

ECOGRAFÍA INTEGRADA (2D, DOPPLER COLOR Y 3D), EN LA PREDICCIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

RESUMEN

Objetivo: Determinar el valor predictivo del estudio ultrasonográfico integrado (2D, Doppler color y 3D) en la diferenciación de benignidad y malignidad en el tumor de ovario. **Diseño:** Estudio longitudinal comparativo. **Lugar:** Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva (ILSAR). **Participantes:** Mujeres con tumoración ovárica, provenientes del Hospital Nacional Dos de Mayo. **Intervenciones:** Ciento un mujeres con tumoración ovárica fueron referidas al ILSAR, entre junio del 2004 y junio del 2008, para estudio ultrasonográfico integrado, con un equipo Voluson Expert 730, sonda abdominal multifrecuencia (1,6-5,3 MHz) y sonda endocavitaria multifrecuencia (3,7-9,3 MHz); el programa volumétrico incluyó cortes multiplanares. Se definió como marcadores de riesgo para malignidad del tumor de ovario la presencia de dos o más criterios: tamaño mayor de 10 cm, presencia de vegetaciones y/o tabiques de más de tres mm de espesor, áreas sólidas, superficie irregular, líquido ascítico, vascularización intratumoral abundante, flujos de baja resistencia al estudio Doppler. El diagnóstico fue confirmado por cirugía y estudio histopatológico del tumor. **Principales Medidas de Resultados:** Valor predictivo del estudio ultrasonográfico integrado en la diferenciación de benignidad y malignidad en el tumor de ovario. **Resultados:** De las 101 mujeres con tumor de ovario, 28 fueron clasificadas como riesgo alto para malignidad; de ellas 25 el estudio histopatológico mostró malignidad. El análisis de los marcadores morfológicos 2D y 3D, evidenció diferencia estadística significativa entre benignidad y malignidad (Anova $p = 0,001$). El índice de resistencia promedio en tumores benignos fue 0,678 y en los malignos, 0,464 (t student $p=0,000$). La velocidad media máxima (MMSV) en los tumores benignos fue 5,367 cm/s y en los malignos, 17,083cm/s ($p < 0,001$). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo del estudio ultrasonográfico integrado para detectar tumor ovárico maligno fueron 92,6%, 95,9% y 89,3%, respectivamente, con likelihood ratio positivo de 22,5 y negativo de 12,9. **Conclusiones:** El estudio ultrasonográfico integrado del tumor de ovario permite predecir adecuadamente la naturaleza benigna o maligna.

PALABRAS CLAVE: Ovario, ultrasonido, tumoración ovárica, cáncer.

Huamán-Guerrero M⁽¹⁾,
León-Gamarra M⁽²⁾,
Huerta-Centeno E⁽²⁾,
Carrillo-Sánchez G⁽³⁾,
Huamán-Joo M⁽¹⁾,
Campodónico-Olcese L⁽¹⁾

- (1) Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva (ILSAR) y Escuela Peruana de Ultrasonido (EPUS) Lima, Perú;
- (2) Servicio de Ginecología. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú;
- (3) Servicio de Anatomía Patológica. Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

Recibido para publicación el 10 de setiembre de 2008.

Aceptado para publicación el 20 de setiembre de 2008

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:203-207.

Integrated ultrasound (2D, Doppler color, 3D) in the prediction of ovarian cancer

ABSTRACT

Objective: To determine the predictive value of integrated US study (2D, Doppler color, 3D) in the differentiation of benign and malignant ovarian tumours. **Design:** Longitudinal comparative study. **Setting:** Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva (ILSAR). **Participants:** Women with ovarian tumours referred from Hospital Nacional Dos de Mayo. **Interventions:** One hundred and one women with ovarian tumour diagnosis were referred to ILSAR between June 2004 and June 2008 for integrated ultrasonographic evaluation in a Voluson Expert 730 using multifrequency

abdominal transducer (1,6-5,3MHz) and multifrequency endocavitary transducer (3,7-9,3 MHz); volumetric study included multiplanar assessment. Malignancy high risk was defined as the presence of 2 or more of the following criteria: more than 10 cm size, presence of vegetations or wall thickness more than 3 mm, solid areas, irregular surface, ascitic fluid, augmented intratumoral vascularization, low-resistance flow at Doppler study. Diagnosis was confirmed by surgery and histopathology. **Main outcome measures:** Integrated ultrasound study predictive value in ovarian tumour benignity and malignity differentiation.

Results: From the 101 women with ovarian tumour, 28 cases were classified as high risk for malignancy and 25 of them were malignant at histopathology study; 2D and 3D morphologic criteria analysis showed significant statistical difference between benign and malignant tumours (Anova $p=0,001$). Resistance index in benign tumours was 0,678 average and in malignant tumours 0,464 (t student $p=0,00$). Maximum systolic velocity median (MMSV) was 5,367 cm/s in benign tumours and 17,083cm/s in malignant tumours ($p < 0,001$). Integrated US study to detect malignant ovarian tumours sensitivity, specificity and positive predic-



tive values were 92,6%, 95,9% y 89,3% respectively, with 22,5 positive likelihood ratio and 12,9 negative likelihood ratio.

Conclusions: Integrated US study of ovarian tumors adequately predicts benign or malignant nature.

