

Współczesne metody leczenia ciąży pozamacicznej

Current methods of treatment 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 1185/1239

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 2

Piśmiennictwo/References 18

Received: 20.08.2008

Accepted: 20.10.2008

Published: 02.12.2008

Streszczenie

Ciąża pozamaciczna powstaje w następstwie implantacji zapłodnionego jaja płodowego poza jamą macicy. Podstawową trudnością jest podjęcie decyzji o zakwalifikowaniu pacjentki do odpowiedniej metody leczenia: farmakologicznego lub chirurgicznego. Rozwój endoskopii przyczynił się do szerszego wykorzystania laparoskopii, jako metody diagnostycznej i terapeutycznej. Natomiast wprowadzenie methotrexatu pozwala na zapobieganie pęknięciu jajowodu oraz umożliwia zachowanie funkcji rozrodczych kobiety. Brak jest jednak ustalonych kryteriów dotyczących rokowania i kwalifikacji do leczenia zachowawczego przy użyciu methotrexatu. Istnieje potrzeba wprowadzania i oceny nowych metod rozpoznawczych w celu wybrania najprostszego i najskuteczniejszego postępowania, pozwalającego na wczesne i swoiste rozpoznanie ciąży ektopowej.

Słowa kluczowe: ciąża ektopowa, choriongonadotropina kosmówkowa, leczenie.

Summary

Ectopic pregnancy occurs due to an implantation of the conceptus outside the uterus cavity. The choice of accurate treatment option - surgical or conservative management – seems to be difficult. Transvaginal ultrasonography (TVS) and serum beta human chorionic gonadotropin (bhCG) test enable an early and specific diagnosis and might be implemented in contemporary diagnosis of ectopic pregnancy. The diagnosis, as well as surgical treatment, may be performed laparoscopically. The use of Methotrexate (MTX) in the treatment of ectopic pregnancies allows for reducing the risk of severe hemorrhage, Fallopian tubes rupture and other life threatening complications, as well as preserving fertility. However, no recommendations for diagnosis and qualification for conservative therapy of ectopic pregnancy using MTX exist. Additionally, there is a need for introduction and evaluation of new diagnostic options due to more simple but high effective management allowing for early and specific identification of ectopic pregnancy.

Key words: ectopic pregnancy, human chorionic gonadotropin, treatment.

WSTĘP

Dzięki nowoczesnym metodom, rozpoznanie i leczenie ciąży pozamacicznej możliwe jest już we wczesnym okresie jej rozwoju. Wybór postępowania zależy przede wszystkim od stanu klinicznego chorej. U pacjentek z objawami wstrząsu, a także w ośrodkach nie dysponujących sprzętem endoskopowym, leczeniem z wyboru jest laparotomia. Metodą mniej inwazyjną, o niższym odsetku powikłań jest laparoscopia. Na początku lat 90. w trzech randomizowanych badaniach obejmujących 108 pacjentek leczonych drogą laparoskopii i 123 kobiety poddane laparotomii, wykazano wyższość techniki endoskopowej [1].

LECZENIE OPERACYJNE CIĄŻY EKTOPOWEJ

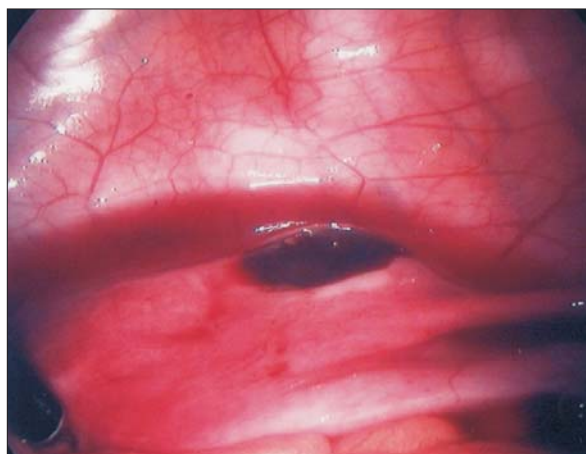
U kobiet w dobrym stanie ogólnym, zakres leczenia chirurgicznego zależy przede wszystkim od wieku ciąży, stężenia β -hCG, a co się z tym wiąże, ze stopniem uszkodzenia narządu, w którym rozwija się trofoblast. W przypadkach ciąży jajowodowej, salpingektomia jest uzasadniona przy rozległym zniszczeniu jajowodu, szczególnie okolicy bańki, w ponad 70% jej powierzchni [2]. W takich sytuacjach kikut jajowodu jest krótszy niż 4 cm. W pozostałych przypadkach ciąży jajowodowej można wykonać salpingotomię (nacięcie po przeciwnej stronie krezki), ewakuować jajo płodowe, skoagulować krwawiące brzegi i pozostawić nacięty jajowód. Jeżeli trofoblast zagnieżdżył się w okolicy lejka i strzępków jajowodu, można go oddzielić od ściany narządu i skoagulować miejsca krwawiące. W przypadkach, gdy dochodzi do niewielkiego pęknięcia jajowodu, dozwolona jest częściowa jego resekcja oraz mikro-

