

Ciąża śródścienna – rzadki przypadek ciąży ektopowej i trudności terapeutyczne

Interstitial pregnancy – a rare case of ectopic pregnancy and management difficulties

© GinPolMedProject 2 (36) 2015

Opis przypadku/Case report

MICHAŁ MIGDA¹, KATARZYNA GIERYN¹, MARIAN MIGDA², MAREK MALEŃCZYK¹

¹ Oddział Kliniczny Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik: dr n. med. Marek Maleńczyk

² Civis Vita Centrum Medyczne, Toruń

Dyrektor: dr n. med. Marian Migda

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Michał Migda

Oddział Kliniczny Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika

ul. Św. Józefa 53/59, 87-100 Toruń

tel. +48 607 398 446, e-mail: mchmigda@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1155/1395

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 1

Piśmiennictwo/References 27

Received: 11.02.2015

Accepted: 06.04.2015

Published: 26.06.2015

Streszczenie

Ciąża śródścienna jest rzadkim typem ciąży pozamacicznej, występująca z częstością 2-4% wszystkich ciąż ektopowych, o wysokim współczynniku śmiertelności wynoszącym 2,0-2,5%. W pracy przedstawiono przypadek ciąży śródściennej zdiagnozowanej w 7. tygodniu ciąży, co pozwoliło na zaplanowanie najbardziej optymalnej i oszczędzającej płodność formy leczenia. Omówiono problemy diagnostyczne oraz leczenie w oparciu o aktualną literaturę.

Słowa kluczowe: ciąża śródścienna; laparotomia; trudność terapeutyczne

Summary

Interstitial pregnancy is a rare type of tubal pregnancy, 2-4% of all ectopic pregnancy with high mortality rate 2,0-2,5%. The aim of this paper was to present an early diagnosis of interstitial pregnancy at 7 weeks of gestation what gave time for planned and fertility saving treatment. Diagnostic difficulties, management and review of literature was presented.

Key words: interstitial pregnancy; laparotomy; management difficulties

WSTĘP

Ciąża śródścienna to ciąża z implantacją w mięśniu macicy, bez kontaktu z jamą macicy i jajowodem [1]. Należy do najrzadszych typów ciąży pozamacicznej (2-4%), ale wśród wszystkich typów ciąży pozamacicznych odpowiada za 2,0-2,5% zgonów [2]. Budowa rogu macicy, umożliwia bezobjawowe wzrastanie ciąży do 7.-12. tygodnia. Pęknięcie ciąży w tej lokalizacji prowadzi do bardzo obfitego krwawienia, którego konsekwencją jest wstrząs hipowolemiczny i zgon [1]. W aktualnej literaturze opisano dotychczas około 30 takich przypadków [3].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 24 została skierowana do szpitala z ambulatoryjnej opieki ginekologicznej z podejrzeniem ciąży śródściennej. Pacjentka zgłosiła się do lekarza w 7 tyg. od ostatniej miesiączki z powodu bólów podbrzusza o umiarkowanym nasileniu. Pacjentka nigdy nie rodziła, nie poroniła. Przebytych operacji nie podaje. Nie choruje przewlekle, leków na stałe nie przyjmuje. Przy przyjęciu pacjentka w stanie ogólnym stabilnym, wydolna krążeniowo-oddechowo. Brzuch miękki, bolesny w podbrzuszu przy palpacji, bez objawów otrzewnowych. W badaniu ginekologicznym ujście zewnętrzne szyjki macicy zamknięte, szyjka niebolesna przy poruszaniu, bez cech krwawienia z dróg rodnych; macica nieznacznie powiększona, bolesność okolicy prawych przydatków. W badaniu ultrasonograficznym transwaginalnym (TVS) macica w przodozgięciu, endometrium pogrubiałe, jednorodne, nie stwierdzono pęcherzyka ciążowego w jamie. W okolicy prawego rogu macicy obszar o mieszanej echogeniczności

INTRODUCTION

Interstitial pregnancy is a pregnancy with implantation in the uterine muscle without contact with uterine cavity and the oviduct [1]. It belongs to rarest types of ectopic pregnancies (2-4%) but is responsible for 2.0 to 2.5% of deaths [2]. The morphology of horns allows the pregnancy to grow without symptoms up to 7th-12th week. The rupture of pregnancy in this location results in large hemorrhage, resulting in hypovolemic shock and death [1]. Current literature describes around 30 such cases up to date [3].

