.1093/humupd/dmt047. Epub 2013 Oct 6. PMID: 24101604.

16. Pereira PP, Cabar FR, Zugaib M. Association between ultrasound findings and extent of trophoblastic invasion into the tubal wall in ampullary pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:472-476.
17. Hammer RA, Milad MP. Overview of the management of tubal pregnancy. *Gl. Libr. Women's med.* (ISSN: 17562228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10046.
18. O'Herlihy Deaths in early pregnancy. Lewis G. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). *Saving mothers' lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood safe 2006-2008. The Eight Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom* BJOG 2011;118 (Suppl. I): 1-203
19. Barker LT, Zhou S. The Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *Ann Emerg Med.* 2015 Aug;66(2):192-3. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.11.020. Epub 2014 Dec 25. PMID: 25544735.
20. Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid.* 2009 Apr 20;2009:1406. PMID: 19445747; PMCID: PMC2907783.
21. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Oct 9;112(41):693-703; quiz 704-5. doi: 10.3238/arztebl.2015.0693. PMID: 26554319; PMCID: PMC4643163.
22. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 2005 Aug 13-19;366(9485):583-91. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67103-6. PMID: 16099295.
23. Leke RJ, Goyaux N, Matsuda T, Thonneau PF. Ectopic pregnancy in Africa: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2004 Apr;103(4):692-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000120146.48098.f2. PMID: 15051561.
24. Jachymski T, Moczulska H, Guzowski G, Pomorski M, Piątek Sz, Zimmer M, Rokita W, Wielgoś M, Sieroszewski P (2018) Conservative treatment of abnormally located intrauterine pregnancies (cervical and cesarean scar pregnancies): a multicenter analysis

(Polish series), The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2018.1514009

25. Walker J. Ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2007; 50:89-99.

26. Cheng L, Bostwick DG (2006). *Essentials of anatomic pathology*. Springer. pp. 1093–. ISBN 978-1-58829-461-6. Retrieved 18 November 2010.

27. Blaustein A, Kurman RJ (2002). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer. pp. 619–. ISBN 978-0-387-95203-1. Retrieved 18 November 2010

28. Budowick M, Johnson RB, Genadry R, Parmley TH, Woodruff D. The Histopathology of the Developing Tubal Ectopic Pregnancy. Fertility and Sterility Volume 34, Issue 2, August 1980, Pages 169-171

29. Shaw JLV et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFkB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy AmJ Pathol 2011;178:253-260

30. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol. 2003 Feb 1;157(3):185-94. doi: 10.1093/aje/kwf190. PMID: 12543617.

31. Majhi AK, Roy N, Karmakar KS, Banerjee PK. Ectopic pregnancy--an analysis of 180 cases. J Indian Med Assoc. 2007 Jun;105(6):308, 310, 312 passim. PMID: 18232175.

32. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006 Dec;46(6):521-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00653.x. PMID: 17116058.

33. Gervaise A, Masson L, de Tayrac R Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies Fertil Steril 2004

34. Buster JE, Krotz S Reproductive performance after ectopic pregnancy *Semin Reprod Med* 2007
35. Kobayashi M, Hellman LM, Fillisti LP. Ultrasound. An aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1969 Apr 15;103(8):1131-40. PMID: 5774690.
36. Bottomley C, Van Belle V, Mukri F, Kirk E, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The optimal timing of an ultrasound scan to assess the location and viability of an early pregnancy. *Hum Reprod.* 2009 Aug;24(8):1811-7. doi: 10.1093/humrep/dep084. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19363041.
37. Kirk E, Daemen A, Papageorgiou AT, Bottomley C, Condous G, De Moor B, Timmerman D, Bourne T. Why are some ectopic pregnancies characterized as pregnancies of unknown location at the initial transvaginal ultrasound examination? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(11):1150-4. doi: 10.1080/00016340802443822. PMID: 18846452.
38. Condous G, Lu C, Van Huffel SV, Timmerman D, Bourne T. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Sep;86(3):351-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.04.004. PMID: 15325852.
39. Condous G, Van Calster B, Kirk E, Haider Z, Timmerman D, Van Huffel S, Bourne T. Prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jun;29(6):680-7. doi: 10.1002/uog.4015. PMID: 17486691.
40. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod.* 2005 May;20(5):1404-9. doi: 10.1093/humrep/deh770. Epub 2005 Feb 3. PMID: 15695311.
41. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med.* 1994 Apr;13(4):259-

66. doi: 10.7863/jum.1994.13.4.259. PMID: 7932989.

42. Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, Aldis AE, Thibodeau M. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics*. 1996 Jul;16(4):755-74; discussion 775. doi: 10.1148/radiographics.16.4.8835969. PMID: 8835969.

43. Jurkovic D, Wilkinson H. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BMJ*. 2011 Jun 10;342:d3397. doi: 10.1136/bmj.d3397. PMID: 21665933.

44. Mehta TS, Levine D, McArdle CR. Lack of sensitivity of endometrial thickness in predicting the presence of an ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med*. 1999 Feb;18(2):117-22; quiz 123-4. doi: 10.7863/jum.1999.18.2.117. PMID: 10206804.

45. Benson CB, Doubilet PM, Peters HE, Frates MC. Intrauterine fluid with ectopic pregnancy: a reappraisal. *J Ultrasound Med*. 2013 Mar;32(3):389-93. doi: 10.7863/jum.2013.32.3.389. PMID: 23443178.

46. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, Chung K, Condous G, Goldstein S, Hajenius PJ, Mol BW, Molinaro T, O'Flynn O'Brien KL, Husicka R, Sammel M, Timmerman D. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):857-66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.006. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20947073; PMCID: PMC3032825.

47. Nadim B, Lu C, Infante F, Reid S, Condous G. Relationship Between Ultrasonographic and Biochemical Markers of Tubal Ectopic Pregnancy and Success of Subsequent Management. *J Ultrasound Med*. 2018 Dec;37(12):2899-2907. doi: 10.1002/jum.14652. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29675930.

48. Atri M, de Stempel J, Bret PM. Accuracy of transvaginal ultrasonography for detection of hematosalpinx in ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 1992 May;20(4):255-61. doi: 10.1002/jcu.1870200406. PMID: 1315799.

49. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J*. 1977 Dec 3;2(6100):1450-1. doi: 10.1136/bmj.2.6100.1450. PMID: 589262; PMCID: PMC1632644.
50. Zimmer M. 2001 Ocena gęstości unaczynienia patologicznych zmian w obrębie mięśnia macicy za pomocą własnej metodyki z wykorzystaniem ultrasonograficznego systemu power-doppler. AM AM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław
51. Brązert, J. and Basta, A. 2004. *Ultrasonografia dopplerowska w położnictwie i ginekologii*. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Instytut Chemii Bioorganicznej. Polska Akademia Nauk, Poznań.
52. Merz, E. 1999. *Diagnostyka ultrasonograficzna w ginekologii i położnictwie*. Wydawn. Medyczne Urban i Partner, Wrocław.
53. Gosling, R. G. and King, D. H. 1974. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 67, 6 Pt 1, 447–449.
54. Pourcelot, L. 1975. Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels. *La Revue du praticien* 25, 59, 4671–4680.
55. Stuart, B., Drumm, J., FitzGerald, D. E., and Duignan, N. M. 1980. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology* 87, 9, 780–785.
56. Yagel, S., Cohen, S. M., Shapiro, I., and Valsky, D. V. 2007. 3D and 4D ultrasound in fetal cardiac scanning: a new look at the fetal heart. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 29, 1, 81–95.
57. Deng, J. 2003. Terminology of three-dimensional and four-dimensional ultrasound imaging of the fetal heart and other moving body parts. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 22, 4, 336–344.