INTRODUCTION

Due to modern management options, diagnosis and treatment of ectopic pregnancy is currently possible in a very early stage. The treatment choice depends mostly on clinical condition of the patient. In case of hemodynamic shock and in centers, where endoscopic management is not available, laparotomy is the first line treatment. However, laparoscopy is less invasive and has a lower risk of complications. This option is definitely more effective, what was proved in 3 randomized studies performed in early 90-ties on 108 patients treated with laparoscopy and 123 – with laparotomy [1].

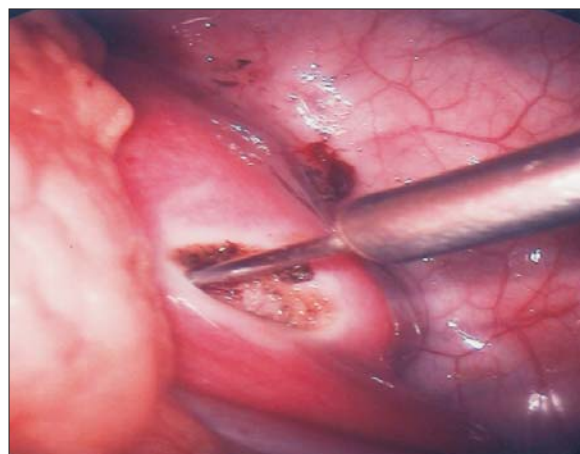
OPERATIVE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY

Surgical treatment of patients in general good and stable condition depends on the duration of pregnancy and β hCG levels, what correlates with the degree of damage done to the organs where trophoblast develops. In gravidas diagnosed with tubal pregnancy, salpingectomy is justified whenever the Fallopian tube, especially the ampular region, is severely destroyed in more than 70% [2] – in that case the oviductal stump remains shorter than 4 cm. Other cases might be treated by salpingotomy (incision along the antimesenteric side of the tube). In the next step evacuation of the products of conception and coagulation of bleeding margins is performed; the cut is than left open. If the trophoblast implants in the infundibular or fimbrial region, it might be detached and coagulated. In case of small rupture of the Fallopian tube its partial resection followed by end to end microsurgical anastomosis is allowed. Both



Fot. 1. Laparoskopowe wyłuszczenie ciąży śródściennej. (Na ścianie przedniej macicy, w okolicy cieśni, stwierdzono obecność owalnej, wypukłej, zasinionej zmiany średnicy 1,5 cm, odpowiadającej makroskopowo obumarłej ciąży ektopowej. W trakcie laparoskopii wyłuszczonej opisywaną powyżej zmianę z następową koagulacją naczyń)

Foto 1. Laparoscopic removal of the intramural pregnancy (On the anterior wall of the uterus, a round, convex, bluish lesion, 1,5 cm of diameter, was observed, macroscopically identify as missed ectopic pregnancy. This lesion was removed followed by vessels coagulation)



Fot. 2. Laparoskopowe wyłuszczenie ciąży śródściennej
Foto 2. Laparoscopic removal of the intramural pregnancy

chirurgiczne zespolenie koniec do końca. Powyższe zabiegi wykonuje się zarówno z dostępu brzuszego, jak i techniką laparoskopową [2,3].

