

Na celowniku ciąża pozamaciczna

ILAN E. TIMOR-TRITSCH, MD, STEVEN R. GOLDSTEIN, MD

Mając do czynienia z ciążą o nieznanym lokalizacji, należy pamiętać o badaniach wspomagających proces diagnostyczny: ocenie stężenia hCG w surowicy, wartościach progowych i różnicujących dla uwidocznienia ciąży w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym oraz uwidocznieniu zarodka i struktur pozazarodkowych w odpowiednim momencie.

Ciąża pozamaciczna (ectopic pregnancy, EP) to w dalszym ciągu jedno z największych wyzwań w medycynie. U pacjentki zgłaszającej się z biochemicznym potwierdzeniem obecności wczesnej ciąży, w zależności od wyniku badania ultrasonograficznego, na tym etapie możemy mieć do czynienia z następującymi sytuacjami: potwierdzoną ciążą wewnątrzmaciczną (intrauterine pregnancy, IUP), potwierdzoną ciążą pozamaciczną oraz ciążą o nieznanym umiejscowieniu (pregnancy of unknown location, PUL). Rozważmy następujące przypadki:

PRZYPADK 1

Pacjentka 1 zgłasza się z powodu plamienia z dróg rodnych. Od ostatniej miesiączki upłynęło 5 tygodni i 1 dzień. W wywiadzie stan zapalny miednicy mniejszej. Przed trzema tygodniami pacjentka przeszła zabieg zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro* fertilization, IVF) z transferem 2 blastocyst do jamy macicy. Obserwowany wzrost stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (human chorionic gonadotropin, hCG) w surowicy został zinterpretowany przez specjalistę medycyny rozrodu jako prawidłowy. Według obliczeń wynikających z daty zapłodnienia ciąża ma 5 tygodni i 1 dzień. Stężenie hCG w dniu poprzedzającym zgłoszenie się do lekarza wynosiło 2500 IU/l. W przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym stwierdzono tyłogiętą macicę z endometrium grubości 16 mm, dwoma drobnymi mięśniakami śródściennymi, ale nie uwidoczniono ciąży w obrębie jamy macicy. W obydwu jajnikach widoczne liczne struktury torbielowate różnej średnicy

Dr Timor-Tritsch, professor of obstetrics and gynecology, director, Obstetrical and Gynecological Ultrasound Unit, New York University School of Medicine, New York. Dr Goldstein, professor of obstetrics and gynecology, Division of Obstetrics and Gynecology, Ultrasound, New York University School of Medicine. Żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z treścią niniejszego artykułu.

(od 15 do 26 mm), niektóre z przepływem obwodowym. Stwierdzono również obecność płynu w miednicy mniejszej.

1. Prawidłowe postępowanie u tej pacjentki obejmuje:
 - a. Pomiar stężenia progesteronu w surowicy
 - b. Kolejny pomiar stężenia hCG w surowicy oraz wykonanie przezpochwowego badania USG za 48 godzin
 - c. Wykonanie laparoskopii w celu wykluczenia ciąży jajowodowej
 - d. Wykonanie przezpochwowego badania USG za 3 dni, w przypadku braku ciąży wewnątrzmacicznej podanie metotreksatu

PRZYPADK 2

U pacjentki 2 miesiączka spóźnia się 8-9 dni. W wywiadzie wczesne poronienie poprzedniej ciąży. Pacjentka wykonała test ciążowy w warunkach domowych, który okazał się dodatni. Zgłosiła się do swojego ginekologa, który zalecił przezpochwowe badanie ultrasonograficzne. W badaniu stwierdzono endometrium grubości 12 mm, nie uwidoczniono IUP. Uwidoczniono prawidłowy prawy jajnik z ciałkiem żółtym, natomiast w lewym jajniku stwierdzono torbielowatą, heterogenną strukturę o średnicy 2,5 cm. Nie stwierdzono wolnego płynu w miednicy.

2. Rozpoznanie u tej pacjentki to:
 - a. Poronienie wczesnej ciąży
 - b. Podejrzanie lewostronnej ciąży jajowodowej
 - c. PUL
 - d. Ciąża biochemiczna
3. Jakie postępowanie wybierasz u tej pacjentki:
 - a. Rozszerzenie kanału szyjki i wyłuszczenie jamy macicy w celu potwierdzenia obecności lub braku kosmków
 - b. Laparoscopia w celu potwierdzenia lub wykluczenia EP
 - c. Ilościowa ocena stężenia hCG w surowicy i powtórzenie badania za 48 godzin
 - d. Przezpochwowe badanie USG za tydzień

Prawidłowe odpowiedzi to: 1. b; 2. c; 3. c.

Wczesne biochemiczne wykrycie ciąży prowadzi do różnych sytuacji klinicznych, w których jednoznaczne ustalenie lokalizacji ciąży nie jest jeszcze możliwe, co przyczynia się do rozszerzania kategorii definiowanej jako PUL. Określenie PUL stanowi raczej termin opisowy niż konkretną jednostkę patologiczną i może odnosić się do na tyle wczesnej IUP, że jeszcze niewidocznej w USG, nieprawidłowo rozwijającej się IUP niewidocznej w badaniu oraz obumarłej lub rozwijającej się EP.

Przed omówieniem z pacjentką ultrasonograficznego i laboratoryjnego rozpoznania PUL przydatne jest rozróżnienie wartości progowych stężenia hCG od wartości różnicujących. Stężenie progowe to najmniejsze stężenie hCG, przy którym możliwe jest uwidocznienie pęcherzyka ciążowego lub pęcherzyka żółtkowego. Wartość różnicująca odnosi się do stężenia, przy którym określone prawidłowe struktury zarodka powinny być uwidocznione.