CASE DESCRIPTION

Patient, aged 24, was referred to hospital from an outpatient gynecology appointment, with suspicion of interstitial pregnancy. The patient reported to the doctor 7 weeks after her last period due to limited pain in abdomen. The patient did not deliver in the past, nor experienced stillbirth. No previous surgeries reported. No chronic diseases or permanently administered medication. Admitted in generally stable condition, in sound circulatory and respiratory condition. The abdomen is soft, pain in palpable examination, without peritoneal symptoms. The gynecologic examination shows the external cervix closed, cervix without pain during movement, without signs of reproductive tract hemorrhage; the uterus slightly enlarged, pain in the area of right appendages. The transvaginal ultrasound examination (TV USG) the uterus bent to the front, thicker, homogenous endometrium, no signs of pregnancy in the cavity. In the vicinity of right horn an area of mixed echo, sized 48x44mm (fig. 1), without contact with uterine cavity. Doppler examination – a thick

Ryc. 1. Ciąża śródścienna
Fig. 1. Interstitial pregnancy



48x44mm (ryc.1), bez kontaktu z jamą macicy, badanie Dopplera – widoczna gęsta sieć naczyń zlokalizowana obwodowo, wnikać do wnętrza zmiany. Nie uwidoczniło echa zarodka. Bez śladu wolnego płynu w zatoce Douglasa. Nie uwidoczniło anatomicznych nieprawidłowości macicy. Poziom Beta HCG przy przyjęciu wynosił 44223,8 mIU/ml.

Na podstawie obrazu ultrasonograficznego oraz badań biochemicznych rozpoznano ciążę śródścienną. Pacjentka została zakwalifikowana do laparotomii. W czasie laparotomii uwidoczniło około 5cm guz w okolicy prawego rogu macicy, blisko odejścia jajowodu i więzadła własnego jajnika prawego. Stwierdzono naciekanie wewnętrznej powierzchni rogu macicy przez trofoblast, który wycięto nożem elektrycznym w granicach zdrowych tkanek. Macicę zszyto szwami ósemkowatymi warstwowo. Wykonano salpingektomię prawostronną. Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań. Beta HCG w kolejnych dobach wykazało tendencję spadkową, a w 45. dobie było nieoznaczalne < 0,2mIU/ml.

DYSKUSJA

Ciąża śródścienna jest najrzadszą postacią ciąży pozamacicznej, która rozwija się poprzez implantację zarodka w obrębie *myometrium* bez kontaktu z jamą macicy i jajowodem, a nierozpoznana może doprowadzić do krwotoku między 11. a 30. tygodniem ciąży [1,4]. Do czynników ryzyka ciąży śródściennej należą: stany zapalne miednicy mniejszej (PID), cięcie cesarskie, wyłyżeczkowanie jamy macicy, *myomektomia*, wcześniejsze ciążę jajowodowe szczególnie leczone *salpingotomią* i *salpingektomią*, inne operacje jajowodowe, a także usuwanie zrostów około strzępkowych i około jajnikowych. Wzrost ryzyka wystąpienia ciąży śródściennej częściej obserwuje się przy stosowaniu technik wspomaganego rozrodu takich, jak IVF [2]. Innymi czynnikami są wkładka wewnątrzmaciczna (IUD), wiek powyżej 40. roku życia, palenie papierosów, stany zapalne przydatków, jak i inne operacje w miednicy mniejszej [2].

