

# Współczesne metody rozpoznania ciąży pozamacicznej

## Current diagnostic methods of ectopic pregnancy

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 4 (10) 2008

Artykuł poglądowy/Review article

EWA SURYNT, BEATA OSUCH, AGNIESZKA TIMOREK-LEMIESZCZUK

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej,  
II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Warszawie  
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej,  
II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Warszawie  
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, Poland  
tel: 022 326 58 18; e-mail: esurynt@hotmail.com

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	2830/3046
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	2
Piśmiennictwo/References	71

Received: 20.08.2008

Accepted: 20.10.2008

Published: 02.12.2008

### Streszczenie

Ciąża ektopowa jest patologią polegającą na zagnieżdżeniu się zapłodnionego jaja płodowego poza jamą macicy. Ze względu na lokalizację ciąży pozamacicznej, wyróżniamy następujące jej typy: jajowodowa, jajnikowa, brzuszna, szyjkowa oraz śródścienna i więzadłowa. Podstawowymi metodami rozpoznawania ciąży ektopowej są: oznaczenie podjednostki  $\beta$  choriogonadotropiny kosmówkowej oraz wynik badania ultrasonograficznego. Podstawową trudnością jest podjęcie decyzji o zakwalifikowaniu pacjentki do odpowiedniej metody leczenia: farmakologicznego lub chirurgicznego. Istnieje potrzeba wprowadzania i oceny metod rozpoznawczych celem wybrania najprostszego i najskuteczniejszego postępowania, pozwalającego na wczesne i swoiste rozpoznanie ciąży ektopowej.

**Słowa kluczowe:** ciąża ektopowa, choriogonadotropina kosmówkowa, ultrasonografia przezpochwowa (USG TV).

### Summary

Ectopic pregnancy is defined as implantation of fertilized ovum in any tissue other than the uterine wall. Depending on localization of ectopic pregnancy it is classified as: tubal, ovarian, abdominal, cervical, intramural and ligamentary. The basic methods of diagnosing ectopic pregnancy are: ultrasound examination and beta-human chorionic gonadotropin (bhCG) test. The main problem is a proper qualification of patients to one of available treatment options: pharmacological or surgical. Introduction and evaluation of diagnostic methods of ectopic pregnancy seems to be essential for choosing the most effective and simple treatment option that will allow early as well as specific diagnosis of ectopic pregnancy.

**Key words:** ectopic pregnancy, beta-human chorionic gonadotropin (bhCG), transvaginal ultrasonography

## WSTĘP

Postęp we wszystkich dziedzinach medycyny doprowadził do opracowania schematu postępowania w wielu przypadkach schorzeń ginekologicznych. Pomimo to podejrzenie ciąży pozamacicznej budzi nadal obawy zarówno u lekarzy, jak i u pacjentek ze względu na możliwość bezpośredniego zagrożenia życia. Śmiertelność z powodu ciąży ektopowej wynosi 0,049% i jest najwyższa w grupie wiekowej od 15 do 19 lat [1]. W związku z tym nadrzędnym celem jest wczesne rozpoznanie tej patologii, pozwalające na uniknięcie powikłań i leczenie oszczędzające [1].

Ciąża ektopowa jest to zagnieżdżenie się zapłodnionego jaja płodowego poza jamą macicy. Ze względu na lokalizację ciąży pozamacicznej, wyróżniamy następujące jej typy: jajowodowa (bańkowa, cieśniowa, lejkowa, strzępkowa), jajnikowa, brzuszna, szyjkowa, inne (śródcieniowa, więzadłowa) [2,3].

W ponad 96% przypadków ciąży pozamacicznej rozwija się w obrębie jajowodów [2,3]. Znacznie rzadziej, bo w około 1% trofoblast zagnieżdża się na powierzchni jajnika, narządach jamy otrzewnej lub śródcieniowo w mięśniach macicy [2,3]. Ciąża szyjkowa stanowi 0,1% wszystkich ciąż ektopowych [2,3]. W piśmiennictwie znajdują się opisy pojedynczych przypadków nietypowych lokalizacji ciąż pozamacicznych [4-6]. Fishman i wsp. [4] znaleźli ektopowy trofoblast na powierzchni przepony, a Rotas i wsp. [5] oraz Persadie i wsp. [6] – w obrębie blizny po cięciu cesarskim. Opisywane są również przypadki ciąż heterotopowych tj. współistnienia ciąży ektopowej z wewnątrzmaciczną [7,8]. Częstość tej patologii waha się od: 1:10 000 do 1:50 000 wszystkich ciąż [9].

## DANE EPIDEMIOLOGICZNE

W ostatnich 20. latach obserwuje się zwiększenie częstości rozpoznania ciąży ektopowej. Przeprowadzone od 1980 roku do 1985 roku badanie epidemiologiczne na terenie Wielkopolski, wykazało, że odsetek ciąż pozamacicznych wzrósł z 4,36 do 5,05% na 1000 porodów na przestrzeni 5 lat [10]. Analogiczne dane opublikowane zostały przez Uniwersytet w Sheffield [11]. Autorzy tego opracowania podali, że zapadalność na ciążę ektopową w roku 1988 wynosiła 8,6 na 1000 porodów, a w roku 1990 była niemal dwukrotnie wyższa – 16,5 na 1000 porodów. Zgodnie z danymi z lat 2004-2005, opublikowanymi przez Confidential Enquiry into Maternal Deaths (CEMD), częstość występowania ciąży ektopowej wynosi 2% [12,13]. Patologia ta jest drugim, co do częstości powodem zgonów ciężarnych [12,13]. W 1989 roku w USA ciążę pozamaciczną rozpoznano u 88 400 pacjentek, a częstość oceniono na 2% [13,14]. W związku z wysoką zachorowalnością na rzeżączkę na Jamajce, częstość występowania ciąż ektopowych jest najwyższa w tym regionie i wynosi 1:25 wszystkich ciąż [2].

Na przełomie wieków widoczna jest malejąca liczba zgonów związanych z ciążą ektopową, pomimo

## INTRODUCTION

The progress in all fields of medicine resulted in introduction guidelines for most of gynecological states. Despite that, suspicion of ectopic pregnancy, which is considered as a life-threatening state, still might arouse fear both in physicians and patients. The mortality due to ectopic pregnancy is estimated at 0,049 % and is the highest in 15-19 years old subgroup of females [1]. Early diagnosis allowing for conservative management and lowering the risk of complications seems to be crucial.

Ectopic pregnancy is defined as implantation of fertilized ovum in any tissue other than the uterine wall. Depending on localization of ectopic pregnancy it is classified as: tubal (ampular, isthmic, infundibular, fimbrial), ovarian, abdominal, cervical and other (intramural and ligamentary) [2,3].

In more than 95% of cases ectopic pregnancy is localized in uterine tube [2,3]. Approximately in 1% of cases trophoblast implants on the surface of the ovary, in the abdominal cavity or intramural, inside the uterus muscle. Cervical pregnancy is the most rare one and accounts for less than 0,1% of cases. There are also single reports of untypical localizations [4-6]. Fishman et al. [4] described a trophoblast on a surface of the diaphragm, Rotas et al. [5] and Persadie et al. [6] – in the cesarean section scar. Additionally, the cases of heterotopic pregnancy (simultaneous intra- and extrauterine pregnancy) were also reported [7,8]. The prevalence of that pathology is estimated between 1:10 000 to 1:50 000 of all pregnancies [9].

