

Ultrasonographic Parameters to Predict Outcome of Intrauterine Pregnancies of Uncertain Viability: A Prospective Cohort Study

Study submitted for partial fulfilment of MD degree in Obstetrics and Gynaecology

Presented by

Amal El-Shabrawy El-Sayed

M.B.B.Ch.M.Sc, Ain Shams University

Under Supervision of

Prof. Maged Mohamed Ramadan Abou-Seada

Professor of Obstetrics and Gynaecology
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Prof. Sherif Mohamed Habib

Professor of Obstetrics and Gynaecology
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Dr. Laila Aly Farid

Lecturer in Obstetrics and Gynaecology
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University

2014

Introduction:

Intrauterine pregnancy of uncertain viability is defined as the trans-vaginal sonographic visualization of a small intrauterine gestational sac without demonstration of embryonic cardiac activity (**RCOG, 2006**). The finding can indicate a normal early pregnancy of approximately 4-6 weeks gestational age or failed or failing pregnancy with arrested or reduced growth, which is destined to miscarry (**Goldstein et al., 1991, Jurkovic et al., 1995**).

The incidence of pregnancy of uncertain viability is dependent on the gestational age at which women attend for their first ultrasound assessment. In this sense, to a certain extent pregnancy of uncertain viability may be considered an iatrogenic problem, due to the easy availability of highly sensitive urinary pregnancy tests, resulting in women presenting for relatively early ultrasound assessment for viability confirmation (**Bottomley et al., 2009**).

The prediction of outcome in pregnancy of uncertain viability is challenging (**Harley et al., 1995, Nyberg and Filly, 2003**). When a small gestational sac with no visible embryo is seen at an early pregnancy ultrasound scan, the clinician cannot distinguish a viable from a non-viable pregnancy. A test for the prediction of early pregnancy viability at the initial visit was developed in 2003 (**Lautmann et al., 2011**).

The absence of expected embryological landmarks cannot be used to determine pregnancy failure because the true gestational age cannot be confirmed in the majority of cases, as the reported date of the last menstrual period is often

unreliable (**Warren et al., 1989, Savitz et al., 2002, Dietz et al., 2008**).

The criteria used to diagnose early pregnancy failure vary. In the United Kingdom, guidelines state that the diagnosis of pregnancy failure may be made when the mean gestational sac diameter exceeds 20 mm with no visible embryonic pole, or the embryonic crown-rump length is greater than 6 mm with no visible heart pulsation (**RCR/RCOG Working party, 1995; RCOG, 2006**).

Many hormonal assays have been used to predict pregnancy viability including day 14 serum progesterone (**Ioannidis et al., 2005**), serum inhibin A, CA-125 (**Hauzman et al., 2006**), single HCG measurement (**Poikkeus et al., 2002 and Lambers et al., 2006**), as well as multiple HCG measurements (**Sugantha et al., 2000**).

Although it is known that many women with pregnancy of uncertain viability will undergo spontaneous miscarriage, there is no reliable and easy applicable model with which to predict which women have ongoing variable pregnancies and which are destined to miscarry (**Bottomley et al., 2011**). The aim of this study, therefore, was to define the incidence and outcome of pregnancy of uncertain viability and to identify maternal demographic, ultrasound and symptom variables which can help to predict first-trimester outcome in women with pregnancy of uncertain viability, using a mathematical model or a scoring system.

Research question:

Is the use of ultrasonographic parameters in pregnant women with uncertain viability at 4-6 weeks related to fetal viability at the last of the first trimester?

Research hypothesis:

The researcher supposes that the use of ultrasonographic parameters in pregnant women with uncertain viability at 4-6 weeks is related to fetal viability at the last of the first trimester.

Aim of the work:

The study aims at defining the outcome of intrauterine pregnancy of uncertain viability, developing and assessing the performance of the ultrasonographic parameters (mean gestational sac diameter, yolk sac diameter, and crown-rump length).

Patients and Methods :

Type of the study:

A prospective cohort study.

Setting:

1-Place:

Ain Shams University Maternity Hospital.

2-Duration:

The duration of the study is one year.

Population:

Population of this study comprises women attending the ultrasound special care unit of the foetus which is an open access with no minimum gestational age for attendance.