Diagnostyka i leczenie ciąży śródściennej jest trudne, ale istotnie ważne biorąc pod uwagę poważne powikłania i wysoką śmiertelność [2]. Złotym standardem w diagnostyce ciąży śródściennej jest ultrasonografia przezpochwowa [5]. Pęcherzyk ciążowy niepołączony z endometrium, otoczony komórkami *miometrium*, sugeruje ciążę poza jamą macicy. Warto zwrócić uwagę czy można uwidocznili pęcherzyk żółtkowy, echo zarodka z lub bez czynności serca płodu. Diagnozę potwierdza poszerzone endometrium bez pęcherzyka ciążowego. Trójwymiarowy obraz ultrasonograficzny ułatwia jednoczesne oglądanie mięśniówki i błony śluzowej jamy macicy oraz rozpoznanie ewentualnie towarzyszących wad macicy [6]. Collor Doppler obrazuje unaczynienie trofoblastu po inwazji w mięsień macicy i może być wykorzystany do potwierdzenia diagnozy ciąży śródściennej [7,8].

network of blood vessels on periphery, penetrating into the change. No echo of embryo visible. Without signs of loose fluid in rectovaginal pouch. No anatomic defects of uterus visible. Beta HCG level at admission – 44223.8 mIU/ml.

Based on the ultrasound image and the biochemical tests interstitial pregnancy was diagnosed. The patient was qualified for laparotomy. During the laparotomy a tumor of approximately 5cm was discovered in the vicinity of the right uterine horn, near the entry of oviduct and the connection of right ovary. The infiltration of internal surface of horn by trophoblast was found, and the trophoblast removed with electric knife with a margin of healthy tissue. The uterus was stitched in layers with use of octal stitches. A right-side salpingectomy was also performed. The post-surgical period went without complications. Beta HCG levels dropped in the successive date with values under the detection range (<0.2mIU/ml) recorded on 45th day.

DISCUSSION

Interstitial pregnancy is the rarest of ectopic pregnancies, that develops through the implantation of embryo in *myometrium* without contact with uterine cavity and oviduct, and if undiagnosed, may lead to hemorrhage between 11th and 30th week of pregnancy [1,4]. The risk factors of interstitial pregnancy include: pelvic inflammatory diseases (PID), caesarian section, curettage, *myoectomy*, previous oviduct pregnancies, especially those treated with salpingectomy and spalingectomy, other surgeries of oviducts and the removal of near uterus and ovary growths. The increased risk of interstitial pregnancy is also observed in assisted reproduction techniques such as IVF [2]. Another factors are intrauterine device (IUD), age over 40 years, cigarette smoking, inflammations of appendages and other surgeries in pelvis minor [2].

The diagnostics and treatment of interstitial pregnancy are difficult, and yet essential, if we take the serious complications and high mortality rates into account [2]. Transvaginal ultrasound examination is the gold standard of interstitial pregnancy diagnostics [5]. The umbilical vesicle that is not connected with endometrium and surrounded by myometrium suggests ectopic pregnancy. It is worth checking if the yolk sac and the echo of embryo – with or without heart action can be seen. The diagnosis is further confirmed by widened endometrium without umbilical vesicle. 3D ultrasound image allows for simultaneous observation of muscle and mucous layers of uterine cavity and for diagnosis of possible coexisting uterine defects [6]. Color Doppler will show the vascularization of trophoblast after invading the uterine muscle and can be used to confirm the diagnosis of interstitial pregnancy [7,8].

Metody leczenia ciąży ektopowej śródściennej są uzależnione od zaawansowania wieku ciążowego i ewentualnych powikłań. W przypadku pęknięcia ciąży śródściennej i wstrząsu hipowolemicznego wykonuje się ratującą życie laparotomię, a przy stabilnym stanie pacjentki jest możliwe operacyjne usunięcie ciąży ektopowej drogą laparotomii lub laparoskopii lub zastosowanie leczenia zachowawczego metotreksatem [2].

Tradycyjne metody operacyjne jak histerektomia lub usunięcie rogu macicy wraz z salpingektomią są wskazane przy zaawansowanym wieku ciążowym: duża inwazja trofoblastu w mięśniówkę macicy, a także podwójne ukrwienie rogu macicy (ze strony naczyń macicznych oraz jajnikowych) grożą rozległym krwotokiem do jamy brzusznej, który może stać się zagrożeniem życia pacjentki. Jedną z metod ratujących życie w przypadku pękniętej ciąży śródściennej jest opisywane przez Khawaja i wsp. podwiązanie tętnicy macicznej po stronie ciąży ektopowej, przed przystąpieniem do odcięcia rogu macicy. Zmniejsza to utratę krwi pacjentki i zapewnia korzystniejsze warunki operacyjne przy usuwaniu zmiany [9].