Możliwe jest także ustalenie wartości progowej i różnicującej dla uwidocznienia struktur w badaniu USG przy użyciu różnych przetworników głowic ultrasonograficznych, przy różnych częstotliwościach fali ultradźwiękowych. Zagadnienie to zostanie omówione w dalszej części artykułu.

Zastosowanie pomiarów hCG

Pomiar stężenia hCG w surowicy jest najczęściej wykonywanym badaniem laboratoryjnym w diagnostyce wczesnej ciąży. W 1981 roku Kadar i wsp. wprowadzili termin strefa różnicująca, oznaczający stężenie hCG, powyżej którego pęcherzyk ciążowy powinien być zawsze widoczny w badaniu ultrasonograficznym.^{1,2} Jeżeli przy stężeniu hCG przekraczającym 6500 IU/l w badaniu sondą przezbrzuszną w jamie macicy nie widać pęcherzyka ciążowego, należy założyć, że jest to ciąża pozamaciczna. Wprowadzenie przezpochwowej ultrasonografii o wysokiej częstotliwości przyczyniło się do zmniejszenia wartości różnicującej do stężenia 1000 IU/l.^{3,4}

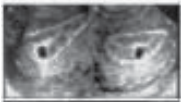
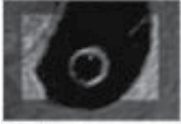
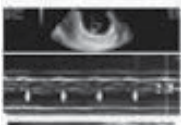

Wspomniane powyżej progowe stężenie hCG (tj. najmniejsze, przy którym definitywnie powinien być widoczny pęcherzyk ciążowy) przy ultrasonografii przezpochwowej może wynosić zaledwie 400-500 IU/l. Stężenia progowe i różnicujące zależą od wielu zmiennych, w tym położenia macicy, gęstości tkanek, obecności mięśniaków, otyłości pacjentki, doświadczenia osoby wykonującej badanie, ostrości obrazu, ciąży wielopłodowej oraz laboratorium, w którym oceniano stężenie hCG. Stężenie hCG, przy którym dana ciąża widoczna jest po raz pierwszy w USG (tzn. stężenie progowe) ma mniejsze znaczenie niż to, przy którym ciąża zawsze powinna być widoczna (stężenie różnicujące). Powszechna dostępność testów ciążowych, których czułość w większości zawiera się w przedziale 25-50 mIU/ml, przyczyniła się do częst-

szego rozpoznawania PUL, poszerzając lukę czasową między biochemicznym wykryciem ciąży a ultrasonograficznym jej potwierdzeniem i uwidocznieniem lokalizacji. W przypadku prawidłowo rozwijającej się ciąży stężenie hCG zwiększa się co 48 h o około 53-66%. Średnio stężenie to podwaja się co 2 dni. Opierając się na takim szacowaniu oczekiwanego tempa wzrostu, Condous i wsp. opracowali model regresji pozwalający przewidzieć obecność EP. Jego czułość określono na 91,7%, a swoistość na 84,2%, przy wartości predykcyjnej wykrycia EP 27,5%.⁵ Wcześniejsze badania przeprowadzone w Europie, w których wykorzystywano ten model, także zakończyły się sukcesem.^{6,7}

Stosowanie modelu regresji okazało się jednak czasochłonne i długotrwałe. Zespół z King's College (St. George Hospital, University of London, Wielka Brytania) zwrócił uwagę na kliniczną przydatność prostej oceny współczynnika hCG jako alternatywy.^{8,9} Obliczany jest on przez podzielenie wartości uzyskanej po 48 h obserwacji przez wynik pierwszego badania wykonanego przy zgłoszeniu się pacjentki. Wartość mniejsza od 1,2 rokuje źle dla żywotności ciąży, natomiast powyżej 2,0 wskazuje na prawidłowo rozwijającą się ciążę, ale nie dostarcza informacji na temat jej umiejscowienia.

Ważną do rozstrzygnięcia kwestią pozostaje, czy zastosowanie wyłącznie oceny hCG ma praktyczne zastosowanie w rozpoznaniu PUL. Część klinicystów opiera się na różnych (niestandardyzowanych) strefach różnicujących wartości hCG. Obecnie uważa się, że pojedynczy pomiar hCG nie pomaga w wykluczeniu EP i fałszywie może uspokoić lekarza, przyczyniając się do przeoczenia tego rozpoznania. W badaniu przeprowadzonym przez Condousa i wsp. oceniono dokładność diagnostyczną różnicujących zakresów stężeń hCG w osoczu przekraczających 1000, 1500 i 2000 U/l w rozpoznawaniu ciąży pozamacicznej u 569 kobiet z PUL.¹⁰ Badacze stwierdzili, że czułość i swoistość stężenia hCG przekraczającego 1000 U/l dla wykrycia ciąży pozamacicznej wynosi odpowiednio 21,7 oraz 87,3%, dla wartości powyżej 1500 U/l 15,2 oraz 93,4%, natomiast dla większych od 2000 U/l – 10,9 oraz 95,2%. Ze względu na wyniki tej pracy, pojedynczy pomiar hCG i zastosowanie stref różnicujących nie są zalecane w postępowaniu z pacjentką diagnozowaną z powodu PUL.