Nie ma wiarygodnych danych, świadczących o tym, że u pacjentek, u których śródoperacyjnie stwierdza się prawidłowy drugi jajowód, należy wykonać salpingotomię, zamiast usunięcia jajowodu [4]. Pewnym jest natomiast fakt, iż salpingotomię drogą laparoskopii uważa się za leczenie z wyboru u pacjentek z ciążą jajowodową, wyrażających chęć zachowania płodności, a u których stwierdzono patologię drugiego jajowodu [4].

LECZENIE ZACHOWAWCZE CIĄŻY EKTOPOWEJ

W wybranych przypadkach, alternatywą leczenia chirurgicznego ciąży ektopej jest podanie methotrexatu (MTX) [5]. MTX jest antagonistą kwasu foliowego, zaburzającego syntezę DNA i RNA oraz niektórych białek w szybko dzielących się komórkach trofoblastu. Jednocześnie MTX nie wpływa na nabłonek jajowodu i nie wykazuje długiego efektu teratogennego [6]. Wskazaniami do zastosowania MTX są między innymi: białaczka limfatyczna, rak sutka, nabłoniak kosmówkowy, rak oskrzeli, jądra, mięsak kości, łuszczyca oraz niektóre choroby tkanki łącznej [6]. Działaniami niepożądanymi MTX mogą być: supresja szpiku kostnego, zapalenie śluzówki jamy ustnej, mdłości, wymioty, biegunka, bóle brzucha, łysienie, zapalenie i świąd skóry [6].

Rok 1982 był przełomem w leczeniu ciąży ektopej. Po raz pierwszy w Japonii zastosowano MTX, jako terapię tej jednostki chorobowej [7]. Od tego czasu metoda ta ma wielu zwolenników. Trudności związane z leczeniem MTX wynikają z odpowiedniej kwalifikacji pacjentek do postępowania zachowawczego. Pacjentki muszą być osobami współpracującymi, bez nasilonych objawów klinicznych, stabilne krążeniowo, u których stężenie β -hCG nie przekracza 5000 IU/l, a średnica pęcherzyka ciążowego w obrazie USG - 3 cm. Obecność czynności serca płodu jest czynnikiem złym rokowniczo [1]. Dotychczas nie ustalono ścisłych kryteriów kwalifikacji pacjentek do leczenia zachowawczego, jak również wysokości dawki i drogi podania chemioterapeutyku [6,8]. Ichinoe i wsp. [9] stosował MTX przez 5 dni w dawce 0,4 mg/kg/dobę. Stovall i wsp. [10] stosował MTX w jednorazowej dawce 50 mg/m² powierzchni ciała. Były też przeprowadzone próby iniekcji MTX bezpośrednio do jajowodu pod kontrolą USG lub w trakcie laparoskopii [6].

EMBOLIZACJA TĘTNICY MACICZNEJ

W piśmiennictwie opisane są pojedyncze przypadki ciąży ektopej o rzadkiej lokalizacji tj. ciąży szyjkowej, śródściennej, w bliźnie po cięciu cesarskim skutecznie leczone metodą embolizacji tętnicy macicznej [11,12]. W 2003 roku opisano przypadek skutecznej terapii skojarzonej tj. embolizacji tętnicy macicznej i podanie MTX u pacjentki zakażonej wirusem HIV [13].

procedures might be performed in laparotomy or laparoscopy [2,3].

There are no evidence based medicine data to justify performing salpingotomy instead of salpingotomy in case of patients with untouched second Fallopian tube [4]. Contradictory, laparoscopic salpingotomy is recommended in patient with tubal pregnancy and pathology of the second oviduct wishing to preserve fertility [4].

CONSERVATIVE MANAGEMENT OF ECTOPIC PREGNANCY

Methotrexate (MTX) administration is an alternative treatment option in selected cases [5]. MTX is a folic acid analogue, interfering with DNA, RNA as well as other proteins' synthesis in fast growing trophoblastic cells. MTX has no influence on oviductal epithelium nor prolonged teratogenic effect [6]. The indications for MTX therapy are as follow: lymphatic leukemia, choriocarcinoma, carcinomas of breast, lung and testis, osteosarcoma, psoriasis and some collagenosis [6]. Adverse effects of MTX include: bone marrow suppression, oral cavity mucositis, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, alopecia, skin infections and pruritus [6].