## EPIDEMIOLOGICAL DATA

The diagnosis rate of ectopic pregnancy increased in last 20 years. The epidemiological study conducted between 1980 and 1985 in Wielkopolska voivodship revealed increasing prevalence of ectopic pregnancy from 4,36 to 5,05% per 1000 deliveries [10]. Similar data was published by University of Sheffield [11]. The authors estimated that the frequency of ectopic pregnancy was 8,6 per 1000 deliveries in 1988 and increased two-fold in 1990 (16,5 per 1000 deliveries). According to the data from 2004-2005 report published by the Confidential Enquiry into Maternal Deaths (CEMD) the prevalence of ectopic pregnancy is estimated at 2% [12,13]. Additionally, this pathology is a second major cause of maternal deaths [12,13]. In 1989 in USA ectopic pregnancy was diagnosed in 88 400 pregnant females and its frequency was established at 2 % [13,14]. In Jamaica, due to high gonorrhoea morbidity, the prevalence of ectopic pregnancy is the highest in that region - 1:25 per all pregnancies [2].

In spite of increasing prevalence of ectopic pregnancy, decrease in the number of deaths due to that pathology is observed throughout last centuries. Between 1979 and 1986 the mortality in case of ectopic pregnancy was 13%; in 1992 - 9% [23,24]. Khan et al. [15]

wzrostu częstości występowania tej patologii. W latach 1979-1986 śmiertelność w przypadkach ciąży ektopowej wynosiła 13%, a w 1992 roku – 9% [23,24]. Khan i wsp. [15] w analizie WHO podali, że śmiertelność w tych przypadkach uległa obniżeniu do 0,5% w Afryce i w krajach Ameryki Łacińskiej, do 1% w Azji i do 4,9% w krajach rozwiniętych. Reasumując, śmiertelność z powodu ciąży ektopowej wynosi 0,049% i jest najwyższa w grupie wiekowej od 15 do 19 lat [1], dlatego też niezwykle ważnym jest wczesne rozpoznanie ciąży pozamacicznej, pozwalające na leczenie oszczędzające i zmniejszenie odsetka powikłań z nim związanych [1].

## ETIOLOGIA

Przyczyny zagnieżdżenia się ciąży ektopowej poza jamą macicy nie zostały jednoznacznie określone. Znane są natomiast liczne czynniki ryzyka prowadzące głównie do powstania przeszkody w jajowodzie, uniemożliwiającej dalszą wędrówkę zygoty. Należą do nich stany zapalne miednicy mniejszej (pelvic inflammatory disease-PID) wywołane przez chlamydie, dwoinkę rzeżączki, mycoplazmy i inne [16]. Z powodu przebytych zakażeń dochodzi do zwężenia jajowodu, uszkodzenia aparatu rzęskowego, powstawania blizn i uchyłków, co przyczynia się do nieprawidłowej lokalizacji blastocysty.

Potwierdzeniem tej zależności jest fakt, że do zmian w obrębie jajowodów sprzyjających ciąży ektopowej dochodzi w wyniku przebytych interwencji chirurgicznych np. cięcia cesarskiego, wycięcia wyrostka robaczkowego, operacji odtwórczych jajowodu, wyluszczenia torbieli jajników, wyluszczenie mięśniaków i oszczędzających operacji ciąż ektopowych, usunięcia jajowodu [17]. Przebycie ciąży ektopowej jeden raz w przeszłości zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnej o 7,5%, a dwukrotnie o 10,1% [18]. Brown i wsp. [19] opisali przypadek ektopowej ciąży brzusznej po uprzedniej, wykonanej przed 12 latami, okołoporodowej histerektonomii.

Na upośledzenie ruchów perystaltycznych jajowodu i aparatu rzęskowego mają także wpływ: domaciczne środki antykoncepcyjne uwalniające lewonorgestrel, ekspozycja „in utero” na diethylstilbestrol, a także gruczolistość zewnętrzna [9]. Powstaniu ciąży ektopowej sprzyjają: podawanie dużych dawek progestagenów i antyestrogenów, co może doprowadzić do zaburzenia funkcji urzęsionych komórek i skurczów jajowodu [17,20]. Również doustna doraźna antykoncepcja (lewonorgestrel) zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej od 6% do 10% [21,22]. Dodatkowo, według danych z piśmiennictwa techniki sterylizacji - okluzji światła jajowodu, zwiększają ryzyko ciąży ektopowej [9,23].

Endometrioza jest przyczyną wytwarzania prostaglandyn nasilających skurcze mięśniówki jajowodu oraz będących źródłem w układzie immunologicznym, wpływającym na skład płynu jajowodowego [17].

showed, in WHO analysis, that the mortality due to ectopic pregnancy decreased to 0,5% in Africa and Latin America Region as well as to 1% in Asia and 4,9% in developed countries. In conclusion, the mortality due to ectopic pregnancy is estimated at 0,049% and is the highest in the group of 15-19 years old females [1]. In that case early diagnosis allowing for conservative management and lowering the risk of complications seems to be essential.

## ETIOLOGY

The cause of the implantation of ectopic pregnancy outside the uterus cavity has not been definitely established yet. However, many risk factors of oviductal obstruction disabling the fertilized egg migration, are well known. The main one is pelvic inflammatory disease (PID) caused by chlamydia, gonorrhoea, mycoplasma and other infections [16]. The history of the previous inflammation is associated with stenosis of the Fallopian tube, impairment of the oviductal fimbrial system, scar and diverticuli formation, what might lead to abnormal localization of the blastocyst. This correlation was confirmed by observation that the changes inside the oviducts, increasing the risk of ectopic pregnancy, might be the result of surgical procedures: cesarean section, appendectomy, salpingoplasty, cystovariectomy, conservative myomectomy, conservative management of ectopic pregnancy, as well as salpingectomy [17]. The history of one previous ectopic pregnancy increases the risk of having ectopic pregnancy by 1,5%; the history of two – by 10,1% [18]. Brown et al. [19] described a case of ectopic pregnancy after peripartum hysterectomy performed 12 years earlier.

Some other risk factors interfering with the oviductal and fimbrial system peristalsis were identified: levonorgestrel releasing IUDs, diethylstilbestrol in utero exposition and endometriosis [9]. Administration of the high doses of progestagens or antiestrogens may disable the fimbrial function and oviductal peristalsis, what can lead to ectopic pregnancy [17,20]. Additionally, emergency contraception (with levonorgestrel) administration increases the risk of ectopic pregnancy from 6 up to 10% [21,22]. Female surgical sterilisation (occlusion of the Fallopian tubes) may also increase that risk [9,23].

Endometriosis causes prostaglandin synthesis. This substances promote the oviductal wall constriction and modify immunologically the composition of intraoviductal fluid [17]. Adenomyosis is also considered as a risk factor for intramural ectopic pregnancy. The first case of such a pregnancy was described by Doederline et al. [24,25] in 1913. The prevalence of intramural ectopic pregnancy is estimated at 1% of all ectopic pregnancies [24,25].

Gruźlica wewnątrzmaciczna stanowi czynnik ryzyka śródściennych ciąży ektopowej. Pierwszy taki przypadek został opisany przez Doederleina i wsp. [24,25] w roku 1913. Ocenia się, że częstość występowania ciąży śródściennych stanowi mniej niż 1% wszystkich ciąży ektopowych [24,25].

Do innych przyczyn implantacji blastocysty poza jamą macicy należy między innymi palenie papierosów, które zaburza czynność mięśniówki jajowodu [17]. Już 10 sztuk papierosów wypalanych dziennie podwyższa jej ryzyko o 2,9% [18].

Wzrost częstości występowania ciąży ektopowej zaobserwowano u pacjentek, u których z powodu niepłodności stosowano techniki wspomaganego rozrodu (IVF, ICSI, GIFT, ZIFT), indukcję jajczkowania lub inseminację. Ryzyko to szacowane jest na około 5% [9,26]. Na Tajwanie opisano przypadek pacjentki leczonej z powodu niepłodności poprzez zapłodnienie pozaustrojowe IVF-ET, u której rozpoznano ciążę heterotopową. Poza blastocystą zlokalizowaną w jamie macicy, współistniały dwa rozwijające się trofoblasty w obu jajowodach [27]. Selo-Ojeme i Goodfellow [28] opisali przypadek ciąży jajnikowej powstałej w wyniku indukcji owulacji po zastosowaniu cytrynianu klomifenu [28].