Inny, dość częsty scenariusz kliniczny obejmuje zbyt wolny wzrost lub utrzymywanie się wartości hCG na stałym poziomie. Na wielu oddziałach położniczo-ginekologicznych kobiety ze zbyt wolnym zwiększaniem się stężenia hCG lub jego plateau rutynowo traktowane są jak pacjentki z klinicznym rozpoznaniem ciąży pozamacicznej.¹¹ Niektórzy specjaliści zalecają podejmowanie interwencji u wszystkich kobiet, u których wzrost stężenia hCG jest mniejszy niż oczekiwany.¹² Z kolei w kilku badaniach wykazano, że w części przypadków EP z małym i malejącym stężeniem hCG następuje samoistna ich resorpcja.¹³⁻¹⁵

Struktura	Liczba tygodni		Tempo wzrostu od ostatniej miesiączki (mm/dzień)
	Wartość progowa	Wartość różnicująca	
 Pęcherzyk ciążowy	4	5	≈1
 Pęcherzyk żółtkowy	5	6	Widoczny w pęcherzyku ciążowym o średnicy 8-13 mm
 Zarodek z czynnością serca	6	7	≈1
 Oddzielenie owodni	7	8	–

RYCINA 1 Progowy i różnicujący wiek ciążowy dla ultrasonograficznej wizualizacji i tempa wzrostu prawidłowych struktur zarodkowych i pozazarodkowych

Za Barnhart K. i wsp.²⁶ Przedruk za zgodą Elsevier.

Obecnie prowadzone jest wieloośrodkowe prospektywne randomizowane badanie kontrolowane placebo, oceniające zastosowanie metotreksatu u kobiet z ciążą jajowodową niewielkich rozmiarów.¹⁶ Dostępne piśmiennictwo nie dostarcza jasnych odpowiedzi na ten temat.

Według Jurkovica należy zaniechać praktyki leczenia kobiet bez objawów z niediagnostycznymi wynikami badania ultrasonograficznego oraz małym lub utrzymującym się na stałym poziomie stężeniem hCG.¹⁷ Jak twierdzi, „leczenie tych kobiet nie przynosi wymiernych korzyści klinicznych, a zatem istnieje ryzyko, że może przynieść szkodę pacjentce. Szkada w tych przypadkach mierzona jest nie tylko częstością występowania działań niepożądanych metotreksatu, ale także poniesionymi kosztami”.¹⁷

Przydatność oceny stężenia progesteronu w diagnostyce ciąż pozamacicznych

W przeszłości wielu badaczy w celu wspomaganie procesu diagnostycznego zalecało pomiar stężenia progesteronu w surowicy.¹⁸⁻²¹ Ostatnio zakwestionowano tezę, aby badanie to miało jakkolwiek dodatkową wartość w porównaniu ze współczynnikiem stężenia hCG.²² W ośrodkach oferujących metody rozrodu wspomaganego medycznie badanie progesteronu wykonywane jest rutynowo jako część standardowego protokołu monitorującego wczesną ciążę, nie wykazano jednak, aby miało ono jakiegokolwiek zastosowanie jako narzędzie diagnostyczne u pacjentek ze stwierdzoną PUL.

Zastosowanie badania ultrasonograficznego

Przezpochwowe badanie ultrasonograficzne uważane jest za najlepsze i najbardziej wiarygodne narzędzie diagnostyczne w ocenie żywotności, wieku ciążowego i rozwoju prawidłowej ciąży. Ponadto wynik badania USG ma krytyczne znaczenie w podejmowaniu decyzji w przypadkach podejrzenia EP. W przypadku prawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej, podczas badania ultrasonograficznego wykonanego sondą przezpochwową o wysokiej częstotliwości, można wykryć najmniejszy pęcherzyk ciążowy (o średnicy 2-3 mm) z echogenną obwódką, zagnieżdżony głęboko w przedniej lub tylnej warstwie błony śluzowej macicy już na etapie 4 tygodni i 2-3 dni od ostatniej miesiączki (wartość progowa), natomiast uwidocznienie ciąży wewnątrzmacicznej powinno być zawsze możliwe w 5 tygodniu od ostatniej miesiączki (wartość różnicująca). Pęcherzyk żółtkowy może być widoczny na etapie 5 tygodni, natomiast musi być widoczny 6 tygodni od ostatniej miesiączki i nie powinien mierzyć więcej niż 6 mm.

Zarodek z czynnością serca można uwidocznic już na etapie 6 tygodni ciąży, a na etapie 6 tygodni i 4 dni powinien być już widoczny w każdej prawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej. Podobnie jak z wartościami hCG, najważniejszą kwestią nie jest to, jak wcześnie możemy wykryć czynność serca zarodka (wartość progowa), ale w którym momencie ciąży musimy ją uwidocznic, aby stwierdzić, że jest to zarodek zdolny do dalszego rozwoju (wartość różnicująca). Chociaż obecność owodni nie ma znacze-

nia w ocenie wieku ciąży, to na etapie 7 tygodni powinna być widoczna jako oddzielna struktura odgraniczona od echa zarodka. Każdy z tych kluczowych etapów rozwojowych oparty jest na założeniu idealnego, 28-dniowego cyklu miesięczkowego, należy jednak zachować ostrożność w określaniu wieku ciąży w przypadkach, kiedy długość cyklu różni się od tej podręcznikowej normy (ryc. 1).