Coraz częściej podkreśla się rolę operacji laparoskopowych w leczeniu ciąży ektopowej, w tym także ciąży w rogu macicy. Za pomocą laparoskopu można wykonać salpingotomię, salpingektomię, a także usunięcie rogu macicy. Główną zaletą operacji laparoskopowych jest mniejsza utrata krwi, krótszy czas hospitalizacji i mniejsza ilość zrostów miednicy mniejszej po zabiegach laparoskopowych przy podobnej skuteczności terapeutycznej, jak w laparotomii [10-13]. Gezer i wsp. wśród metod laparoskopowych opisują nacięcie rogu macicy, a następnie oddzielenie jaja płodowego od mięśnia macicy przez strumień wody z następowym szyciem mięśnia macicy lub z elektrokoagulacją miejsc krwawiących [14,15]. Opisywane są także metody laparoskopowe z wykorzystaniem Endoloop, która założona powyżej jaja płodowego ułatwia odcięcie go od rogu macicy lub z użyciem noża harmonicznego, który korzystając z niższych energii niż przy elektrokoagulacji umożliwia jednoczesowe cięcie i koagulację – obie te metody umożliwiają zmniejszenie do minimalnego krwawienia z mięśnia macicy [16,17]. Raheem i wsp. opisali także laparoskopowe podwiązanie gałęzi wstępującej tętnicy macicznej celem odcięcia ukrwienia rogu macicy z ciążą przed jej resekcją [18]. Brak aktualnie konsensusu, co do najlepszej techniki chirurgicznej w leczeniu ciąży śródściennej [19].

Metody zachowawczego leczenia ciąży ektopowej, w tym śródściennej, wydają się być wysoce skuteczne. Kryteria zastosowania Methotrexatu celem leczenia ciąży ektopowej są jasne: stan ogólny pacjentki dobry, bez cech krwawienia do jamy brzusznej; wielkość pęcherzyka ciążowego < 4cm w USG TV, a poziom β hCG powinien być poniżej 5000mUI/ml [20,21]. Próby stosowania MTX przy wartościach β hCG powyżej 5000mUI/ml wiązały się częściej z zastosowaniem drugiej dawki leku lub jego podania do pęcherzyka

The methods of treating interstitial ectopic pregnancy depend on advancement of pregnancy and possible complications. In case of bursting of interstitial pregnancy and hypovolumetric shock the life-saving laparotomy is to be performed, in case of stable condition of the patient it is possible to surgically remove the ectopic pregnancy by means of laparotomy or laparoscopy, or perform conservative treatment of methotrexate [2].

Traditional surgical methods, such as hysterectomy or the removal of uterine horn together with salpingectomy are indicated in advanced stage: the large invasion of the trophoblast in the uterine muscle and the double blood supply of the horn (from uterine and ovarian blood vessels) pose a threat of serious hemorrhage in the abdominal cavity that can be life-threatening. One of the life-saving procedures in case of bursting of interstitial pregnancy is the ligation of uterine artery, described by Khawaj et al., on the side of ectopic pregnancy, prior to removal of the uterine horn. This lowers the patient's blood loss and secures better conditions for surgical removal of changes [9].

Ever more frequent is the stressing of the role of laparoscopy interventions in the treatment of ectopic pregnancies, including the pregnancy in uterine horn. The laparoscope enables to perform salpingotomy, salpingectomy and also the removal of uterine horn. The main advantage of laparoscopic interventions are the lower loss of blood, shorter hospitalization periods and lower number of growths in pelvis minor, connected with therapeutic effectiveness similar to that of laparotomy [10-13]. Gezer et al. describe, among the laparoscopic methods, the incision of the uterine horn and then the separation of the gestation from uterine muscle with a stream of water with the following stitching of the muscle or electro-coagulation of the bleeding spots [14,15]. Also described are laparoscopic methods with use of Endoloop, that positioned above the embryonic gestation allows to cut it off the uterine horn, or with use of harmonic knife that, using energy levels lower than for coagulation, enables simultaneous cutting and coagulation – both methods allow to limit the bleeding of uterine muscle to a minimum [16,17]. Raheem et al. also described the laparoscopic ligation of the upper branch of the uterine artery, in order to cut the uterine horn, together with the pregnancy off blood supply prior to its resection [18]. There is currently no consensus as to the best surgical technique for interstitial pregnancy treatment [19].