1-Sample size:

A sample of log of 109 pregnant women from the positive group (viable foetuses) and 109 from the negative group (non-viable foetuses) achieve 80% power to detect a difference of 0.1 between the area under the ROC curve (AUC) under the null hypothesis of 0.7 and an AUC under the alternative hypothesis of 0.8 using a two-sided z-test at a significance level of 0.05. The data are discrete (rating scale) responses. The AUC is completed between false positive rates of 0 and 1. The ratio of the standard deviation of the responses in the negative group to the standard deviation of the responses in the positive group is 1 (*Hintze, 2011*).

2-Inclusion criteria:

1. pregnancy of uncertain viability pregnancy in the study period.
2. Gestational age by last menstrual period of < 84 days.
3. Finding at trans-vaginal sonography of one of the following:

- a. A single intrauterine gestational sac with mean sac diameter < 20 mm and with no visible embryonic structures (empty sac).
- b. A single intrauterine gestational sac containing an embryonic pole with maximum length < 6 mm and no embryonic heart pulsation (small embryo).
- c. A single intrauterine gestational sac with mean sac diameter < 25 mm and a visible yolk sac but no visible embryonic pole (yolk sac only).

3-Exclusion criteria:

- 1. Women who will undergo termination of pregnancy.
- 2. Women with multiple pregnancies.

Data collection and schedule:

1-Consent:

Before being admitted to the clinical study, patient must consent to participate after the nature, scope, and possible consequences of the clinical study have been explained in a form understandable to her. Only the patient number and initials will be recorded.

2-Ethical and legal aspects:

Before the beginning of the study and in accordance with the local regulation followed, the protocol and all corresponding documents will be declared for Ethical and Research approval by the council of Obs/Gyn department, AinShams university.

The procedures set out in the study protocol, pertaining to the conduct, evaluation, and documentation of this study are designed to insure that the investigators abide by the principles of good clinical practice and the ethical principles. The investigator will insure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol.

3-Procedure:

All patients will undergo complete clinical examination and detailed medical history will be obtained. Each patient will have a case record form in which the following data will be recorded:

1. Patient initials.
2. Patient number.
3. Age, weight, height.
4. Known allergies.
5. Past medical and surgical history.
6. Ultrasonic measurements.
7. Pregnancy symptoms.
8. Obstetric history.

All women will undergo trans-vaginal sonographic assessment. Structured assessment will consist of measurement of embryonic length (if the embryo is present) and three orthogonal measurements of the gestational sac and yolk sac. The presence or absence of a sub-chorionic hematoma will be recorded. All details will be recorded contemporaneously onto a computerized database.

Women will be managed according to standard departmental early pregnancy protocols. Women included in the study will give written consent for pregnancy outcome information to be obtained from hospital records or by telephone.

All included women will be scheduled for a repeat trans-vaginal sonographic examination after an interval of 7-14 days, in line with Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines (**RCOG, 2006**).

The outcome measures will be:

1. Viability at the initial 7-14 day follow-up (initial follow up outcome).
2. Viability at the end of the first trimester, between 11 and 14 weeks (first-trimester outcome).

Outcome at initial follow-up trans-vaginal sonography will be defined as either viable (visible embryonic heart pulsation) or miscarriage (no visible heart pulsation). First trimester outcome (at 11-14 weeks) will be determined from the hospital database or by direct telephone contact with the woman.

References:

Bottomley C, Van Belle V, Pexsters A, Papageorghiou A, Mukri F, Kirk S, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. A model and scoring system to predict outcome of intrauterine pregnancies of uncertain viability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 588-595.

Bottomley C, Van Belle V, Mukri F, Kirk E, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The optimal timing of an ultrasound scan to assess the location and viability of an early pregnancy. *Hum Reprod* 2009; 24: 1811-1817.

Dietz P, England I, Callaghan W, Pearl M, Wier M, Kharrazi A comparison of LMP-based and ultrasound-based estimates of gestational age using linked California livebirth and prenatal screening records. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21 (Suppl 2); 62-71.

Goldstein I, Zimmer E, Tamir A, Peretz B, Paldi E. Evaluation of normal gestational sac growth: appearance of embryonic heartbeat and embryo body movements using the transvaginal technique. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 885-888.

Harley W, Case J, Campbell S. Establishing the death of an embryo by ultrasound: report of a public inquiry with recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 353-357.

Hauzman E, Murber A, Fancsovits P, Papp Z, Urbancsek J. Use of biochemical markers to predict the outcome of pregnancies conceived in vitro fertilization. *Orv Hetil.* 2006; 147 (30): 1409-1420.