Kolejnym czynnikiem ryzyka ciąży pozamacicznej są wrodzone wady narządu rodowego. Przypadki ciąży pozamacicznej opisano u pacjentek z macicą podwójną, ze szczątkowym rogiem macicy, czy też z macicą jednoróżną [29-31].

Wiek pacjentek ma wpływ na częstość występowania ciąży ektopowej. Zaobserwowano wyższą zapadalność na ciążę pozamaciczną chorych powyżej 35 roku życia [18]. Z tego też powodu uważa się, że częstość występowania ciąży ektopowej wzrasta wraz z wiekiem pacjentek. Nybo-Andersen i wsp. [32] podali, że w wieku 21 lat ryzyko wystąpienia ciąży ektopowej szacowane jest na 1,4%, natomiast po 44 roku życia wzrasta do 6,9%.

## ROZPOZNANIE

Pacjentki, u których powodem przyjęcia do szpitala są objawy wstrząsu hemodynamicznego, wywołanego pęknięciem jajowodu obecnie należą do rzadkości. Najczęściej chore z podejrzeniem ciąży pozamacicznej zgłaszają się znacznie wcześniej, z nieprawidłowym krwawieniem z macicy, po zatrzymaniu miesiączki, i/lub bólami brzucha. Dla każdego lekarza podstawowymi metodami rozpoznawczymi są ultrasonografia przezpochwowa i oznaczenie stężenia podjednostki  $\beta$  choriongonadotropiny kosmówkowej ( $\beta$ -hCG) w surowicy.

### Badanie podmiotowe

Niezwykle istotne dla wdrożenia postępowania rozpoznawczego jest dokładne przeprowadzenie wywiadu z pacjentką, dotyczącego przede wszystkim terminu ostatniej miesiączki, a także przebiegów chi-

Cigarette smoking is other possible risk factor of extrauterine blastocyst implantation - it disturbs the oviductal muscular coat function [17]. Smoking 10 cigarettes a day increases the risk by 2,9% [18].

The high prevalence of ectopic pregnancy was observed in females treated with assisted reproductive techniques (IVF, ICSI, GIFT, ZIFT), ovulation induction or insemination. The risk is estimated at approximately 5% [9,26]. A case of heterotopic pregnancy was described in Taiwan in patient treated with IVF-ET due to infertility. Two trophoblasts in both ovaries and one inside the uterus cavity were observed in that client [27]. Additionally, Selo-Ojeme and Goodfellow identified a case of tubal pregnancy due to ovulation induction by clomifen citrate [28].

Inherited reproductive system abnormalities might be possible cause of ectopic pregnancy. Some cases of ectopic pregnancy were identified in patients with uterus duplex, uterus unicornis and rudimentary uterus horn [29-31].

The age of a patient may influence the prevalence of ectopic pregnancy. In patients older than 35 years the incidence of ectopic pregnancy is higher than in younger population [18]. It is than believed, that the prevalence of ectopic pregnancy is age-dependant. Nybo-Andersen et al. [32] revealed, that the incidence of ectopic pregnancy in females age 21 is estimated on the level of 1,4% and increases to 6,9% after 44 years of age.

## DIAGNOSIS

Cases, when a patient is admitted to hospital due to haemodynamic shock caused by rupture of the Fallopian tubes, are currently extremely rare. In most females the main cause of visiting the specialist are irregular uterine bleeding, amenorrhea and/or abdominal pain. Transvaginal ultrasonography and beta-human chorionic gonadotropin test are the main diagnostic methods in case when ectopic pregnancy is suspected.

### A case history taking

Taking a case history including the last period date, previous surgical and gynecological interventions, history of adnexities, contraceptives use and cigarette smoking is the most important step in diagnosis of ectopic pregnancy. Having that informations enable to identify the risk factors of ectopic pregnancy. However, the classic triad of symptoms: amenorrhea, hypogastric pain and uterine bleedings, can be seen in only 50% of cases [33]. The prevalence of symptoms of ectopic pregnancy is as follows: abdominal pain – 90-100% of cases, amenorrhea – 75-95% of cases, uterine bleedings – 50-80% of cases, rectal compression – 5-15 % of cases, pregnancy-like symptoms – 10-25% of cases [3]. Additionally, scapular and shoulder pain due to irritation of the phrenic nerve are the symptoms of the intraperitoneal bleeding [3].

rurgicznych i ginekologicznych, zapalenia przydatków, stosowania antykoncepcji, palenia papierosów. Informacje te pozwalają na wyodrębnienie czynników ryzyka. Klasyczna triada objawów ciąży pozamacicznej tj. zatrzymanie miesiączki, ból w podbrzuszu i krwawienie z dróg rodnych występuje zaledwie w 50% przypadków [33]. Częstość występowania poszczególnych objawów podmiotowych jest następująca: ból brzucha w 90-100% przypadków, zatrzymanie miesiączki - 75-95%, krwawienie z dróg rodnych - 50-80%, ucisk na odbytnicę - 5-15%, objawy sugerujące ciążę - 10-25% [3]. Dodatkowo ból barków i okolicy obojczyka, wynikający z podrażnienia nerwu przeponowego, jest objawem krwawienia do jamy otrzewnej [3].

#### **Badanie przedmiotowe**

W badaniu przedmiotowym ocenić należy stan ogólny pacjentki, zabarwienie skóry, tor oddychania. Błada skóra, tachypnoe, przyspieszone tętno i obniżone ciśnienie tętnicze są objawami tzw. „pękniętej” ciąży pozamacicznej. W przypadkach ciąży ektopowej w badaniu ginekologicznym stwierdza się w wielu przypadkach krwawienie z dróg rodnych o różnym nasileniu, opór i tkliwość w rzucie przydatków oraz powiększenie macicy.

#### **Metody laboratoryjne**

Wyizolowanie ludzkiej choriogonadotropiny kosmówkowej z moczu ciężarnej przez Aschheima i Zondeka w 1927 roku stało się przełomem w rozpoznawaniu ciąży ektopowej [34]. Ludzka gonadotropina kosmówkowa zbudowana jest z podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ , analogicznie do TSH, LH i FSH. Jest glikoproteina syntetyzowaną przez trofoblast oraz nowotwory łożyska [2]. Posiada działanie luteotropowe, przez co wspomaga funkcję ciała żółtego [2]. Wykrycie  $\beta$ -hCG w surowicy jest możliwe już 10 dni po zapłodnieniu. Serologiczne próby ciążowe w moczu mogą być fałszywie ujemne w 50% [3]. W związku z tym celowym jest oznaczanie stężenia podjednostki  $\beta$ -hCG w surowicy za pomocą metod radioimmunologicznych lub enzymatycznych. Czułość tych testów wynosi 3-10mj/ml. Pozytywny wynik testu i brak pęcherzyka ciążowego w jamie macicy nasuwa podejrzenie ciąży ektopowej.