Tempo rozwoju zarodka i struktur pozazarodkowych także mogą pomóc w określeniu wieku ciąży i jej zdolności do prawidłowego rozwoju. Prawidłowy pęcherzyk ciążowy zwiększa swoją średnicę o około 1 mm dziennie. Od chwili uwidocznienia w podobnym tempie wzrasta zarodek. Prawidłowy pęcherzyk żółtkowy (o średnicy 4-6 mm) powinien być widoczny w prawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej na etapie, kiedy średnica pęcherzyka ciążowego wynosi 8-13 mm. Wszystkie te parametry mogą pomóc w ocenie, czy ciąża rozwija się prawidłowo, czy nie.²³

Zakres różnicujący wieku ciąży, w którym należy uwidocznić pęcherzyk żółtkowy, zależy zarówno od aparatu USG, jak i częstotliwości przetwornika użytej sondy. Przy sondzie przezpochwowej o częstotliwości 5 MHz prawidłowy pęcherzyk żółtkowy powinien być uwidoczniiony w pęcherzyku ciążowym o średnicy 13 mm. Przy zastosowaniu sondy o częstotliwości 5-9 MHz pęcherzyk żółtkowy o średnicy 3-4 mm powinien być widoczny już w pęcherzyku ciążowym o średnicy 5 mm.²³ Korzystając z sond o wysokiej częstotliwości, ci sami autorzy stwierdzili, że wszystkie cięższe bez widocznego pęcherzyka żółtkowego w pęcherzyku ciążowym o średnicy 5 mm i bez żywego zarodka w pęcherzyku ciążowym o średnicy 13 mm okazały się nieprawidłowe, mimo prawidłowego usytuowania w jamie macicy. Abaid i wsp. na podstawie badania 179 ciężarnych stwierdzili, że brak czynności serca w przypadku uwidocznienia zarodka o długości CRL 3,5 mm lub większej, niezależnie od obecności lub braku krwawienia z dróg rodnych, w 100% przewiduje obumarcie ciąży.²⁴

Zawsze należy pamiętać, że ocena ultrasonograficzna wczesnej ciąży w dużej mierze zależy od zastosowanego sprzętu (tj. częstotliwości przetwornika), obecności mięśniaków macicy oraz ostrości wzroku osoby badającej.

Zasadnicze różnice w postępowaniu w przypadkach PUL

Specjaliści na całym świecie w zasadzie są zgodni w ocenie przydatności ultrasonografii przezpochwowej i pomiarów stężenia hCG w surowicy w diagnostyce EP. Za pomocą obu badań łatwo można ustalić ostateczne rozpoznanie w postaci IUP lub EP. Nie ma zgody dotyczącej optymalnego protokołu diagnostycznego w przypadku PUL. Mimo że Condous i wsp. opublikowali w 2006 roku opracowanie, w którym zawarto konsensus w tej kwestii, utrzymują się istotne różnice zdań, zwłaszcza na temat postępowania w populacji zaliczanej do grupy wysokiego ryzyka oraz klasyfikacji końcowych rozpoznań.²⁵

W 2009 roku na skutek wysiłków autorytetów w tej dziedzinie, zainteresowanych zniesieniem wspomnianych różnic, odbyło się szereg spotkań w Londynie, Hamburgu oraz w Atlancie w stanie Georgia. W trakcie tych spotkań dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego omawianego zagadnienia, a następnie opracowano nowy konsensus, który został opublikowany w czasopiśmie *Fertility and Sterility* w marcu 2011 roku.²⁶

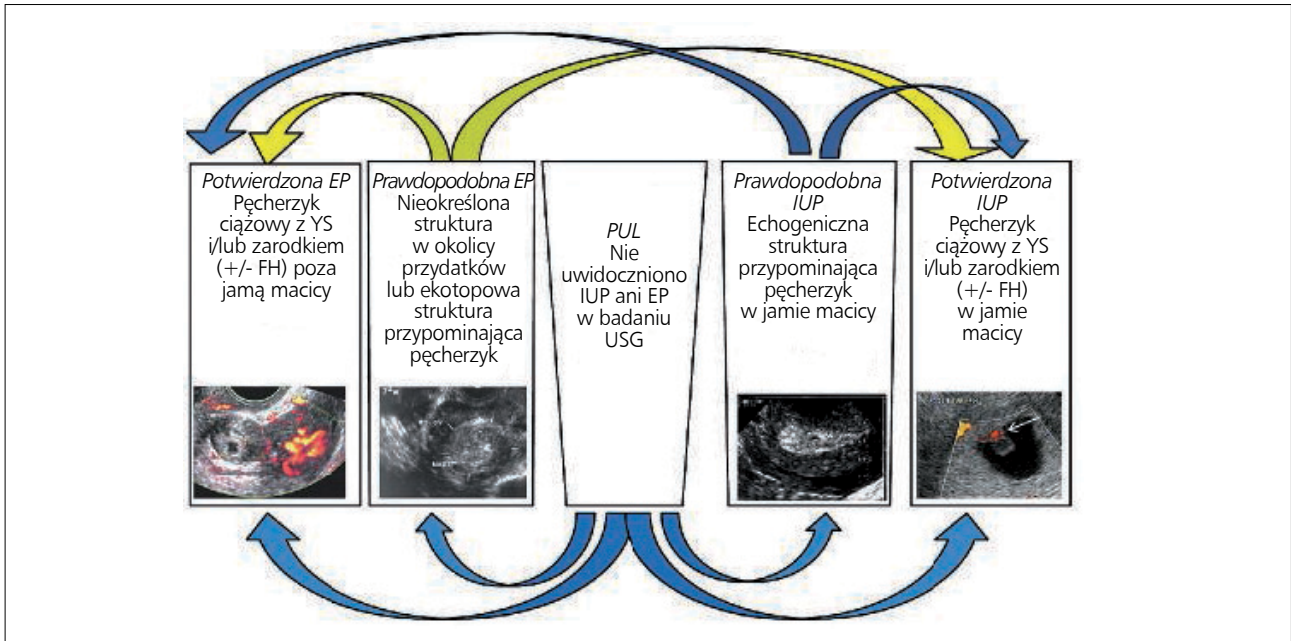
Chociaż między Stanami Zjednoczonymi i Wielką Brytanią utrzymują się istotne różnice w definicjach rozpoznania oraz strategii postępowania, osiągnięto porozumienie w następujących kwestiach: z PUL mamy do czynienia u kobiety z dodatnim wynikiem badania hCG, u której nie stwierdza się ewidentnej ciąży IUP lub EP w badaniu USG, a lekarzy obowiązuje ścisły nadzór nad pacjentką z PUL do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania.