58. Chaoui, R., Kalache, K. D., and Hartung, J. 2001. Application of three-dimensional power Doppler ultrasound in prenatal diagnosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 17, 1, 22–29.
59. Sciaky-Tamir, Y., Cohen, S. M., Hochner-Celnikier, D., Valsky, D. V., Messing, B., and Yagel, S. 2006. Three-dimensional power Doppler (3DPD) ultrasound in the diagnosis and follow-up of fetal vascular anomalies. *American journal of obstetrics and gynecology* 194, 1, 274–281.
60. Pietryga, M., Brązert, J., and Bacela, P. 2012. *Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii*. Wydawnictwo Exemplum; Exemplum, Adamski Tomasz., Poznań.
61. Merce, L. T., Gomez, B., Engels, V., Bau, S., and Bajo, J. M. 2005. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 24, 9, 1279–1287.
62. Raine-Fenning, N. J., Campbell, B. K., Clewes, J. S., Kendall, N. R., and Johnson, I. R. 2003. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 22, 6, 633–639.
63. Yaman, C., Jesacher, K., and Polz, W. 2003. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology* 29, 12, 1681–1684.
- 64.. Kadar N, Romero R. HCG assays and ectopic pregnancy. *Lancet*. 1981 May 30;1(8231):1205-6. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92365-5. PMID: 6112542.

65. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2006 Aug;86(2):454-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.056. Epub 2006 Jun 6. PMID: 16753158.
66. Agency of Healthcare Research and Quality. Medical management of ectopic pregnancy. 2008. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=12625#Section427> (6 August 2013)
67. Condous G, Kirk E, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Failing pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. *BJOG*. 2006 May;113(5):521-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00924.x. PMID: 16637896.
68. Dart RG, Mitterando J, Dart LM. Rate of change of serial beta-human chorionic gonadotropin values as a predictor of ectopic pregnancy in patients with indeterminate transvaginal ultrasound findings. *Ann Emerg Med*. 1999 Dec;34(6):703-10. doi: 10.1016/s0196-0644(99)70094-6. PMID: 10577398.
69. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, De Smet F, Timmerman D, Bourne T. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Dec;26(7):770-5. doi: 10.1002/uog.2636. PMID: 16308901.
70. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1744-50. doi: 10.1093/humrep/dem073. Epub 2007 Apr 27. PMID: 17468257.
71. Cordina M, Schramm-Gajraj K, Ross JA, Lautman K, Jurkovic D. Introduction of a single visit protocol in the management of selected patients with pregnancy of unknown location: a prospective study. *BJOG*. 2011 May;118(6):693-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02893.x. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21332634.

72. Van Calster B, Abdallah Y, Guha S, Kirk E, Van Hoorde K, Condous G, Preisler J, Hoo W, Stalder C, Bottomley C, Timmerman D, Bourne T. Rationalizing the management of pregnancies of unknown location: temporal and external validation of a risk prediction model on 1962 pregnancies. *Hum Reprod.* 2013 Mar;28(3):609-16. doi: 10.1093/humrep/des440. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23293216.
73. Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists. Green Top Guide No.25. The Management of Early Pregnancy Loss. London, UK. RCOG Press, 2006.
74. Katsikis I, Rousso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Receiver operator characteristics and diagnostic value of progesterone and CA-125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Apr 1;125(2):226-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.014. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16303230.
75. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998 Nov;13(11):3220-7. doi: 10.1093/humrep/13.11.3220. PMID: 9853884.
76. Jakub Sliwa, Anna Kryza-Ottou, Anna Rosner-Tenerowicz, Maciej Kaczorowski, Mariusz Zimmer, Zygmunt Domagala. Comparison of the diagnostic value of histopathological examinations of miscarriage products after pharmacological induction of miscarriage and curettage. *Ginekol Pol* 2019;90(6):331-335. DOI: 10.5603/GP.2019.0061
77. Chung K, Chandavarkar U, Opper N, Barnhart K. Reevaluating the role of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Fertil Steril.* 2011 Sep;96(3):659-62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.017. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21733502.
78. Taylor RN, Padula C, Goldsmith PC. Pitfall in the diagnosis of ectopic pregnancy: immunocytochemical evaluation in a patient with false-negative serum beta-hCG levels. *Obstet Gynecol.* 1988 Jun;71(6 Pt 2):1035-8. PMID: 2453820.

79. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG (2010). The management of tubal pregnancy. Clinical Guideline No. 21 (revised). London:RCOG Press.
80. Vermesh M, Presser SC. Reproductive outcome after linear salpingostomy for ectopic gestation: a prospective 3-year follow-up. *Fertil Steril*. 1992 Mar;57(3):682-4. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54921-8. PMID: 1531468.
81. Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, Kallfelt B, Lindblom B Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial versus laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 70:343-348 doi: 10.3109/0001634910900785
82. Suhaiza Salleh Æ Ian Arthur Persistent peritoneal trophoblastic implantation following salpingotomy, salpingectomy, and methotrexate for ectopic pregnancy *Gynecol Surg* (2005) 2: 195–196 DOI 10.1007/s10397-005-0111-y
83. Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstetr Gynecol* 73:400-404
84. Graczykowski JW, Mishell DR Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol*. 1997 Jan;89(1):118-22. doi: 10.1016/s0029-7844(96)00370-5. PMID: 8990451.
85. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J; GROG. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod*. 2013 May;28(5):1247-53. doi: 10.1093/humrep/det037. Epub 2013 Mar 12. PMID: 23482340.
86. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, Barnhart KT, Yalcinkaya TM, Verhoeve HR, Graziosi GCM, Koks CAM, Klinte I, Hogström L, Janssen ICAH, Kragt H, Hoek A, Trimbos-Kemper TCM, Broekmans FJM, Willemsen WNP, Ankum WM, Mol BW, van Wely M, van der Veen F, Hajenius PJ; European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1483-1489. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60123-9. Epub 2014 Feb

3. PMID: 24499812.

87. Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ et al Fertility after consevative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 13: 1804-1809. doi:10.1093/humrep/13.7.1804

88. Li J, Jiang K, Zhao F. Fertility outcome analysis after surgical management of tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2015 Sep 8;5(9):e007339. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007339. PMID: 26351180; PMCID: PMC4563265.

89. Grynnerup AG, Lindhard A, Sørensen S. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Nov;92(11):1297-303. doi: 10.1111/aogs.12234. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24032634.

90. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jun;168(6 Pt 1):1759-62; discussion 1762-5. doi: 10.1016/0002-9378(93)90687-e. PMID: 8317518.

91. Şükür YE, Koyuncu K, Seval MM, Çetinkaya E, Dökmeci F. Comparison of alternative β hCG follow-up protocols after single-dose methotrexate therapy for tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Dec;296(6):1161-1165. doi: 10.1007/s00404-017-4527-1. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28932897.

92. National Institute for Clinical Excellence, NICE (2012). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. Clinical Guidline No. 154. Manchester:NICE.

93. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane database systemic rewiev (Online)* 2007(1):CD000324

94. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jun;178(6):1354-8. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70343-6. PMID: 9662322.

95. Aydoğmuş S¹, Aydoğmuş H², Gençdal S², Kelekçi S; Density of tubal ring vascularization: A new marker for prediction of success of medical treatment in tubal ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Oct;217:113-118. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.022. Epub 2017 Aug 26.
96. Cohen DR, Falcone T, Khalife S Methotrexat: local versus intramuscular. *Fertil Steril* 65:206-207
97. Atri M, Bret PM, Tulandi T. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy: initial appearance and evolution at transvaginal US. *Radiology.* 1993 Jan;186(1):83-6. doi: 10.1148/radiology.186.1.7677975. PMID: 7677975.
98. Atri M, Chow CM, Kintzen G, Gillett P, Aldis AA, Thibodeau M et al (2001) Expectant management of ectopic pregnancies:clinical and sonographics predictors. *AJR* 176:123-127
99. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH Prognostic factors for succesful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 63:469-472
100. Helmy S, |Sawyer E, Ofili-Yebovi D, Yazbek J et al (2007) Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:988-993. doi:10.1002/uog.5186
101. Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a retrospective study. *Iran J Reprod Med.* 2015 Jun;13(6):351-4. PMID: 26330849; PMCID: PMC4555054.
- 102.Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1192-4. doi: 10.1067/mob.2003.310. PMID: 12748475.
103. Alsammani MA, Moona NA. Predictors of Success of a Single-Dose Methotrexate in the Treatment of Ectopic Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India.* 2016 Aug;66(4):233-8. doi:

- 10.1007/s13224-014-0668-3. Epub 2015 Jan 31. PMID: 27382215; PMCID: PMC4912484.
104. Ustunyurt E, Duran M, Coskun E, Ustunyurt ÖB, Simşek H. Role of initial and day 4 human chorionic gonadotropin levels in predicting the outcome of single-dose methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1149-52. doi: 10.1007/s00404-013-2879-8. Epub 2013 May 12. PMID: 23666603.
105. Bottin P, Gnisci A, Crochet P, Butzbach P, Cravello L, Gamberre M, Agostini A. Valeur pronostique de la cinétique précoce du taux d'hCG après injection de méthotrexate pour grossesse extra-utérine [Prognostic value of early hCG changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Jan;42(1):3-7. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2013.08.006. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24309031.
106. Orozco EM, Sánchez-Durán MA, Bello-Muñoz JC, Sagalá J, Carreras E, Roura LC. β -hCG and prediction of therapeutic success in ectopic pregnancies treated with methotrexate, results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr;28(6):695-9. doi: 10.3109/14767058.2014.928857. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24871360.
107. Vaswani PR. Predictors of success of medical management of ectopic pregnancy in a tertiary care hospital in United arab emirates. *J Clin Diagn Res*. 2014 Aug;8(8):OC04-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/8152.4712. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25302237; PMCID: PMC4190761.
108. Kirk E, Van Calster B, Condous G, Papageorghiou AT, Gevaert O, Van Huffel S, De Moor B, Timmerman D, Bourne T. Ectopic pregnancy: using the hCG ratio to select women for expectant or medical management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Mar;90(3):264-72. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01053.x. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21306315.
109. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr;101(4):778-84. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03158-7. PMID:

12681886.

110. Helmy S, Bader Y, Pablik E, Tiringir D, Pils S, Laml T, Kölbl H, Koch M. Cut-off value of initial serum β -hCG level predicting a successful MTX therapy in tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:175-80. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.033. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24956362.

111. Sendy F, AlShehri E, AlAjmi A, Bamanie E, Appani S, Shams T. Failure rate of single dose methotrexate in management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Int.* 2015;2015:902426. doi: 10.1155/2015/902426. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25861275; PMCID: PMC4377505.

112. Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2005 May;24(5):591-8. doi: 10.7863/jum.2005.24.5.591. PMID: 15840789.

113. Ozyurek ES, Akmut E, Kaya E, Akca A, Akbayır O. Predictors of failure of the commonly used single-dose methotrexate protocol for treating tubal ectopic pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Dec;56(6):755-760. doi: 10.1016/j.tjog.2017.10.009. PMID: 29241915.

114. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oç A, Biberoglu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004 Dec;270(4):201-4. doi: 10.1007/s00404-003-0543-4. Epub 2003 Sep 3. PMID: 12955534.

115. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril.* 2000 Nov;74(5):877-80. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01547-8. PMID: 11056225.

116. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1998 Dec;92(6):989-94.

doi: 10.1016/s0029-7844(98)00324-x. PMID: 9840564.

117. Ylöstalo P, Cacciatore B, Korhonen J, Kääriäinen M, Mäkelä P, Sjöberg J, Stenman UH, Tenhunen A. Expectant management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993 Apr;49(1-2):83-4. doi: 10.1016/0028-2243(93)90126-w. PMID: 8365528.

118. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril.* 1995 Jan;63(1):15-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57289-6. PMID: 7805905.

119. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1994 Apr;61(4):632-6. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56638-2. PMID: 8150103.

120. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson AN, Jamil A, Schramm K, Sana Y, Otify M, Farahani L, Nunes N, Ambler G, Ross JA. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Feb;49(2):171-176. doi: 10.1002/uog.17329. Epub 2017 Jan 6. PMID: 27731538.

121. Wu J, Ludlow JP, De Vries B, Black K, Beale P. Single-dose methotrexate treatment for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location and progesterone as a predictor of success. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014 Oct;54(5):469-74. doi: 10.1111/ajo.12247. PMID: 25287564.

122. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23;341(26):1974-8. doi: 10.1056/NEJM199912233412604. PMID: 10607814.

123. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson AN, Jamil A, Schramm K, Sana Y, Otify M, Farahani L, Nunes N, Ambler G, Ross JA. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Feb;49(2):171-176. doi:

10.1002/uog.17329. Epub 2017 Jan 6. PMID: 27731538.