Wizualizacja ciąży wewnątrzmacicznej w ultrasonografii przezpochwowej jest możliwa, gdy stężeniu  $\beta$ -hCG jest wyższe niż 800 IU/ml. Częstość ciąży heterotopowej jest bardzo niska. W związku z powyższym uwidocznienie pęcherzyka ciążowego w jamie macicy nie wyklucza współistnienia ciąży ektopowej. Przy użyciu sondy przezbrzuszej, zobrazowanie pęcherzyka ciążowego we wnętrzu macicy jest możliwe przy stężeniu  $\beta$ -hCG powyżej 6500 IU/ml [35,36]. W przypadkach, w których stężenie  $\beta$ -hCG jest niższe niż 800 IU/l, a w badaniu USG TV nie stwierdza się zmian w przydatkach, należy powtarzać pomiary co 24-72 godziny. W 6-7 tygodniu ciąży wewnątrzmacicznej, stężenie  $\beta$ -hCG wzrasta o 100% w odstępach 2-3 dno-

#### **Physical examination**

Patient's general condition, skin color and respiratory route are the parameters to be evaluated in physical examination. Pale skin, tachypnea, tachycardia and low blood pressure are the main signs of "ruptured" ectopic pregnancy. In gynecological examination, in case of ectopic pregnancy, uterine bleeding, tenderness of adnexa and enlargement of the uterus might be detected.

#### **Laboratory tests**

Isolating the beta-human chorionic gonadotropin from the urine sample of gravida by Aschheim and Zondek in 1927 was the break-through in diagnosis of ectopic pregnancy [34]. Human chorionic gonadotropin (hCG) consist of two subunits:  $\alpha$  and  $\beta$ , as in case of TSH, LH and FSH. hCG is a glycoprotein synthesized by trophoblast and placental tumors [2]. It has a luteotropic function and facilitates the function of the corpus luteum [2]. It's detection is possible in 10<sup>th</sup> day after fertilization. However the beta-human chorionic gonadotropin serological tests might be falls-negative in 50% of cases [3], so the identification of hCG by radioimmuno- and enzymatic methods is recommended. The sensitivity of that test is believed to be 3-10 IU/ml. The positive test results and lack of intrauterine gestational sac (GS) lead to suspicion of ectopic pregnancy.

Intrauterine pregnancy visualization during ultrasound examination is possible when hCG level above 800 IU/ml. The prevalence of heterotopic pregnancy is extremely rare. However, presence of gestational sac in uterine cavity does not exclude the ectopic pregnancy. When abdominal ultrasonography is used, the visualization of GS is possible when the level of hCG above 6500 IU/ml [35,36]. In case, when the level of hCG is below 800 IU/ml and with normal adnexa seen in TVS, beta-human chorionic gonadotropin test should be repeated every 24-72 hours. In 6-7<sup>th</sup> week of intrauterine gestation, hCG level increase one-fold every 2-3 days. Lack of that dynamics of hCG levels might indicate miscarriage or ectopic pregnancy [37].

The abnormal expression of hCG subunit gene is currently considered to be a possible cause of ectopic pregnancy [38]. False-negative beta-human chorionic gonadotropin tests are still a problem in diagnostic of ectopic pregnancy. Laurence Col was a first, who described in details "seeming" hCG in ectopic pregnancy [39]. Based on own experiences he warns against false diagnosis and unnecessary treatment of females with false-negative hCG tests. The false tests might be caused by presence of heterophylic antibodies, human anti-mice (HA-MA) rabbit, goat or sheep immunoglobulins as well as unspecific binding proteins and hCG-like agents.

wych. Brak takiej dynamiki może wskazywać na poronienie lub ciążę ektopową [37].

Przyczyn powstawania ciąży ektopowej poszukuje się również w nieprawidłowej ekspresji genu podjednostki  $\beta$ -hCG [38]. Problem fałszywie dodatniego wyniku oznaczenia stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, choć nie jest nowym problemem, nadal pozostaje w strefie zainteresowań badaczy tego tematu. Pierwszym, który w 1998 roku szczegółowo opisał zjawisko "pozornego"  $\beta$ -hCG w ciąży ektopowej był Laurence Col [39]. W oparciu o własne spostrzeżenia, przestrzegał przed błędnym rozpoznaniem i niepotrzebnym leczeniem kobiet z fałszywie dodatnim wynikiem badania hCG. Dotyczy to szczególnie pacjentek z niskimi wartościami hCG w surowicy. Fałszywie pozytywny wynik testu immunologicznego w kierunku  $\beta$ -hCG jest spowodowany obecnością przeciwciał heterofilnych, ludzkich przeciwciał przeciwko immunoglobulinom mysim (HA-MA), króliczym, kozim lub owczym, nieswoiste białka wiążące lub substancje o budowie podobnej do hCG.

Również wysokie stężenie LH (hormonu luteinizującego) w surowicy kobiet w okresie menopauzalnym może być przyczyną reakcji krzyżowej w testach radioizotopowych w kierunku hCG. Powyżej wymienione przeciwciała są dużymi glikoproteinami i w związku z tym są wydalane z moczem w małych ilościach, dlatego też, podejrzewając o fałszywie dodatni wynik hCG, pomocniczym jest oznaczenie hCG w moczu [39]. Powtórne oznaczenie hCG, przy użyciu innego testu immunologicznego, ujawnia prawidłową jego wartość. Rozpoznanie fałszywie dodatniego wyniku hCG powinno się brać pod uwagę u każdej pacjentki z niskimi wartościami hCG i wstępnym rozpoznaniem ciąży ektopowej. W przypadku podejrzenia fałszywie dodatniego wyniku hCG przed wdrożeniem leczenia należałoby rozważyć oznaczenie hCG jednocześnie w moczu i w surowicy przy użyciu innej metody.

W rozpoznaniu ciąży pozamacicznej znacznie mniej publikacji jest poświęconych przydatności oznaczenia stężenia progesteronu. W 97% żywych ciąż wewnątrzmacicznych w I trymestrze, stężenie tego hormonu przekracza 25 ng/ml [2]. Graniczne stężenie progesteronu poniżej 5 ng/ml może wskazywać na wczesne poronienie zatrzymane lub obumarłą ciążę pozamaciczną [2]. Stężenie progesteronu pomiędzy 5 ng/ml- 25 ng/ml nie pozwala na ustalenie rozpoznania wstępnego, ale w skojarzeniu z oznaczeniem stężenia  $\beta$ -hCG i z ultrasonografią przezpochwową wydaje się być uzupełniającą metodą diagnostyczną.

W przypadkach podejrzenia ciąży pozamacicznej, podejmowane są próby oznaczania między innymi aktywności kinazy kreatyninowej, laktogenu łożyskowego, oksytocyny,  $\beta$ -glukuronidazy,  $\alpha$ -fetoproteiny, VEGF, PAPP-A, łożyskowego białka 19, specyficznej dla ciąży  $\beta$ 1-glikoproteiny, CA 125 [40-55]. Jednak duże różnice w wartościach wyników nie pozwalają na pełną akceptację tych metod w diagnostyce ciąży ek-

Additionally, the high level of LH (luteotropic hormone) in blood serum of menopausal women might be a reason of cross-reaction in radioisotopic test detecting hCG. The antibodies mentioned above belong to big glycoproteins and are excreted to urine in a low quantity, so in diagnosing ectopic pregnancy, when false-negative bhCG test is suspected, detecting hCG in the urine sample seems to be helpful [39]. Repeating the hCG test using other immunological method, will reveal it's right level. Identification of false-negative result should be considered in every case with low levels of hCG and suspicion of ectopic pregnancy. In that patients before introducing the treatment, hCG tests performed simultaneously in urine and blood samples with different method should be recommended.

There are a few reports describing the usefulness of progesterone level detection. In 97% of intrauterine pregnancies it's level in the first trimester exceeds 25 ng/ml [2]. The level of 5 ng/ml or lower might indicated the miscarriage or extrauterine missed labor [2]. The levels between 5 and 25 ng/ml do not allow the diagnosis of ectopic pregnancy but with beta-hCG detection and TVS might be a complementary diagnostic method.