Hintze J. Pass 11. Ncss, LLC. Kaysville, Utah, USA. 2011.
www.ncss.com.

Jurkovic D, Gruboeck K, Campbell S. Ultrasound features of normal early pregnancy development. Curr Opin Obstet Gynecol 1995; 7: 493-504.

Lambers M, Van Weering H, Van't Grunewold M, Lambalk C, Homburg R, Schats R, Hompes P. Optimizing HCG cut-off values a single determination on day 14 or 15 is sufficient for a reliable prediction of pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol. Reprod. Biol. 2006; 127(1): 94-98.

Lautmann K, Cordina M, Elson J, Johns J, Schramm-Gajraj K, Ross J. Intrauterine pregnancy when no embryo is visible on ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38 (5): 503-509.

Nyberg D, Filly R. Predicting pregnancy failure in empty gestational sacs. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 9-12.

Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. Hum Reprod. 2002; 17 (7): 1901-1905.

RCOG. Management of early pregnancy loss. Guideline number 25. RCOG Press: London, 2006.

RCR/RCOG Working party. Guidance on ultrasound procedures in early pregnancy. RCOG Press: London, 1995.

Savitz D, Terry J, Dole N, Thorp J, Siega-Riz A, HerringA. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, Ultrasound scanning, and their combination. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 1660-1666.

Sugantha S, Webster S, Sundar E, Lenton E. Predictive value of plasma human chorionic gonadotrophin following assisted conception treatment. Hum Reprod. 2000; 15 (2): 469-473.

Warren W, Timor-Tritsch I, Peisner D, Raju S, Rosen M. Dating the early pregnancy by sequential appearance of embryonic structures. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 747-753.

القياسات السونارية لتوقع نتيجة الحمل داخل الرحم ذى قابلية الحياة المجهولة: دراسة مجموعة متوقعة

دراسة للحصول على درجة الدكتوراة فى أمراض النساء و التوليد

مقدمة من

الطبيبة/ أمل الشبراوى السيد البندارى

ماجستير أمراض النساء و التوليد

كلية الطب-جامعة عين شمس

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور/ ماجد محمد رمضان أبو سعدة

أستاذ أمراض النساء و التوليد

كلية الطب-جامعة عين شمس

الأستاذ الدكتور/ شريف محمد حبيب

أستاذ أمراض النساء و التوليد

كلية الطب-جامعة عين شمس

الدكتورة/ ليلي على فريد

مدرس أمراض النساء و التوليد

كلية الطب-جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

2014

مقدمة:

الحمل داخل الرحم ذو قابلية الحياة المجهولة يعرف برؤية كيس حمل صغير داخل الرحم عن طريق السونار المهبلى بدون رؤية نشاط لقلب الجنين، و قد تتم هذه الملاحظة عن حمل طبيعى مبكر فى فترة الحمل ما بين أربعة إلى ستة أسابيع أو حمل فاشل أو قادم على الفشل أو حمل متوقف عن النمو و متوجه إلى الإجهاض.

وتعتمد نسبة الحمل ذو قابلية الحياة المجهولة على الفترة من الحمل التى تحضر فيها السيدة لعمل أول تقييم سونارى، و بناء عليه فإن الحمل ذا قابلية الحياة المجهولة يعد إلى حد كبير مشكلة مصطنعة نتيجة سهولة توفر اختبارات حمل حساسة سهلة الاستعمال فى البول مما يدفع السيدات إلى التوجه مبكرا لتأكيد الحمل عن طريق السونار.

و يعد توقع نتيجة الحمل ذى قابلية الحياة المجهولة تحديا حيث أنه عندما يوجد كيس حمل بدون جنين مرئى عن طريق السونار المهبلى المبكر فإن الطبيب لا يستطيع تفرقة الحمل القابل للحياة من الحمل غير القابل للحياة، و لذلك بدأ البحث عن اختبار لتوقع قابلية الحياة فى الزيارة الأولى للحمل منذ عام 2003، و غياب الجنين لا يؤكد فشل الحمل لأن فترة الحمل الصحيحة لا يمكن تأكيدها فى معظم الحالات لأن فى أغلب الأحيان تاريخ آخر دورة شهرية لا يمكن الاعتماد عليه.