MTX introduction in ectopic pregnancy treatment in Japan in 1982 was a breakthrough in ectopic pregnancy management [7]. Since that time it became to have more and more propagators. Difficulties that might be associated with MTX therapy are mostly due to proper patients' qualification to conservative therapy. Some criteria has to be met before qualifying to MTX therapy: high level of compliance, lack of severe clinical symptoms, stable hemodynamic state, bhCG levels below 5 000 IU/l or GS mean diameter in ultrasound scan less than 3 cm. Presence of the fetal heart rate is considered as an unfavorable prognostic factor [1]. The strict qualification criteria to conservative ectopic pregnancy management as well as MTX doses and administration rout, have not been established yet [6,8]. Ichinoe et al. [9] administered 0,4 mg MTX per day for 5 days. Stovall et al. [10] – in one single dose of 50 mg per square meter of the skin surface. The trials of laparoscopic or ultrasound-assisted direct MTX injection into the oviduct were also reported [6].

UTERINE ARTERY EMBOLIZATION

Few cases of effective treatment of rear localization of ectopic pregnancy (cervical, intramural, cesarean section scar) with uterine artery embolization have been described [11,12]. Additionally, in 2003 a case of effective combined treatment (embolization + MTX) in HIV positive patient was reported [13].

POSTAWA WYCZEKUJĄCA

Według danych Kellego i wsp. [4], opublikowanych w roku 2004, w przypadkach ciąży ektopowej interwencja chirurgiczna jest niezbędna w 23%-29% pacjentek. Poza leczeniem operacyjnym, u chorych wdrażane jest postępowanie zachowawcze (MTX), a także możliwe jest przyjęcie tzw. postawy wyczekującej [4]. W przypadku tej ostatniej muszą być spełnione następujące warunki: dobry stan ogólny pacjentki, brak objawów klinicznych choroby, (pomimo ultrasonograficznego potwierdzenia ciąży pozamacicznej), stężenie β -hCG niższe niż 1000 IU/l [4]. Według wytycznych Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przyjęcie postawy wyczekującej jest konieczne i wiarygodne, tzn. uwidoczniono ektopowy pęcherzyk ciążowy w badaniu USG lub stwierdzono zmianę w przydatkach o budowie litej o średnicy mniejszej niż 4 cm, bądź też brak kosmków w endometrium [4]. Dodatkowo objętość wolnego płynu w jamie otrzewnowej nie może przekraczać 100 ml, a stężenie β -hCG - 1000 IU/l [4].

W przypadkach postawy wyczekującej Royal College of Obstetricians and Gynaecologists zaleca oznaczanie β -hCG dwukrotnie w tygodniu, do uzyskania stężenia poniżej 20 IU/l, a badanie USG - raz w tygodniu. Ze względu na fakt, że opisywane są przypadki pęknięcia jajowodu przy niskich stężeniach β -hCG, postępowanie wyczekujące możliwe jest tylko w grupie pacjentek świadomych konieczności ścisłej współpracy i będących pod stałą obserwacją [14].

Immunoglobulina anty-D - terapia

Integralną częścią leczenia ciąży ektopowej, bez względu na wybór metody leczenia, jest podanie immunoglobuliny anty-D pacjentkom nieuczulonym, z ujemnym czynnikiem Rh [16]. Zgodnie z wytycznymi Royal College of Obstetricians and Gynaecologists zalecana dawka immunoglobuliny anty-D wynosi 250 jednostek (50 μ g) [4].

Przetrwała ciąża ektopowa

Przetrwała ciąża ektopowa najczęściej występuje u kobiet, u których pierwotne leczenie polegało na „wyłuszczeniu” jaja płodowego z jajowodu. Pozostawienie fragmentu trofoblastu w ścianie narządu stwierdza się u 3,9% pacjentek po salpingotomii drogą brzuszną i 8,3% - po laparoskopii [1].