In case of ectopic pregnancy suspicion detection of creatine kinase activity, oxytocine,  $\beta$ -glucuronidase, AFP, VEGF, PAPP-A, placental protein 19,  $\alpha$ 1 glycoprotein specific for pregnancy and CA 125 is being performed in clinical researches [40-55]. Major differences in detected levels of that markers do not allow for conventional use in diagnosing the ectopic pregnancy [2]. HLA-G, IL-8, Bcl-2 genes expression is also investigated, although there are still no unequivocal conclusions [56-58].

Predanic describes the usefulness of simultaneous serum CA 125 and beta-hCG detection in diagnosing of ampular abortion [40]. Schmidt et al. [41] recommends that tests in first trimester of pregnancy despite lack of it's usefulness in differentiation between intra and extrauterine pregnancy. According to Condous et al. [42] the concentration of CA 125 and activity of creatine kinase might be helpful in screening gravidas with high risk in the first trimester of pregnancy [42].

Birkhahn et al. [43] showed that the invasion of trophoblast inside the oviductal wall leads to increase in the activity of creatine phosphokinase (CPK). The results demonstrated two-fold increase of that activity in patients with ruptured tubal pregnancy compared to controls and was at the level of 118 mIU/dl. They recommended the assessment of CPK activity in non-characteristic results of ultrasound examination, when bhCG level is greater than 1500 mIU/dl. The research performed by Develioglu et al. [44], Lavie et al. [45] and Katsikis et al. [48] also confirmed it's usefulness. However, some publications negate the role of CPK activity tests in case of ruptured ectopic pregnancy [46,47]. Śliwa et al. [49] reported statistical differences

topowej [2]. Badana jest także ekspresja genów: HLA-G, IL-8, Bcl-2, ale w chwili obecnej nie ma jeszcze jednoznacznych praktycznych wniosków w tym zakresie [56-58].

O przydatności jednoczasowego oznaczenia stężenia w surowicy CA 125 i  $\beta$ -hCG w rozpoznaniu poronienia trąbkowego dowodzi w swojej pracy Predanic [40]. Schmidt i wsp. [41] zalecają oznaczenie stężenia tego markera w I trymestrze ciąży, pomimo braku jego użyteczności w różnicowaniu pomiędzy ciążą pozamaciczną i wewnątrzmaciczną. Według Condous i wsp. [42] stężenie CA 125 oraz aktywność kinazy kreatyniny jest przydatne w selekcji pacjentek w I trymestrze w ciąży o podwyższonym ryzyku [42].

Birkhahn i wsp. [43] wykazał, że inwazja trofoblastu w mięśniówkę jajowodu prowadzi do wzrostu w surowicy aktywności enzymu fosfokinazy kreatynowej (CPK). Wyniki przeprowadzonych przez nich badań wykazały, że aktywność CPK rosła dwukrotnie u pacjentek z pękniętą ciążą jajowodową w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiła średnio 118 mIU/dl. Birkhahn i wsp.[43] zalecali oznaczenie CPK w przypadkach niecharakterystycznego obrazu USG, przy stężeniu  $\beta$ -hCG poniżej 1500 mIU/dl. Przydatność oznaczania CPK w rozpoznaniu pękniętej ciąży pozamacicznej potwierdzają publikacje: Develioglu i wsp. [44], Lavie i wsp [45] oraz Katsikis i wsp.[48]. W piśmiennictwie znajdują się również doniesienia wykluczające celowość oznaczania CPK w przypadku pękniętej ciąży pozamacicznej [46,47]. Śliwa i wsp.[49] wykazali różnice statystyczne w czasie kaolinowo-kefalinowym u pacjentek z ciążą jajowodową, co stanowi istotne uzupełnienie diagnostyki ciąży ektopowej.

W poszukiwaniu przyczyn powstawania ciąży ektopowej znaleziono anomalie chromosomalne. Goddijn i wsp.[50] przy użyciu metody QF-PCR, stwierdzili w 96% przypadków prawidłowy materiał genetyczny, w 2%-trisomię chromosomu 16 i w 2%- triploidię. Podobnie niski odsetek anomalii genetycznych w preparatach histologicznych ciąż ektopowych wykazali Poste i wsp.[51].

Obiecujące są wyniki badań dotyczących ekspresji genów: IL-8, Bcl-2, Akt, które mogą być wykorzystane w rozpoznaniu ciąży ektopowej [56-58].

Oprócz oznaczenia stężenia  $\beta$ -hCG, do rozpoznania ciąży wykorzystywane jest także określenie wartości stężenia białka PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A). Białko PAPP-A wzrasta we wczesnej ciąży wewnątrzmacicznej o prawidłowym przebiegu. [52]. Jego stężenie maleje w nieprawidłowo rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej i w ciąży ektopowej. Daponte i wsp. [53] nie potwierdzają przydatności oznaczania stężenia białka PAPP-A celem właściwej identyfikacji lokalizacji ciąży.

Nadzieje wzbudzają badania nad oznaczeniem stężenia VEGF (vascular endothelial growth factor). Według Daponte i wsp. [53] oraz Felembana i wsp.[55] VEGF może być w przyszłości markerem pozwalającym

in kaolin-kephalin time in patients with tubal pregnancy, what might be considered as a complementary test in ectopic pregnancy diagnostic process.

Some chromosomal abnormalities were found when searching for the causes of ectopic pregnancies. Goddijn et al. [50] using QF-PCR reported lack of genetic abnormalities, trisomy16 in 2% of cases and triploidy in 2 % of cases. Poste et al. [51] showed similar results during histological verification of ectopic pregnancies.

Results of research on expression of genes for: IL-8, Bcl-2, Akt are also promising and might be used in diagnosing ectopic pregnancy [56-58].

PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) concentration tests might be used for diagnosing ectopic pregnancy both with bhCG level detection. PAPP-A level increase in the early physiological intrauterine pregnancy [52] but lowers in pathological or ectopic one. Daponte et al. [53] did not confirm the usefulness of its detection to identified the localization of the pregnancy.

Researches on VEGF (vascular endothelial growth factor) detection in ectopic pregnancy are also promising. According to Daponte et al. [53] and Felembana et al. [55] VEGF might be a useful marker to differentiate the early ectopic and intrauterine pregnancy, however Kucera-Sliutz et al. [54] do not agree.

cym różnicować wczesną ciążę ektopową z ciążą wewnątrzmaciczną. Fakt ten negują Kucera-Sliutz i wsp. [54].

### Metody obrazowania

Nieinwazyjną metodą, która pozwala na pośrednie zobrazowanie ciąży ektopowej jest ultrasonografia. Cechy ciąży pozamacicznej to obecność płynu w zatoce Douglasa, obecność efektu „halo” wokół pierścienia, obecność pseudopęcherzyka w jamie macicy, pęcherzyk ciążowy zawierający pęcherzyk żółtkowy (YS), hypoechogeny zbiornik płynu otoczony grubościennym pęcherzykiem, lity lub torbielowato-lity guz [2,35,37]. Pewnym rozpoznaniem ciąży pozamacicznej jest zobrazowanie czynności serca płodu, zlokalizowanego poza jamą macicy.

Wizualizacja ciąży wewnątrzmacicznej w ultrasonografii przezpochwowej jest możliwa przy stężeniu  $\beta$ -hCG powyżej 800 IU/ml [35,36]. Częstość ciąży heterotopowej jest bardzo niska, jakkolwiek uwidocznienie pęcherzyka ciążowego w jamie macicy nie wyklucza współistnienia ciąży ektopowej. Przy użyciu sondy przezbrzuszej zobrazowanie wewnątrzmacicznego pęcherzyka ciążowego możliwe jest dopiero przy stężeniu  $\beta$ -hCG powyżej 6500 IU/ml [35,36].