Methods of conservative treatment of ectopic pregnancies, including the interstitial pregnancy seem to be highly effective. The criteria for use of Methotrexat for treatment of ectopic pregnancy are clear: generally good condition of the patient, no signs of abdominal cavity bleeding; the size of gestation < 4 cm in TV USG, and the β hCG levels should be below 5000mUI/ml [20,21]. Attempts of using MTX with β hCG levels in excess of 5000mUI/ml were in most cases connec-

ciążowego. Dopęcherzykowe podanie MTX można wykonać za pomocą dojścia przezbrzusznego pod kontrolą USG czy w trakcie laparoskopii lub przez dojście przezpochwowe w czasie histeroskopii [20,22].

Niezależnie od zastosowanej metody leczenia, jej skuteczność należy oceniać przez kolejne pomiary β hCG, aż do jego całkowitego spadku [20]. Jak każda ciąża ekotopowa, także ciąża śródścienna wpływają na wzrost ryzyka niepłodności i zwiększa prawdopodobieństwo kolejnych ciąż ekotopowych. Resekcja rogu macicy, szczególnie gdy dojdzie do otwarcia jamy macicy, prowadzi do ryzyka pęknięcia macicy w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Z tego powodu zaleca się zakończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego, chociaż nie ma danych, które potwierdzałyby przewagę porodu operacyjnego nad porodem drogami natury [21-23].

Ze względu na wzrost liczby zapłodnień metodami zapłodnienia pozaustrojowego liczba ciąż ekotopowych, a także śródściennych będzie wzrastać. Wyzwaniem dla zespołów lekarskich stają się już opisywane w literaturze, mnogie ciążę po IVF, oraz ciąż heterotopowych, z których jedna będzie ciążą wewnątrzmaciczną a druga np. śródścienną lub jajowodową [16,24-26]. Z powodu niewielkiej liczby ciąż śródściennych, trudno prowadzić wiarygodne badania porównujące leczenie zachowawcze i leczenie operacyjne. Realne zagrożenie życie pacjentki związane z krwotokiem mierzy się z potrzebą zachowania płodności i zmniejszenia ryzyka pęknięcia macicy w razie donoszenia ciąży [21,27].

W opinii autorów bardzo istotne w przedstawionym przypadku było wczesne wykonanie badania ultrasonograficznego endowaginalnego przy dodatnim teście ciążowym i potwierdzenia nieprawidłowej lokalizacji ciąży, zyskując czas na zaplanowanie optymalnego leczenia oraz zmniejszenie ryzyka powikłań, jakie niesie ze sobą ciąża śródścienna.

ted with the administration of second dose of drug or its administration directly to the gestation – either under USG surveillance, during laparoscopy or through vaginal access during hysteroscopy [20,22].

Independently from the applied treatment the efficiency shall be estimated with subsequent measurements of β hCG levels, up to its total lack [20]. As in every ectopic pregnancy also the interstitial pregnancy increases the risk of infertility and the probability of occurrence of next ectopic pregnancies. The resection of uterine horn, especially when the opening of uterine cavity was performed, increases the risk of uterine rupture in second and third pregnancy trimester. This forms the recommendation to end the pregnancy by caesarian section, although there are no data to confirm the advantage of surgical delivery over the natural one in this case [21-23].

Due to increasing number of extra-organism fertilization procedures, the number of ectopic pregnancies, including the interstitial pregnancies, will grow. The challenge for teams of doctors are the, already described in literature, IVF multiple pregnancies, and the heterotopic pregnancies in which one is an uterine pregnancy and the other e.g. interstitial or tubal pregnancy [16,24-26]. Due to the small number of interstitial pregnancies it is hard to perform credible research of conservative and surgical treatment. Real threat to life of the patient, connected with uterine hemorrhage is matched with the need to preserve fertility and lower the risk of uterine rupture in case of full term pregnancy [21,27].

Many of the authors believe that the an early endovaginal ultrasound examination is essential in case of positive pregnancy test and confirmation of wrong location of pregnancy, giving time to plan optimal treatment and lower the risk of complications that are connected with interstitial pregnancy.