تختلف معايير تشخيص فشل الحمل المبكر، ففى المملكة المتحدة تنص المعايير على أن تشخيص فشل الحمل يمكن أن يعتمد على وجود كيس حمل أكبر من 20 ملليمتر بدون جنين داخله، أو وجود جنين مقاسه أكبر من 6 ملليمتر بدون نبضات قلبية مرئية.

و قد تم أيضا قياس العديد من الهرمونات لتوقع قابلية الحياة للحمل كقياس هرمون البروجستيرون فى اليوم الرابع عشر أو هرمون الإنهيبين أ أو سي أ 125 أو قياس هرمون إتش سى جى مرة واحدة أو مرات متعددة.

و يتبين مما سبق أنه لا يوجد نظام سهل التطبيق يمكن الاعتماد عليه لتوقع أى السيدات ستكمل حمل حى و أيهن ستنتهى بالإجهاض، و لذلك كان الهدف من هذه الدراسة تعريف معدل حدوث الحمل ذى قابلية الحياة المجهولة و نتيجته و خصائص السيدات و الأعراض و قياسات السونار التى يمكن منها توقع نتيجة

الأثلوث الأول من الحمل للحمل ذى قابلية الحياة المجهولة باستخدام نظام تقييمى و حسابى.

الدراسة:

سيتم إجراء هذه الدراسة فى مستشفى النساء و التوليد التابعة لجامعة عين شمس، حيث تهدف هذه الدراسة إلى تعريف نسبة حدوث الحمل ذى قابلية الحياة المجهولة و نتيجته عن طريق إحراز تقييمى و حسابى لمقاسات السونار عن طريقة دراسة مجموعة متوقعة، و ستتضمن الدراسة السيدات اللاتى يحضرن لوحدة رعاية الجنين و التى تعد مفتوحة لكل السيدات دون حد أدنى لفترة الحمل.

سيتم تطبيق خصائص الاشتمال و الاستبعاد فى الزيارة الأولى على السيدات و من ثم ستؤخذ موافقة كتابية من المشاركات، و من المتوقع أن تتم الدراسة فى خلال سنة، و ستتضمن خصائص الاشتمال السيدات الحوامل فى حمل ذى قابلية حياة مجهولة بحيث تكون آخر دورة شهرية منذ أقل من 84 يوم مع وجود أحد المشاهدات التالية فى السونار المهبلى: وجود كيس حمل أقل من 20 ملليمتر بدون وجود جنين أو وجود جنين أقل من 6 ملليمتر دون ظهور نبضات قلبية أو وجود كيس حمل أقل من 25 ملليمتر مع وجود كيس المح مع عدم وجود جنين، و ستتضمن خصائص الاستبعاد السيدات اللاتى سينهين الحمل و اللاتى حملهن فى أكثر من جنين.

سيجرى فحص طبي شامل و أخذ التاريخ المرضى للمشاركات متضمنا الأحرف الأولى من اسمها، و رقمها، و السن و الوزن و الطول، و وجود أى حساسية، و أى مرض أو جراحة سابقة، مع تسجيل بيانات السونار التى ستقاس لاحقا، مع تقييم أعراض الحمل و تاريخ أى حمل سابق.

سيتم اجراء التقييم عن طريق السونار المهبلى متضمنا مقاس الجنين إن وجد، مع قياس ثلاث مقاسات لكيس الحمل و كيس المح، مع ذكر وجود أو عدم وجود تجمع دموى، و سيتم تسجيل جميع هذه البيانات على شبكة بيانات خاصة بالدراسة، و سيتم التعامل مع السيدات على حسب النظام المتبع بالقسم بعد أن تعطى المريضات موافقة كتابية على تتبع نتيجة الحمل من سجلات المستشفى أو عن طريق التليفون.

و سيتم إعادة التقييم السونارى المهبلى لجميع المشاركات بعد أسبوع إلى أسبوعين على حسب توجيهات الكلية الملكية لأطباء أمراض النساء و التوليد و ستعتمد النتائج على معالم الحياة فى التقييم التالى للتقييم الأول بأسبوع إلى أسبوعين

ثم التقييم الذى سيتم عند نهاية الأثلوث الأول من الحمل و الذى يمكن معرفته من سجلات المستشفى أو عن طريق التليفون.

و سيتم اتباع جميع أسس أخلاقيات البحث العلمى فى هذه الدراسة كما هو متبع بعد موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمى التابعة لقسم أمراض النساء و التوليد التابع لجامعة عين شمس.