W przypadkach krwawień związanych z aktywnością przetrwałego trofoblastu, konieczne jest seryjne oznaczanie stężenia β -hCG [1,4]. Brak jego normalizacji jest wskazaniem do wdrożenia leczenia methotrexatem [1,4]. Do czynników zwiększających ryzyko przetrwałej ciąży ektopowej należą: przedoperacyjne stężenie β -hCG powyżej 3000 IU/l, nagły wzrost stężenia β -hCG tuż przed zabiegiem oraz czynne krwawienie z jajowodu [4]. Spandorfer i wsp. [15] wykazali, iż spadek stężenia β -hCG w pierwszej dobie po operacji poniżej 50% w stosunku do wartości wyjściowej może wskazywać na przetrwałą ciążę pozamaciczną. Sauer

LOOK & WAIT MANAGEMENT

Surgical treatment, according to Kelly et al. [4], in case of ectopic pregnancy, is required in only 23-29% of patients. Except surgical treatment, MTX might be an option as well as look & wait management. The last may be introduced under some conditions: general good clinical health, lack of clinical symptoms (despite ultrasonographic verification of ectopic pregnancy) and bhCG levels below 1000 IU/l [4]. According to the Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) recommendations look & wait management is essential and approved when ectopic GS was visible in ultrasound scan or solid lesion in endometrium measuring less than 4 cm or lack of villi in endometrium [4]. Additionally, the volume of free fluid seen in Douglas pouch should not exceed 100 ml with bhCG level below 1000 IU/l [4].

In case of look & wait management RCOG recommends bhCG test twice a week till the concentration will decline to 20 or less IU/l as well as ultrasound scan weekly. Due to a known risk of the oviductal rupture, in case of low bhCG levels, look & wait management is possible only in patients with high level of compliance and monitoring constantly [14].

Rh immune globulin therapy

Administration of Rh immune globulin to all Rh negative patients is an integral part of ectopic pregnancy management regardless the chosen treatment option [16]. A preferred dose, according to RCOG guidelines, is 250 units (50 μ g) [4].

Persistent ectopic pregnancy

Persistent ectopic pregnancy is usually seen in patients who underwent removal of the products of conception from the oviduct. Remnants of the trophoblast inside the wall of the Fallopian tubes might be present in up to 3,9% cases after laparotomic salpingotomy and in up to 8,3% after laparoscopy [1]. In case of bleeding due to persistent activity of trophoblast remnants, regular bhCG testing is required. MTX therapy is indicated whenever the bhCG levels do not decline to norm [1,4]. The risk factors for persistent ectopic pregnancy are: bhCG level above 3000 IU/l preoperatively, sudden increase in beta-hCG concentration before planned intervention and active oviductal bleeding [4]. Spandorfer et al. [15] proved that lower than 50% decline in bhCG levels postoperatively may indicate the presence of persistent ectopic pregnancy. Sauer et al. [16] started MTX therapy in patients with bhCG levels in the 10th post-surgery 10% or greater than the preoperative baseline. In the French centers the chemotherapy was introduced when bhCG levels 48 hours postoperatively was greater than 65% of the baseline value assessed at the diagnosis of ectopic pregnancy [17]. No guidelines concerning persistent ectopic pregnancy treatment were published [4]. MTX in a single dose of 50 mg/m² is usually administered [4]. Some papers describing

i wsp. [16] leczenie MTX wdrażali, gdy β -hCG w 10. dniu po operacji było wyższe o 10% od stężenia przed interwencją. W ośrodkach francuskich za kryterium rozpoczęcia chemioterapii uznano oznaczoną w 48. godzinie po operacji wartość stężenia β -hCG przewyższającą w ponad 65% jej wynik w momencie rozpoznania ciąży ektopowej [17].

W chwili obecnej nie ma jednoznacznych danych, dotyczących standardów leczenia przetrwałej ciąży ektopowej [4]. Najczęściej stosuje się MTX w pojedynczej dawce 50mg/m² [4]. Opisano również profilaktyczne podanie MTX podczas laparoskopowej salpingotomii. Na podstawie wyników randomizowanych badań udowodniono, że skojarzenie salpingotomii z parenteralnym podawaniem MTX w porównaniu do zastosowania jedynie leczenia chirurgicznego, ma wpływ na zmniejszenie częstości występowania przetrwałej ciąży ektopowej z 4% do 1,9% [4,18].

Nieznana jest liczba pacjentek, które zmarły z powodu pękniętej ciąży ektopowej w Polsce. Zbyt późne rozpoznanie może doprowadzić do krwawienia do jamy otrzewnej, co jest wskazaniem do natychmiastowej laparotomii. Jest również związane ze wszystkimi niekorzystnymi następstwami niedokrwistości, znieczulenia ogólnego i możliwością powikłań. Ważną implikacją są: ograniczenie płodności pacjentki, koszty rehabilitacji oraz niezdolności do pracy.