Piśmiennictwo / References:

1. **Fadhlaoui A et al.** Ruptured intramural pregnancy with myometrial invasion treated conservatively. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2011;2011:965-910.
2. **Faraj R, Steel M.** Management of cornual (interstitial) pregnancy. *Obstet Gynaecol*, 2007;9(4):249-255.
3. **Bernstein HB, Thrall MM, Clark WB.** Expectant management of intramural ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2001;97(5 Pt 2):826-7.
4. **Pedroso C et al.** Interstitial pregnancy rupture at 15 weeks of pregnancy. *BMJ* 2014;2014.
5. **Garretto D et al.** Interstitial twin pregnancy: A unique case presentation. *J Clin Ultrasound*, 2014.
6. **Lee GS et al.** Diagnosis of early intramural ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound*, 2005;33(4): 190-2.
7. **Honemeyer U.** Interstitial Ectopic Pregnancy: The Essential Role of Ultrasound Diagnosis. *J Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010;4(3):321-325.
8. **Sherer DM et al.** Transvaginal sonographic findings of isolated intramural uterine choriocarcinoma mimicking an interstitial pregnancy. *J Ultrasound Med*, 2006;25(6):791-794.
9. **Khawaja NT, Walsh & Gill B.** Uterine artery ligation for the management of ruptured cornual ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005;118(2):269.
10. **Hwang JH et al.** Open cornual resection versus laparoscopic cornual resection in patients with interstitial ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011;156(1):78-82.
11. **Nezhat CH, Dun EC.** Laparoscopically-assisted, hysteroscopic removal of an interstitial pregnancy with a fertility-preserving technique. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014.
12. **Cucinella G et al.** Interstitial Pregnancy: A «Road Map» of Surgical Treatment Based on a Systematic Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest*, 2014.

13. **Zuo X, Shen A, Chen M.** Successful management of unruptured interstitial pregnancy in 17 consecutive cases by using laparoscopic surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012;52(4):387-390.
14. **Gezer A, Mutlu H.** Laparoscopic management of cornual pregnancy without sutures. *Arch Gynecol Obstet*, 2004;270(3):194-196.
15. **Cardoso Medina B et al.** Laparoscopic resection of an interstitial ectopic twin pregnancy resection: the role of barbed sutures in haemostatic control. *Ginecol Obstet Mex*, 2012; 80(12):772-776.
16. **Chachan S, Waters N, Kent A.** Laparoscopic management of cornual heterotopic pregnancy with the use of Harmonic ACE®—a case report. *Gynecological Surgery*, 2011;8(2):243-246.
17. **De Kesel A, Van den Broecke R, Weyers S.** A case of a cornual heterotopic pregnancy laparoscopically treated with the endoloop technique. *Gynecological Surgery* 2009;6(2):165-169.
18. **Raheem M, Afifi Y.** Laparoscopic selective ipsilateral uterine artery ligation for the management of a cornual ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2008;15(3):260-261.
19. **Warda H, et al.** Interstitial ectopic pregnancy: conservative surgical management. *JSLS*, 2014;18(2):197-203.
20. **Practice Committee of American Society for Reproductive M.** Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2013;100(3): 638-644.
21. **Surbone A et al.** Interstitial pregnancies' diagnosis and management: an eleven cases series. **Swiss Med Wkly**, 2013;143:13736.
22. **Szylił NA et al.** Video laparoscopic intervention for an interstitial pregnancy after failure of clinical treatment. *Sao Paulo Med J*, 2012;130(3):202-207.
23. **Douysset X et al.** Interstitial pregnancy: experience at Rouen's hospital. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014;42(4):216-21.
24. **Michal M et al.** Heterotopic pregnancy in the absence of risk factors—diagnostics difficulties. *Ginekol Pol*, 2011;82(11):866-868.
25. **Berkes E et al.** Unilateral triplet ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2008;90(5):2003 e17-20.
26. **Wang Y et al.** Efficacy of local aspiration in the conservative treatment of live interstitial pregnancy coexisting with live intrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(7):1345-8.
27. **Onderoglu L et al.** Successful management of a cornual pregnancy with a single high-dose laparoscopic methotrexate injection. *Gynecological Surgery*, 2006;3(1):31-33.