Doskonalenie ultrasonografii, w tym użycie techniki kolorowego Dopplera oraz wprowadzenie ultrasonografii trój- i czterowymiarowej, zajmują istotne miejsce we współczesnej diagnostyce ciąży ektopowej. Zastosowanie funkcji kolorowego Dopplera pozwala nie tylko uwidocznić zmianę w obrębie przydatków, ale także ocenić przepływ krwi w badanym obszarze. Badanie Dopplerowskie przydatne jest w ocenie przepływu kosmówkowego oraz w obrazowaniu krwawienia w przypadkach pękniętej ciąży ektopowej [59].

Dyskusyjna jest skuteczność ultrasonografii trójwymiarowej (3D) w rozpoznawaniu i monitorowaniu farmakoterapii ciąży ektopowej. Su i wsp. [60] poddali w wątpliwość skuteczność tej metody. Natomiast Mamon i wsp. [61], Harika i wsp. [62] oraz Valsky i wsp. [63] są zgodni, iż ultrasonografia 3D i power Doppler 3D są skutecznymi metodami rozpoznawczymi wczesnej ciąży ektopowej, zwłaszcza u pacjentek nie zgłaszających żadnych dolegliwości i z zatrzymaniem miesiączki krótszym, niż 6 tygodni. Zastosowanie ultrasonografii umożliwia wdrożenie leczenia miejscowego, np. podanie pod kontrolą USG methotrexatu [64], prostaglandyny  $F2\alpha$ , 50% glukozy, chlorku potasu do ektopowego pęcherzyka ciążowego [2]. Chou i wsp. [65] przedstawił przypadek ciąży śródściennej, leczony poprzez podanie chlorku potasu do pęcherzyka ciążowego pod kontrolą USG 4D.

W piśmiennictwie znajduje się coraz więcej doniesień dotyczących zastosowania rezonansu magnetycznego (MRI) w rozpoznaniu ciąży ektopowej [66,67]. Mizuki Nishino i wsp. [68] opisują dwa takie przypadki wczesnej niepękniętej ciąży pozamacicznej, przy 5 tygodniowym zatrzymaniu miesiączki u obu pacjen-

### Imaging of ectopic pregnancy

Ultrasonography is a non-invasive method which enables for indirect detecting of ectopic pregnancy. The main features of ectopic pregnancy in ultrasound examination are as follow: presence of fluid in Douglas' pouch, "halo" effect, presence of pseudo gestational sac in uterine cavity, gestational sac with yolk sac (YS), hypoechogenic fluid receptacle encircles with thick-wall follicle, solid or cysto-solid tumors [2,35,37]. Visualization of the fetal heart rate localized outside the uterine cavity is considered to be the certain sign of ectopic pregnancy.

Visualization of ectopic pregnancy in TVS examination is possible when bhCG level greater than 800 IU/ml [35,36]. Although the prevalence of the heterotopic pregnancy is low, seeing GS inside the uterine cavity does not allow to exclude the presence of ectopic one. When abdominal ultrasound is performed, GS might be seen with level of bhCG above 6500 IU/ml [35,36].

Improving ultrasonography, using color Doppler or 3 and 4D presentations, has an important place in contemporary ectopic pregnancy diagnostic. Color Doppler allows not only for visualization the pathology in adnexa but also to evaluate the blood flow in that region. This method is useful for detecting the chorionic flow and bleeding in case of rupture of ectopic pregnancy [59].

Using 3D ultrasound in diagnosing and treatment monitoring of ectopic pregnancy is still controversial. Su et al. [60] negated the usefulness of that method. In contrast Mamon et al. [61], Harika et al. [62] and Valsky et al. [63] recon that 3D and color Doppler are effective methods in early ectopic pregnancy diagnosing especially in case of patients with no complaints and with amenorrheal period lasting less than 6 weeks. Ultrasound examination enables introduction of local treatment options, e.g. ultrasound-guided methotrexate [64],  $F2\alpha$  prostaglandine, 50% glucose solution or potassium chloride administration into the ectopic sac [2]. Chou et al. [65] showed the case in which the 4D ultrasound-guided injection of potassium chloride inside the gestational sac localized intramurally was used.

In contemporary medical literature there are a growing number of papers describing the use of magnetic resonance (MR) in ectopic pregnancy diagnosing [66,67]. Mizuki Nishino et al [68] described two such cases of early ectopic pregnancy in females with amenorrhea lasting for 5 weeks. However, TVS with laparoscopy combined with beta-hCG test are still considered to be a gold standard in diagnostic and treatment process of ectopic pregnancy [69].



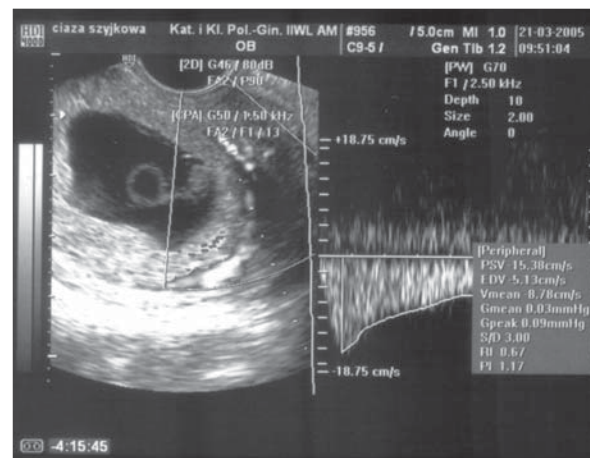
tek. Jednak ultrasonografia przezpochwowa i laparoscopia, w skojarzeniu z oznaczeniem stężenia  $\beta$ -hCG, stanowią „złoty standard” rozpoznawczo-leczniczy w ciąży ektopowej [69].

### Nakłucie zagłębienia odbytniczo-macicznego przez tylne sklepienie pochwy

Obecnie metoda ta ma znaczenie historyczne. Można jest do zastosowania u tych pacjentek, u których sklepienie tylne jest obniżone. Wynik pozytywny tzn. aspiracja krwi, wskazuje na jej obecność w wolnej jamie otrzewnej. Wyniki prawdziwie pozytywne w ciąży ektopowej uzyskujemy w 65%-94% [3]. W pozostałych przypadkach należy poszukiwać innych przyczyn krwawienia. Z drugiej strony, wynik negatywny nie wyklucza pękniętej ciąży ektopowej. Odsetek rozpoznania fałszywie negatywnych w tej metodzie ocenia się na 11-14% [3]. W chwili szerokiego upowszechnienia ultrasonografii i endoskopii, metoda ta jest rzadko wykorzystywana w praktyce klinicznej [3].



Fot. 1. Obraz ultrasonograficzny ciąży jajowodowej  
Pict. 1. Ultrasound scan of tubal pregnancy



Fot. 2. Obraz ultrasonograficzny ciąży szyjkowej  
Pict. 2. Ultrasound scan of cervical pregnancy



Fot. 3. Obraz ultrasonograficzny ciąży zlokalizowanej w cieśni jajowodu  
Pict. 3. Ultrasound scan of isthmic pregnancy



Fot. 4. Obraz ultrasonograficzny 8 tygodniowej żywej ciąży jajowodowej oraz trzonu macicy i pustej jamy macicy  
Pict. 4. Ultrasound scan of 8 weeks life tubal pregnancy and empty uterine cavity

### Wyłyżeczowanie jamy macicy

W sytuacjach wątpliwych, po wykluczeniu ciąży wewnątrzmacicznej, w celu różnicowania ciąży pozamacicznej z resztkami po poronieniu, dopuszczalnym jest wyłyżeczowanie jamy macicy. W badaniu histologicznym brak kosmków w materiale pobranym z jamy macicy oraz wzrost stężenia  $\beta$ -hCG po zabiegu, sugerują obecność ciąży pozamacicznej [2]. Przemiana doczesnowa endometrium opisana przez Arias Stella [70] w 1954 roku nie jest objawem patognomicznym dla ciąży ektopowej, a występować może również po poronieniu i w trakcie leczenia gestagenami.