Wielka Brytania oraz pozostała część Europy posługuje się czterema kategoriami diagnostycznymi PUL: IUP, oznaczającą potwierdzoną obecność pęcherzyka ciążowego w jamie macicy, niezależnie od tego, czy uwidoczniiono zarodek, pęcherzyk żółtkowy czy czynność serca zarodka, EP, obumarłą PUL oraz utrzymującą się PUL. W Stanach Zjednoczonych stosowany jest podział na 3 kategorie: potwierdzona IUP, rozpoznawana wyłącznie wówczas, kiedy w pęcherzyku ciążowym zlokalizowanym w jamie macicy widoczny jest pęcherzyk żółtkowy lub zarodek, nawet bez czynności serca, EP oraz poronienie (zarówno zatrzymane resztki produktu koncepcji, jak i poronienie samoistne).

Definicje poronienia i ciąży obumarłej także się różnią. W Wielkiej Brytanii i innych częściach Europy kobiety z malejącymi stężeniami hCG, u których nie podejmowano żadnej interwencji, traktowane są jako pacjentki z obumarłą PUL, ponieważ umiejscowienie ciąży nie zostało nigdy potwierdzone. W sensie strategii diagnostycznej w Wielkiej Brytanii i pozostałej części Europy rozpoznanie to jest oparte tylko na podstawie współczynnika hCG. W Stanach Zjednoczonych strategia obejmuje monitorowanie stężenia hCG do czasu zaobserwowania odchylenia od trendu typowego dla zdrowej ciąży lub wystąpienia poronienia samoistnego.²⁷

Nie ma ogólnej zgodności na temat przydatności badania stężenia progesteronu. W Stanach Zjednoczonych, zgodnie z naszą wiedzą, badanie to wykorzystywane jest przede wszystkim w przypadkach zastosowania metod wspomaganego rozrodu, czasami jako uzupełnienie w diagnostyce.^{18,19} Jeśli stężenie progesteronu jest małe (tzn. poniżej 5 pg/ml), mało prawdopodobne jest, aby ciąża rozwijała się prawidłowo. Duże stężenie (tzn. przekraczające 25 ng/ml) wskazuje na zdrową ciążę, ale nie wyklucza ciąży pozamacicznej.

Różna jest także interpretacja objawów klinicznych. Mimo że Barhart i wsp.²⁸ wykazali możliwość skutecznego rokowania u kobiet z grupy ryzyka EP jedynie na podstawie obecnych objawów klinicznych, Condous i wsp.²⁹



RYCINA 2 Klasyfikacja obrazów ultrasonograficznych u kobiet z dodatnim wynikiem badania hCG

Strzałki na powyższej rycinie przedstawiają możliwe ewolucje danych rozpoznaw w czasie.

EP – ciąża pozamaciczna, FH – czynność serca płodu, hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa, IUP – ciąża wewnątrzmaciczna, PUL – ciąża o nieznanym umiejscowieniu, YS – pęcherzyk żółtkowy.

Za Barnhart K. i wsp.²⁶ Przedruk za zgodą Elsevier.

uważają, że ich obecność lub brak nie zwiększa wartości predykcyjnej samego współczynnika hCG.

Przedmiotem różnych opinii po obu stronach Atlantyku jest także zastosowanie narzędzi diagnostycznych. W Wielkiej Brytanii i Europie lekarze opierają się przede wszystkim na wyniku przezpochwowego badania ultrasonograficznego i preferują raczej konserwatywne podejście, z większym naciskiem na obserwację niż interwencję (tzn. wyłączenie jamy macicy lub podanie metotrekstatu).³⁰⁻³² Barnhart i wsp. zasugerowali, że modele regresji wyliczone na podstawie stężeń hCG uzyskanych w odstępie 48 h wiążą się z mniejszą niż oczekiwana wartością predykcyjną PUL w Stanach Zjednoczonych niż w Wielkiej Brytanii.³³ Może to wynikać z różnic w definicji tych patologii, jak również w doświadczeniu w badaniach ultrasonograficznych.

Opisane różnice w podejściu do PUL w różnych częściach świata mogą wynikać z odmienności badanych populacji. W Stanach Zjednoczonych pacjentki najczęściej zgłaszają się do szpitalnych izb przyjęć, gdzie wstępne badanie ultrasonograficzne przeprowadzane jest przez radiologa lub lekarza pełniącego ostry dyżur. Pacjentki z potwierdzoną IUP lub EP są odpowiednio leczone. Kobiety bez ostatecznego rozpoznania (czyli z PUL) często przekazywane są pod opiekę lekarza prowadzącego, który może czuć się zobowiązany do ustalenia ostatecznego rozpoznania, w związku z czym może zastosować bardziej

agresywne środki diagnostyczne w obawie przed sprawą sądową wynikającą z opóźnienia rozpoznania.