124. Alshimmiri MM, Al-Saleh EA, Al-Harmi JA, AlSalili MB, Adwani AA, Ibrahim ME. Treatment of ectopic pregnancy with a single intramuscular dose of methotrexate. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Aug;268(3):181-3. doi: 10.1007/s00404-002-0357-9. Epub 2002 Sep 7. PMID: 12942247.

125. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1221-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.070. PMID: 15136080.

126. da Costa Soares R, Elito J Jr, Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Oct;278(4):319-24. doi: 10.1007/s00404-008-0589-4. Epub 2008 Feb 15. PMID: 18274766.

127. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Jun;23(6):552-6. doi: 10.1002/uog.1061. PMID: 15170794.

128. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):630.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.022. PMID: 20510964.

129. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Horne AW, Tong S. Using a decline in serum hCG between days 0-4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Feb 1;13:30. doi: 10.1186/1471-2393-13-30. PMID: 23369098; PMCID: PMC3577505.

130. Agostini A, Blanc K, Ronda I, Romain F, Capelle M, Blanc B. Prognostic value of human chorionic gonadotropin changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):504-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.138. Epub 2007 Apr 6.

PMID: 17418833.

131. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2719-22. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135774. PMID: 8567799.

132. 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 Nov;67(2):75-9. doi: 10.1016/s0020-7292(99)00114-9. PMID: 10636050.

133. Frates MC, Doubilet PM, Peters HE, Benson CB. Adnexal sonographic findings in ectopic pregnancy and their correlation with tubal rupture and human chorionic gonadotropin levels. *J Ultrasound Med.* 2014 Apr;33(4):697-703. doi: 10.7863/ultra.33.4.697. PMID: 24658951.

134. Emerson DS, Cartier MS, Altieri LA, Felker RE, Smith WC, Stovall TG, Gray LA. Diagnostic efficacy of endovaginal color Doppler flow imaging in an ectopic pregnancy screening program. *Radiology.* 1992 May;183(2):413-20. doi: 10.1148/radiology.183.2.1561342. PMID: 1561342.

135. Pellerito JS, Taylor KJ, Quedens-Case C, Hammers LW, Scoutt LM, Ramos IM, Meyer WR. Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. *Radiology.* 1992 May;183(2):407-11. doi: 10.1148/radiology.183.2.1561341. PMID: 1561341.

136. Głodek A, Kubiczak M, Urbaniak P, Walkowiak G, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. Ludzka gonadotropina kosmówkowa--znanyhormon o nieznanym funkcjach [Human chorionic gonadotropin--a well-known hormone with unknown functions]. *Ginekol Pol.* 2012 Oct;83(10):766-71. Polish. PMID: 23383563.

137. 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 Jun;43(6):698-701. doi: 10.1002/uog.13255. Epub 2014 May 8. PMID: 24265158.

8. SPIS TABEL

Tab 1. Schematy leczenia farmakologicznego ciąży jajowodowej – podanie domięśniowe metotreksatu

Tab 2. Warunki włączenia pacjentek z ciążą jajowodową do leczenia farmakologicznego

Tab. 3 Charakterystyka ogólna grupy zakwalifikowanej do obserwacji

Tab. 4 Historia położnicza kobiet objętych obserwacją – długość trwania ciąży, liczba ciąż i porodów w wywiadzie

Tab. 5 Występowanie czynników ryzyka w grupie pacjentek poddanych obserwacji w zależności od skuteczności leczenia

Tab. 6 Występowanie objawów klinicznych w badanej grupie poddanej obserwacji z uwzględnieniem rezultatu leczenia

Tab. 7 Szczegółowe przedstawienie występowania objawów klinicznych w grupie poddanej obserwacji z uwzględnieniem skuteczności leczenia

Tab. 8 Wyniki oznaczenia poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania, po 48 godzinach oraz stosunek obu poziomów – beta-hCG 2/0 w grupie poddanej obserwacji

Tab. 9 Porównanie wyników poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania, 48 godzin później oraz stosunku poziomów beta-hCG 2/0 w zależności od skuteczności postępowania wyczekującego

Tab. 10 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny w dniu rozpoznania w grupie poddanej obserwacji

Tab. 11 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny (Hb) w dniu rozpoznania w grupie obserwacji z uwzględnieniem skuteczności postępowania wyczekującego