PODSUMOWANIE

Problem właściwej metody leczenia ciąży pozamacicznej nadal nie jest rozwiązany. Pomimo rozwoju metod rozpoznawczych i leczniczych, niestety część kobiet z ciążą pozamaciczną wymaga postępowania chirurgicznego, a nie wyłącznie zachowawczego. Znaczne zniszczenie narządu rodnego, najczęściej jajowodu, uniemożliwia wdrożenie leczenia oszczędzającego. Skutkiem takiego postępowania jest ograniczenie możliwości rozrodczych pacjentki.

Brak jest ustalonych kryteriów dotyczących rokowania i kwalifikacji do leczenia. Istnieje potrzeba wprowadzania i oceny nowych metod rozpoznawczych celem wybrania najprostszego i najskuteczniejszego postępowania, pozwalającego na wczesne i swoiste rozpoznanie ciąży ektopowej. Dzięki temu możliwe staje się wdrożenie oszczędzającego zakresu leczenia, co w przyszłości nie wpłynie na funkcje rozrodcze kobiety.

a prophylactic MTX administration during salpingotomy exist. Randomized controlled trials have proven, that combined salpingotomy with parenteral MTX therapy compared to surgery alone reduces the prevalence of persistent ectopic pregnancy from 4% to 1,9% [4,18].

The number of patients who died due to the rupture of ectopic pregnancy has not been precisely estimated in Poland. Ectopic pregnancy diagnosed to late might lead to intraperitoneal bleeding, what is an urgent indication for laparotomy. This delayed diagnosis as well might result in complications due to anemia, anesthesia and other ones. Restriction of fertility, rehabilitation costs and work absence have also be considered.

SUMMARY

Choosing the right method of ectopic pregnancy treatment is still a dilemma. Despite improvement in the diagnostic and treatment process, some clients with ectopic pregnancy finally require surgical intervention, especially in case of severe damage to reproductive organs, usually the Fallopian tubes. Such a management results in fertility restriction. Additionally, precise prognostic criteria and qualification to treatment option guidelines have not been established yet. Evaluation and introduction of new diagnostic methods due to more simple but high effective management allowing for early and specific identification of ectopic pregnancy is now crucial.

Piśmiennictwo / References:

1. **Tulandi T.** Nowe standardy postępowania w ciąży ektopowej. *Contemporary Ob Gyn.* Wydanie polskie, *Ginekologia po Dyplomie* 2000; 2,5(9):87-90.
2. **Słomko Z.** Ginekologia-podręcznik dla studentów i lekarzy. *PZWL*, Warszawa, 1997.
3. **Bartnicki J, Poręba R.** Miejsce laparoskopii we współczesnej ginekologii operacyjnej-operacje na przydatkach. *Ginekologia i Położnictwo-Medical Project* 2008;1(7):32-44.
4. **Kelly AJ, Sowter MC, Trinder J.** The management of tubal pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guideline No. 21, May 2004; www.rcog.org.uk/resources.
5. **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.
6. **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.
7. **Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T et al.** Treatment of interstitial pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37(6):851-852.
8. **Ory S, Villanueva A, Sand P, Tamura RK.** Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986;(6):1299-1306.
9. **Ichinoe K, Wake N, Shinkai N et al.** Nonsurgical therapy to preserve oviduct function in patients with tubal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(2):484-487.
10. **Stovall TG, Ling FW, Gray LA.** Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;77(5):754-757.
11. **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.
12. **Valsky DV, Hamani Y, Verstanding A, Yagel S.** 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.
13. **Urbani G, Cronje HS.** Cervical pregnancy in an HIV-infected patient treated by uterine artery embolisation and methotrexate. *S Afr Med J* 2003;93(10):776-777.
14. **Tulandi T, Hemmings R, Khalifa F** Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 1991;56(4):786-787.
15. **Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT.** Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997;68(3):430-434.
16. **Sauer M, Vidali A, James W.** "Treating persistent ectopic pregnancy by methotrexate using a sliding scale: preliminary experience. *J Gynecol Surg* 1997;13:13-16.
17. **Pouly J, Chapron C, Mage G et al.** The drop in the level of hCG after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *J Gynecol Surg* 1991;7:211-217.
18. **Graczykowski J, Mishell D.** Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;89:118-122.