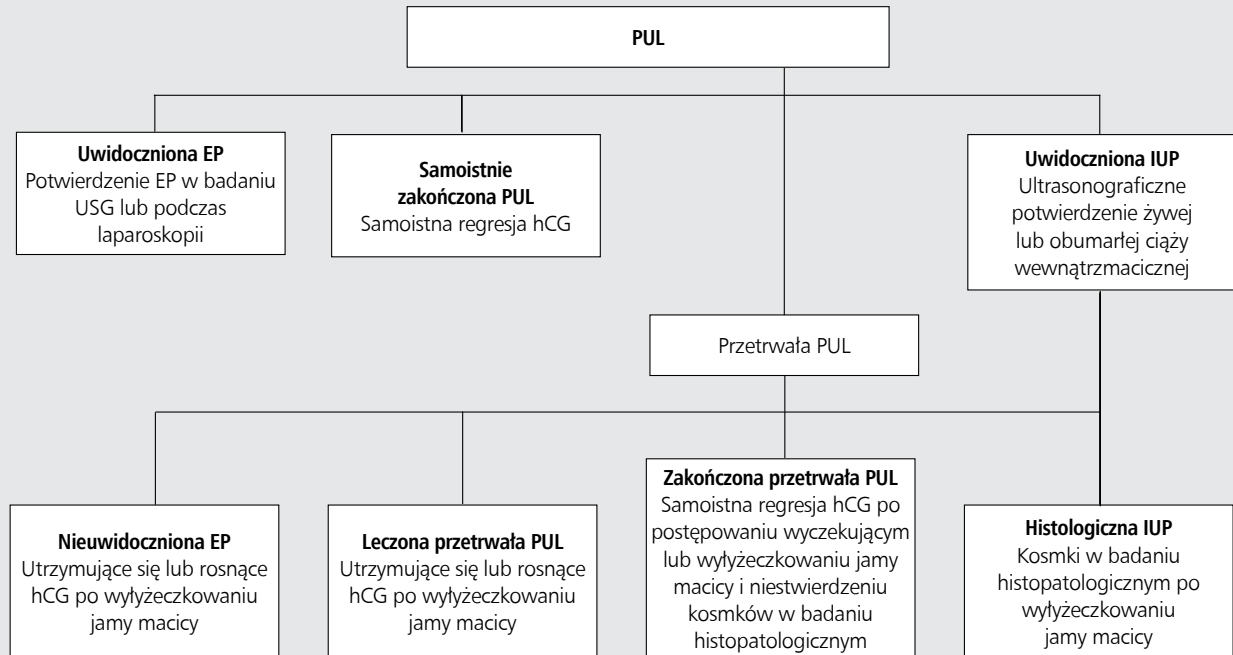
W przeciwieństwie do tego w Wielkiej Brytanii pacjentki zgłaszają się na wyspecjalizowane oddziały wczesnej ciąży (early pregnancy units).³⁴⁻³⁶ Zespół pracujący na takim oddziale przeprowadza wstępny wywiad, wykonuje przezpochwowe badanie ultrasonograficzne, a następnie prowadzi nadzór nad pacjentką, zapewniając ciągłość opieki. Takie podejście diagnostyczne i postępowanie wprowadzono i udoskonalono na wielu, jeśli nie we wszystkich, oddziałach wczesnej ciąży w Wielkiej Brytanii, dzięki czemu zmniejszono częstość procedur zabiegowych i inwazyjnych w trakcie diagnostyki i leczenia.

W ostatnio opracowanym międzynarodowym konsensusie rozpoznanie oparte na wyniku badania ultrasonograficznego może należeć do jednej z pięciu wyróżnionych kategorii (ryc. 2):²⁶

- **Potwierdzona EP**: pęcherzyk ciążyowy z pęcherzykiem żółtkowym i/lub zarodkiem uwidoczniiony poza jamą macicy, niezależnie od stwierdzenia lub nie czynności serca zarodka
- **Prawdopodobna EP**: niejednorodna struktura w okolicy przydatków (w Wielkiej Brytanii tzw. objaw kleksa) lub struktura przypominająca pęcherzyk
- **PUL**: brak oznak zarówno EP jak i IUP
- **Prawdopodobna IUP**: struktura przypominająca pęcherzyk zlokalizowana w jamie macicy

RYCINA 3

Klasyfikacja ostatecznych rozpoznań u kobiet ze wstępnym ultrasonograficznym rozpoznaniem ciąży o nieznanym umiejscowieniu oparta na postępowaniu klinicznym



EP – ciąża pozamaciczna, hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa, IUP – ciąża wewnątrzmaciczna, PUL – ciąża o nieznanym umiejscowieniu.

Za Barnhart K. i wsp.²⁶ Przedruk za zgodą Elsevier.