Tab. 12 Obraz ultrasonograficzny z podziałem na typy zmian w ciąży jajowodowej w grupie kobiet poddanych obserwacji z uwzględnieniem postępowania

Tab. 13 Objętość zmiany odpowiadającej ciąży jajowodowej w zależności od rezultatu postępowania wyczekującego

Tab. 14 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – indeks waskularyzacji (VI), indeks przepływu (FI), indeks przepływu naczyniowego (VFI) zmiany stwierdzonej w przydatkach wykonane metodą VOCAL w grupie postępowania wyczekującego

Tab. 15 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – indeks waskularyzacji (VI), indeks przepływu (FI), indeks przepływu naczyniowego (VFI) zmiany stwierdzonej w przydatkach wykonane metodą VOCAL z uwzględnieniem skuteczności postępowania zachowawczego

Tab. 16 Charakterystyka obrazu trzonu macicy w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na podgrupy u pacjentek w grupie postępowania wyczekującego

Tab. 17 Charakterystyka obrazu trzonu macicy w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na podgrupy u pacjentek w grupie postępowania wyczekującego

Tab. 18 Obecność wolnego płynu w jamie otrzewnowej z uwzględnieniem znamienności objętości płynu ocenionej subiektywnie na podstawie USG w zależności od rezultatu postępowania wyczekującego

Tab. 19 Charakterystyka ogólna grupy leczonej farmakologicznie

Tab. 20 Historia położnicza kobiet w grupie II

Tab. 21 Występowanie objawów klinicznych w grupie kobiet leczonych farmakologicznie z uwzględnieniem rezultatu leczenia

Tab. 22 Szczegółowe przedstawienie występowania objawów klinicznych w badanej grupie leczenia farmakologicznego z uwzględnieniem rezultatu leczenia

Tab. 23 Wyniki oznaczenia poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania, po 48 godzinach oraz stosunek obu poziomów – beta-hCG 2/0 w grupie leczonej farmakologicznie

Tab. 24 Porównanie wyników poziomu beta-hCG w dniu rozpoznania oraz 48 godzin później oraz stosunku poziomów beta-hCG 2/0 w zależności od skuteczności leczenia farmakologicznego

Tab. 25 Wyniki poziomu beta-hCG w dniu podania metotreksatu oraz w 2, 4, 7 dniu po podaniu leku w grupie pacjentek leczonych farmakologicznie

Tab. 26 Wyniki przedstawiające poziom beta-hCG w dniu podania metotreksatu oraz w 2, 4, 7 dniu po podaniu leku w grupie pacjentek leczonych farmakologicznie z uwzględnieniem wyniku leczenia

Tab. 27 Porównanie stosunku poziomów beta-hCG w kolejnych dniach od podania metotreksatu do poziomu z dnia podania oraz stosunek poziomu beta-hCG w dniach 7 i 4 po otrzymaniu leku z uwzględnieniem efektu leczenia

Tab. 28 Różnice w dynamice zmian poziomów beta-hCG w dobie 0-4 w podgrupie skutecznie i nieskutecznie leczonej metotreksatem

Tab. 29 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny w grupie II

Tab. 30 Wartości progesteronu oraz hemoglobiny w grupie badanej z uwzględnieniem efektu leczenia

Tab. 31 Obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej w grupie kobiet leczonych farmakologicznie z uwzględnieniem skuteczności leczenia

Tab. 32 Objętość i średni wymiar zmiany odpowiadającej ciąży jajowodowej w zależności

od rezultatu leczenia

Tab. 33 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – zmiany patologicznej stwierdzanej w przydatkach wykonane metodą VOCAL w grupie leczenia farmakologicznego

Tab. 34 Wartości charakteryzujące przepływ w zadanej objętości – zmiany stwierdzanej w przydatkach wykonane metodą VOCAL z uwzględnieniem skuteczności leczenia farmakologicznego

Tab. 35 Charakterystyka obrazu trzonu macicy w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na grupę skutecznie i nieskutecznie leczonych farmakologicznie

Tab. 36 Obecność płynu w zatoce Douglasa w grupie badanej wraz z uwzględnieniem skuteczności leczenia farmakologicznego

9. 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 metotretksatem
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 50mg/m² 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.

10. 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.