### Histeroskopia

Wskazania do wykonania histeroskopii są identyczne jak do wyłyżeczowania. Endoskopia pozwala na ocenę makroskopową wnętrza jamy macicy i lokalizację ewentualnego krwawienia. Nie jest to metoda z wyboru w diagnostyce różnicowej ciąży ektopowej. Sanz i wsp. [71] opisał przypadek wyłuszczenia z odcinka śródściennego jajowodu ciąży ektopowej drogą histeroskopową.

### Laparoskopia

Skuteczność rozpoznawcza laparoskopii przekracza 90% [3]. Fałszywie negatywny wynik endoskopii w przypadkach ciąży ektopowej waha się od 3 do 4% przypadków [3]. Wynika on ze zbyt wczesnego jej wykonania i zbyt małych zmian anatomicznych lub braku doświadczenia operatora. Jednakże doświadczony w endoskopii lekarz może poprawnie ustalić rozpoznanie i wdrożyć dalsze postępowanie.

Liczne metody diagnostyczne i terapeutyczne ciąży pozamacicznej świadczą o tym, że ustalenie rozpoznania na wczesnym etapie rozwoju tej patologii oraz wybranie najmniej inwazyjnej, a jednocześnie skutecznej metody leczenia, jest sprawą trudną i wymaga podjęcia badań. Rozpoznanie ustalane jest zbyt późno, często dopiero w przypadku pojawienia się zaburzeń hemodynamicznych.

Podkreślić należy, że pacjentka z ciążą pozamaciczną wymaga szczególnie starannej opieki oraz odpowiedzialności i rozważań w podejmowaniu decyzji rozpoznawczych i leczniczych.

### Dilatation and curettage (D&C)

In uncertain cases, when intrauterine pregnancy is excluded, due to differentiate the ectopic pregnancy and residua post abortion, excochleation of the uterus might be performed. Ectopic pregnancy is suspected when no villi are found in histopathologic examination of scrapings with rise of bhCG levels after performing the procedure [2]. Decidual transformation described by Arias Stella in 1954 [70] is not a certain sign of ectopic pregnancy and might be seen after abortion and during progestagen therapy.

### Hysteroscopy

The indication are similar to D&C. Endoscopy allows for macroscopic evaluation of internal wall of the uterus and localization of possible bleeding. However, this is not a first line diagnostic method in case of suspicion of ectopic pregnancy. Sanz et al. [71] described enucleation of ectopic pregnancy from intramural part of the Fallopian tube using hysteroscopy.

### Laparoscopy

The effectiveness of this method in diagnosing ectopic pregnancy is believed to be more than 90% [3]. The percentage of false-negative results in case of ectopic pregnancy is between 3 to 4% of cases [3]. It is usually a result of performing the procedure to early, difficulties in detecting minimal anatomical changes or operator's lack of experience. However, the experienced specialist should not have any difficulties in proper diagnosis and introduction further management.

Existence of different diagnostic and therapeutic options in management of ectopic pregnancy might indicate that the diagnosis of this pathology in the early stage as well as choosing the least invasive and the most effective treatment method is difficult. In many cases the diagnosis is made to late when haemodynamic disturbances appear.

One has to underline that the patient with ectopic pregnancy requires a special care, responsible management and precise decision-making in diagnostic and therapeutic process.

## Piśmiennictwo / References:

1. **Śpiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W i wsp.** Laparoscopia w rozpoznawaniu ciąży ektopowej. *Gin Pol* 1996; 67, Supl. 2, 331-336.
2. **Pietrzak Z.** Ocena wartości klinicznej algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego ciąży ektopowej ze szczególnym uwzględnieniem możliwości leczenia przy użyciu methotrexatu podawanego domięśniowo. Rozprawa habilitacyjna z Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Łódź 1999.
3. **Pisarski T.** Położnictwo i ginekologia. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa, 1998; 346-352.
4. **Fishman DA, Padilla LA, Job A et al.** Ectopic pregnancy causing hemothorax managed by thoracoscopy and actinomycin D. *Obstet Gynecol* 1998;91(5 Pt 2): 837-8.
5. **Rotas MA, Heberman S, Levgur M.** Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management” *Obstet Gynecol.* 2006; Jun(6):1373-81.
6. **Persadie RJ, Fortier A, Stopps RG.** Ectopic pregnancy in a caesarean scar: a case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(12): 1102-6.
7. **Łukaszuk K, Nakonieczny M, Wójcik D i wsp.** Heterotopic pregnancy after in vitro fertilization ” *Przeł Lek* 63(4):239-41.
8. **Berrenetxea G, Barinaga-Rementería L, Lopez de Larruzea A et al.** Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review *Fertil Steril* 2006; Oct 27; [Epub ahead of print].
9. **Condous G.** Ectopic pregnancy-risk factors and diagnosis *Aust Fam Physician* 2006; Nov. 35(11):854-7.
10. **Pisarski T, Leśny P, Markwitz W.** Ectopic pregnancy in the Wielkopolska region 1980-1985. Incidence, detection and diagnosis of ectopic pregnancy. *Ginek Pol* 1987;58(2):81-6.
11. **Rajkhova M, Glass MR, Rutherford AJ et al.** Trends in the incidence of ectopic pregnancy in England and Wales from 1966-1996 *Br L Obstet Gynaecol* 2000;107,369-374.
12. **Drife J, Lewis G.** eds Why mothers die. Triennial report 2000-2002. confidential enquiries into maternal deaths. UK:RCOG.2004.
13. **Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M.** Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt 1):1052-7.
14. **Maymon R, Hulman A, Maymon BB et al.** Ectopic pregnancy, the new gynecological epidemic disease: review of the modern work-up and the nonsurgical treatment option. *Int J Fertil* 1992;37(3):146-64.
15. **Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gumezoglu AM, Van Look PF.** WHO analysis of causes of maternal death: a systemic review. *Lancet* 2006;1,367(9516):1066-74.
16. **Bjartling C, Osser S, Persson K.** The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic markers of Chlamydia trachomatis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:123-128.
17. **Brodowska A, Szydłowska I, Starczewski A i wsp.** Analiza czynników ryzyka występowania ciąży ektopowych w materiale własnym w latach 1993-2002. *Pol Merk Lek* 2005;XVIII,103:74-7.
18. **Bouyer J, Coste J, Shojael T et al.** Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185-194.
19. **Brown WD, Burrows L, Todd CS.** Ectopic pregnancy after cesarean hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2002;99,5,2:933-934.
20. **Borgatta L, Murthy A, Chuang C et al.** Pregnancies diagnosed during Depo-provera use. *Contraception* 2002;66:169-172.
21. **Vinson DR.** Emergency contraception and risk of ectopic pregnancy: is there need for extra vigilance? *Annals of Emergency Medicine* 2003;42,2:306-307.
22. **Nielsen CL, Miller L.** Ectopic gestation following emergency contraceptive pill administration. *Contraception* 2000;62:275-276.
23. **Ameh N, Madugu NH, Bawa US et al.** Tubal ectopic pregnancy after bilateral tubal ligation. A case report. *Niger J Med* 2006;15(4):453-454.
24. **Doederlein TO et al.** A new type of ectopic gestation: pregnancy in an adenomyoma uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1913;16:14-20.
25. **Hsin-Fen L, Bor-Ching S, Jhin-Chung S.** Intramural ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;(76):886-9.
26. **Hassiakos D, Bakas P, Pistofidis G et al.** Heterotopic pregnancy at 16 weeks of gestation after in-vitro fertilization and embryo transfer *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:124-125.
27. **Pan HS, Chuang J, Chiu SF et al.** Heterotopic triplet pregnancy: report of a case with bilateral tubal pregnancy and an intrauterine pregnancy. *Human Reproduction* 2002; 17,5:1363-1366.
28. **Selo-Ojeme DO, GoodFellow CF.** Simultaneous intrauterine and ovarian pregnancy following treatment with clomiphene citrate. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:232-234.
29. **Heinonen PK.** Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow up of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:183-190.
30. **Karowicz-Bilińska A, Kowalska-Koprek U, Suzin J i wsp.** Rozwój ciąży w szczątkowym rogu macicy. *Gin Pol* 2003;74,7:549-552.
31. **Gabriel B, Fischer DC, Sergius G.** Unruptured pregnancy in a noncommunicating heterotopic right fallopian tube associated with left unicornuate uterus: evidence for transperitoneal sperm and oocyte migration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:91-92.
32. **Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al.** Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;24,320: 1708-1712.
33. **Stovall TG.** Early pregnancy loss and ectopic pregnancy. Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002:207-42.
34. **Aschheim S, Zondek B.** Hypophysenvorderlappenhormon und ovarialhormon im Harn von Schwangeren. *Klein Wochenschr* 1927,6:1322.
35. **Ankum WM.** Diagnosing suspected ectopic pregnancy. HCG monitoring and transvaginal ultrasound lead the way. *BMJ* 2000; 18,321(7271):1235-1236.
36. **Kadar N, Bohrer M, Kemmann E et al.** The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1994;61(6):1016-20.
37. **Tulandi T.** Nowe standardy postępowania w ciąży ektopowej. *Contemporary Obstet Gynecol* Wydanie polskie, *Ginekologia po Dyplomie* 2000;2,5(9):87-90.