- Potwierdzona IUP: pęcherzyk ciążowy z pęcherzykiem żółtkowym i/lub zarodkiem uwidoczniony w jamie macicy, niezależnie od stwierdzenia lub nie czynności serca zarodka

Warto zauważyć, że w Wielkiej Brytanii większość badanych populacji obejmowała pacjentki należące do kategorii 3, natomiast w Stanach Zjednoczonych badania obejmowały populacje należące do kategorii 2, 3 i 4. Może się okazać, że u pacjentki z ciążą zaklasyfikowaną jako prawdopodobna EP, PUL lub IUP (ryc. 2) ostatecznie zostanie rozpoznana potwierdzona EP lub potwierdzona IUP. Należy wziąć pod uwagę istniejące czynniki ryzyka, włączając bóle podbrzusza, krwawienie z dróg rodnych, przebyte EP, leczenie niepłodności metodami wspomaganego rozrodu, podwiązanie jajowodów, obecność wkładki wewnątrzmacicznej oraz zapalenie przydatków w wywiadzie. Z drugiej strony prawdopodobna EP może się okazać potwierdzoną EP lub IUP. Podobnie prawdopodobna IUP może ostatecznie okazać się zarówno potwierdzoną IUP, jak i EP.

W konsensusie nie poświęcono szczególnie dużo miejsca ciąży heterotopowej z ciążą ekotopową zlokalizowaną w jajowodzie. Naszym zdaniem wszystkie podane wyżej

informacje mają zastosowanie w sytuacji klinicznej, kiedy oprócz rozwoju prawidłowej IUP stwierdza się dodatkowo podejrzaną strukturę w przydatkach.

Autorzy konsensusu w celu zdefiniowania ostatecznych rozpoznań u pacjentek z PUL wprowadzili następujące kategorie (ryc. 3):²⁶

- Uwidoczniona EP potwierdzona w przezpochwowym badaniu USG lub w czasie zabiegu operacyjnego (należy określić zastosowane kryteria diagnostyczne)
- Uwidoczniona IUP potwierdzona w przezpochwowym badaniu USG Zaproponowano następujące podkategorie:
 - Żywa IUP z uwidocznionymi prawidłowymi strukturami na poszczególnych etapach ciąży
 - IUP o niepewnym rokowaniu lub z nieprawidłową wizualizacją poszczególnych struktur uniemożliwiająca określenie żywotności ciąży
 - Obumarła IUP: pusty pęcherzyk ciążowy, obumarcie zarodka lub zatrzymane resztki produktu koncepcji
- Samoistnie zakończenie PUL: ciąża rozpoczyna się jako PUL, wykonane są badanie hCG oraz przezpochwowe USG, ale nie udaje się uwidocznnić krytycznych struktur, a ciąża kończy się samoistnie

- Przetrwiała PUL, na podstawie zastosowanych interwencji, może być sklasyfikowana jako jedna z poniższych:
 - Nieuwidocziona EP: wzrastające stężenie hCG i brak kosmków w badaniu histopatologicznym po zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy
 - Leczona przetrwiała PUL: leczenie farmakologiczne bez potwierdzenia lokalizacji drogą ultrasonografii, laparoskopii lub zabiegiem wyłyżeczkowania
 - Zakończona przetrwiała PUL: zmniejszenie stężenia hCG po wdrożeniu postępowania wyczekującego lub zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy bez potwierdzenia histologicznego
 - Histologiczna IUP: kosmki stwierdzone w badaniu histopatologicznym po zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy

Powyższa klasyfikacja została stworzona w sposób przedstawiający naturalny przebieg PUL, zgodny z podejściem diagnostycznym do tej sytuacji. W celu lepszego opisu umiejscowienia ciąży i łatwiejszej konsultacji, wymienione definicje można łączyć lub uprościć do: EP, IUP, leczona PUL, obumarłej PUL. Z punktu widzenia pacjentki ze stwierdzoną po badaniu ultrasonograficznym PUL najważniejsze jest ustalenie ostatecznego rozpoznania w postaci IUP, EP lub samoistnego zakończenia ciąży. Lekarz powinien rozważyć możliwe skutki niepożądane procedur diagnostycznych i potencjalne ryzyko związane z opóźnieniem rozpoznania. Na obecnym etapie dostępne dane nie potwierdzają przydatności trójwymiarowego badania ultrasonograficznego w diagnostyce PUL.

Podsumowując, lekarze mający do czynienia z PUL powinni pamiętać, że:

- Stężenie hCG w osoczu i przezpochwowe badanie ultrasonograficzne są standardem w diagnostyce.
- Współczynnik stężenia hCG stanowi wartościowe narzędzie w ustalaniu rozpoznania.
- Przydatna jest znajomość progowych wartości hCG oraz stężeń stref różnicujących.
- Proces diagnostyczny można wspomóc, posługując się progami ultrasonograficznym, różnicującym zakresem wieku ciążowego, obecnością struktur zarodkowych i pozazarodkowych.
- Część małych i/lub wczesnych ciąż pozamacicznych kończy się samoistnie.
- Zastosowanie agresywnej diagnostyki jest ryzykowne.
- Metotreksat należy stosować z dużą rozwagą.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56. No. 8, August 2011, p. 42. Pinpointing extrauterine pregnancy

PIŚMIENNICTWO

1. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1981;58(2):156-161.
2. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol.* 1981;58(2):162-166.
3. Peisner DB, Timor-Tritsch IE. The discriminatory zone of beta hCG for vaginal probes. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(4):280-285.
4. Cacciatore B, Stenman UH, Ylöstalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by

Kluczowe zagadnienia

- PUL jest raczej terminem opisowym niż rozpoznaniem konkretnej patologii.
- Wartość progowa hCG to najmniejsze stężenie, przy którym możliwe jest uwidocznienie pęcherzyka ciążowego w badaniu ultrasonograficznym.
- Współczynnik hCG to iloraz stężenia hCG uzyskanego po 48 h od wstępnego badania i stężenia hCG uzyskanego w pierwszym badaniu. Wartość poniżej 1,2 źle rokuje w kwestii dalszego życia ciąży.
- Dokładność diagnostyczna stref różnicujących ma różną czułość i swoistość.
- Przezpochwowe badanie ultrasonograficzne uważane jest za najdokładniejszą metodę potwierdzenia żywotności ciąży, wieku ciążowego oraz tempa rozwoju prawidłowej ciąży.
- Pęcherzyk żółtkowy powinien być uwidoczniiony w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym do 6 tygodnia od ostatniej miesiączki, a jego średnica nie powinna przekraczać 6 mm.
- Stężenie różnicujące dla uwidocznienia pęcherzyka żółtkowego zależy od rodzaju aparatu ultrasonograficznego i zastosowanej sondy.
- W konsensusie opublikowanym w 2011 roku zamieszczono przyjęte międzynarodowe standardy definiowania PUL.
- PUL stwierdza się w przypadku dodatniego wyniku badania hCG bez ewidentnych cech ciąży wewnątrzmacicznej lub pozamacicznej w przezpochwowym badaniu USG.
- W kwestii przydatności badania stężenia progesteronu w wykrywaniu EP nie ma konsensusu.
- Różnice w definiowaniu i postępowaniu w przypadkach PUL w różnych rejonach świata odzwierciedlają przyjęte praktyki kliniczne i różne populacje pacjentek.
- W międzynarodowym konsensusie opublikowanym w 2011 roku przyjęto 5 kategorii rozpoznania ultrasonograficznych EP i PUL.

vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(10):904-908.

5. Condous G, Okaro E, Khalid A, et al. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1900-1910.
6. Hahlin M, Thorburn J, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Hum Reprod.* 1995;10(5):1223-1227.
7. Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM, Lammes FB. Suspected ectopic pregnancy: expectant management in patients with negative sonographic findings and low serum hCG concentrations. *Early Pregnancy.* 1995;1(4):258-262.
8. 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;22(6):1744-1750.
9. Condous G, Van Calster B, Kirk E, et al. Prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):680-687.
10. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):770-775.
11. Stovall TG, Ling FW. Combined algorithm for the diagnosis of ectopic pregnancy. In: Small TG, Ling FW. *Extrauterine Pregnancy: Clinical Diagnosis and Management.* New York, NY: McGraw-Hill; 1993:193-202.
12. Seebler 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;86(2):454-459.
13. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1994;61(4): 632-636.

14. Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, Trio D, Tiezzi A, Ghidini A. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med.* 2000;45(10): 803-807.
15. Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Ben Nagi J, Jurkovic D. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(7):988-993.
16. ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number) Register. Randomised double blind controlled trial of single dose methotrexate versus expectant management in women with tubal ectopic pregnancy. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN95698259>. Accessed June 13, 2011.
17. Jurkovic D. hCG as a patient. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(4):395-399.
18. Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1992;7(5):723-725.
19. El Bishry G, Ganta S. The role of single serum progesterone measurement in conjunction with beta hCG in the management of suspected ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(4):413-417.
20. 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 metaanalysis. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3220-3227.
21. Day A, Sawyer E, Mavrellos D, Tailor A, Helmy S, Jurkovic D. Use of serum progesterone measurements to reduce need for follow-up in women with pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):704-710.
22. Bignardi T, Condous G, Kirk E, et al. Viability of intrauterine pregnancy in women with pregnancy of unknown location: prediction using human chorionic gonadotropin ratio vs. progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6): 656-661.
23. Rowling SE, Langer JE, Coleman BG, Nisenbaum HL, Horii SC, Arger PH. Sonography during early pregnancy: dependence of threshold and discriminatory values on transvaginal transducer frequency. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(4):983-988.
24. Abaid LN, As-Sanie S, Wolfe HM. Relationship between crown-rump length and early detection of cardiac activity. *J Reprod Med.* 2007;52(5): 375-378.
25. Condous G, Timmerman D, Goldstein S, Valentin L, Jurkovic D, Bourne T. Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):121-122.
26. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril.* 2011;95(3):857-866.
27. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2706-2710.
28. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(3):505-510.
29. Condous G, Van Calster B, Kirk E, et al. Clinical information does not improve the performance of mathematical models in predicting the outcome of pregnancies of unknown location. *Fertil Steril.* 2007; 88(3):572-580.
30. Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JV, Lammes FB. Transvaginal sonography and human chorionic gonadotrophin measurements in suspected ectopic pregnancy: a detailed analysis of a diagnostic approach. *Hum Reprod.* 1993;8(8):1307-1311.
31. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, Lawrence A, Elson J, Jurkovic D. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *BJOG.* 2001;108(2): 158-163.
32. van Mello NM, Mol F, Adriaanse AH, et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2008;8:10.
33. Barnhart KT, Sammel MD, Appleby D, et al. Does a prediction model for pregnancy of unknown location developed in the UK validate on a US population? *Hum Reprod.* 2010;25(10): 2434-2440.
34. Bigrigg MA, Read MD. Management of women referred to early pregnancy assessment unit: care and cost effectiveness. *BMJ.* 1991;302(6776):577-579.
35. Alkatib M. Setting up and running an Early Pregnancy Unit: space, staffing, and equipment. In: Bourne TH, Condous G, eds. *Handbook of Early Pregnancy Care.* London, UK: Informa Healthcare; 2006:1-8.
36. Goddijn M, de Jager F, Kaaijk EM, van der Veen F, Ankum WM, Hajenius PJ. Problems in early pregnancy require special care: 'early pregnancy units'. [Article in Dutch] *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A601.