38. **Rull K, Laan M.** Expression of  $\beta$ -subunit of HCG genes during normal and failed pregnancy. *Human Reproduction* 2005;20(12):3360-3368.
39. **Cole LA.** Case report. Phantom hCG and phantom chorioncarcinoma. *Gynecologic Oncology* 1998;71:325-329.
40. **Predanic M.** Differentiating tubal abortion from viable ectopic pregnancy with serum CA 125 and  $\beta$ -human chorionic gonadotropin determinations. *Fertility and Sterility* 2000;73(3):522-525.
41. **Schmidt T, Rein TR, Eibach HW et al.** Prognostic value of repeat serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:168-173.
42. **Condous G, Kirk E, Syed A et al.** Do levels of serum cancer antigen 125 and creatine kinase predict the outcome in pregnancies of unknown location? *Human Reproduction* 2005;20(12):3348-3354.
43. **Birkhahn RH, Gaeta TJ, Leo PJ et al.** The utility of maternal creatine kinase in the elevation of ectopic pregnancy. *Am J Emerg Med* 2000; 18(6):695-697.
44. **Develioglu OH, Askalli C, Uncu G et al.** Evaluation of serum creatine kinase in ectopic pregnancy with reference to tubal status and histopathology. *BJOG* 2002; 109:121-128.
45. **Lavie O, Beller U, Neuman M et al.** Maternal serum creatine kinase: A possible predictor of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(5):1149-1150.
46. **Duncan WC, Sweeting VM, Cawood P et al.** Measurement of creatine kinase activity and diagnosis of ectopic pregnancy. *BJOG*, 1995;102:233-237.
47. **Vandermolen DT, Borzelleca JF.** Serum creatine kinase does not predict ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility* 1996;65(5):916-921.
48. **Katsikis I, Rousso D, Farmakiotis D et al.** Creatine phosphokinase in ectopic pregnancy revisited: significant diagnostic value of its MB and MM isoenzyme fractions. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):86-91.
49. **Śliwa J, Szmigiel A, Pająk J i wsp.** Analiza wskaźników morfologicznych i układu krzepnięcia w przypadkach ciąży jajowodowych" *Adv Clin Exp Med*. 2005;14(2A):79-82.
50. **Goddijn M, Van Stralen M, Schuring-Blom H et al.** Detection of chromosome abnormalities by quantitative fluorescent PCR in ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:139-144.
51. **Coste J, Fernandez H, Joye N et al.** Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility* 2000;74(6):1259-1260.
52. **Dumps P, Meisser A, Pons D et al.** Accuracy of single measurements of pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin and progesterone in the diagnosis of early pregnancy failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100:174-180.
53. **Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E et al.** The value of a single combined measurement of VEGF, glycodeclin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy. *Human Reproduction* 2005;20(11):3163-3166.
54. **Kucera-Sliutz E, Schiebel I, Koenig F et al.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) and discrimination between abnormal intrauterine and ectopic pregnancy. *Human Reproduction* 2002;17(12):3231-3234.
55. **Felemban A, Sammour A, Tulandi T.** Serum vascular endothelial growth factor as a possible marker for early ectopic pregnancy. *Human Reproduction* 2002;17(2):490-492.
56. **Mulayim N, Palter SF, Selam B et al.** Expression and regulation of interleukin-8 in human fallopian tubal cells. *Am J Obstet Gynaecol* 2003;188(3):651-656.
57. **Kucera E, Koenig F, Tangl S et al.** Bcl-2 expression as a novel immunohistochemical marker for ruptured tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction* 2001;16(6):1286-1290.
58. **Toyofuku A, Hara T, Taguchi T et al.** Cyclic and characteristic expression of phosphorylated Akt in human endometrium and decidual cells in vivo and in vitro. *Human Reproduction* 2006;21(5):1122-1128.
59. **Osuch B.** Współczesne metody rozpoznawania i leczenia ciąży pozamacicznej. [www.ginekolog.pl](http://www.ginekolog.pl), 2005/10/21.
60. **Su YN, Shih JC, Chiu WH et al.** Cervical pregnancy: assessment with three-dimensional power Doppler imaging and successful management with selective uterine artery embolization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14(4):284-287.
61. **Maymon R, Herman A, Shlomo A et al.** Three-dimensional vaginal sonography in obstetrics and gynaecology". *Hum Reprod Update* 2000;6(5):475-484.
62. **Harika G, Gabriel R, Carre-Pigeon F et al.** Primary application of three-dimensional ultrasonography to early diagnosis of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;60(2):117-120.
63. **Valsky DV, Hamani Y, Verstanding A et al.** The use of 3D rendering, VCI-c, 3D power Doppler and B-flow in the evaluation of interstitial pregnancy with arteriovenous malformation treated by selective uterine embolization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;2,29(3):352-355.
64. **Surynt E, Osuch B, Śpiewankiewicz B, Stelmachów J.** Rozpoznanie i leczenie śródściennej ciąży ektopowej – opis trzech przypadków. *Ginekologia i Położnictwo-Medical Project* 2008;2(8):79-89.
65. **Chou MM, Tseng JJ, Yi YC et al.** Diagnosis of an interstitial pregnancy with 4-dimensional volume contrast imaging. *Am J Obstet Gynaecol* 2005;193(4):1551-1553.
66. **Yoden E.** Ectopic pregnancy showing interesting findings on MR imaging. *AJR* 2001;176:818-819.
67. **Nishino M, Hayakawa K, Kazamata K et al.** Magnetic resonance imaging findings in gynecologic emergencies *J Comput Assist Tomogr* 2003;27,4:564-570.
68. **Nishino M, Hayakawa K, Kazamata K et al.** MRI of early unruptured pregnancy: detection of gestational sac. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26,1:134-137.
69. **Bartnicki J, Poręba R.** Miejsce laparoskopii we współczesnej ginekologii operacyjnej-operacje na przydatkach. *Ginekologia i Położnictwo-Medical Project* 2008;1(7):32-44.
70. **Nowakowska-Kosmalka B, Marianowski L.** Rys historyczny diagnostyki i terapii ciąży ektopowej. *Materiały zjazdowe XXIV Krajowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego*, Poznań, 1991;2:437.
71. **Sanz LE, Verosko J.** Hysteroscopic management of corneal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;99(5),2:941-944.