Key words: Ovary, ultrasound, ovarian tumor, cancer.

La introducción de nuevas herramientas en el ultrasonido diagnóstico en ginecología durante los últimos 10 años ha sido acelerada. El uso del Doppler color en la evaluación del tumor anexial se empezó a utilizar a inicios de los noventa y tiene como sustento fisiopatológico la abundante neovascularización que desarrollan los tumores malignos durante el proceso de angiogénesis, lo que ha sido demostrado por los excesivos niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) presente en dichos tumores^(1,2).

Kurjak y col., en 1991, comunicaron que el Doppler color con índice de resistencia (IR) <0,40 tenía una sensibilidad y especificidad de 100 y 99%, respectivamente, en la predicción de malignidad ovárica⁽³⁾. A partir de ese estudio, múltiples investigadores asociaron IR bajos en tumor anexial a malignidad, aunque con valores de sensibilidad y especificidad menores a los inicialmente publicados⁽⁴⁻⁶⁾. Un metaanálisis, en el que se incluyó 46 estudios disponibles en *Medline*, entre 1985 y 1998, resalta el aporte del Doppler en la evaluación del tumor ovárico, concluyendo que la técnica combinada de patrón morfológico, patrón vascular e IR arterial es significativamente el mejor sistema diagnóstico para la caracterización de esta patología ginecológica⁽⁷⁾.

Con la posterior introducción del *power Doppler* (Doppler color), la ultrasonografía 3D y el *power Doppler* 3D, se iniciaron estudios evaluando el aporte de estas nuevas tecnologías en la va-

loración del tumor anexial⁽⁸⁻¹¹⁾. Hasta el momento, los resultados han sido favorables; sin embargo, aún no existe evidencia científica suficiente. Recientemente, Kurjak y col. han publicado diversos estudios validando la utilidad del ultrasonido 3D y el *power Doppler* 3D en el estudio del tumor ovárico; más aún, proponen el uso combinado del ultrasonido 2D, 3D y 3D *power Doppler* en el tamizaje para patología tumoral ovárica de dos niveles, en toda mujer mayor de 50 años, antes de decidir la conducta a seguir⁽¹²⁾.

El objetivo de nuestra investigación fue determinar el valor predictivo del estudio ultrasonográfico integrado (2D, Doppler color y 3D) en la diferenciación de benignidad y malignidad del tumor ovárico.

MÉTODOS

Ciento un mujeres con tumoración ovárica, atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, fueron referidas al Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva (ILSAR), entre junio del 2004 y junio del 2008, para estudio ultrasonográfico.

El estudio ultrasonográfico se realizó en un equipo Voluson Expert 730 por un mismo examinador. Se empleó la vía transabdominal, utilizando una sonda abdominal multifrecuencia (1,6 a 5,3 MHz) y la vía endovaginal con una sonda endocavitaria multifrecuencia (3,7 a 9,3 MHz). El examen comprendió una evaluación inicial 2D de los órganos pélvicos. Ante el hallazgo de cualquier tumoración de ovario, se procedió al estudio ultrasonográfico integrado (2D, Doppler color y 3D) de la tumoración. Los tumores ováricos fueron clasificados según morfológica (quística, multiquística, compleja o sólida) y según riesgo por ultrasonido

(US) de malignidad (US de riesgo bajo y US de riesgo alto).

Se definió como marcadores de US de riesgo para malignidad del tumor de ovario los siguientes criterios:

- Tamaño de tumor mayor de 10 cm.
- Presencia de vegetaciones intratumorales mayores de 3 mm.
- Presencia de tabiques intratumorales mayores de 3 mm.
- Presencia de áreas sólidas en el tumor.
- Abundante vascularización intratumoral al Doppler color, con patrón de distribución central.
- Presencia de líquido ascítico en cavidad peritoneal.
- Superficie irregular del tumor a la evaluación 3D.
- Flujos de baja resistencia al estudio Doppler (IR <0,5)

Se clasificó como tumor de riesgo alto por US todo aquel que tuvo dos o más de los marcadores de riesgo al examen. La presencia de uno o ningún marcador de riesgo por US definió al tumor de riesgo bajo por US. El médico tratante, en entrevista médica posterior, ofreció a cada paciente la posibilidad de realizarse intervención quirúrgica, de acuerdo al protocolo de trabajo de la institución de origen y en base a criterios clínicos, ecográficos y de laboratorio.

Aquellas pacientes con hallazgo ecográfico de tumor de ovario y sometidas a cirugía fueron incluidas para el análisis final del estudio. Adicionalmente, se obtuvo los valores de CA-125 preoperatorios, de las historias clínicas de estas pacientes. El diagnóstico definitivo de la tumoración ovárica se estableció por estudio histopatológico, realizado en el Servicio de Anatomía Patológica del hospital o en diferentes servicios privados.



Para el procesamiento y análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v12. Los datos fueron descritos usando medidas de tendencia central y dispersión. Se comparó las variables numéricas usando t-student y las variables categóricas usando χ^2 y Anova. Se consideró un intervalo de confianza de 95% y significativos valores $p < 0,05$. Se diseñó una tabla 2 x 2 en Epilinfo 3.3.2., para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del estudio ultrasonográfico integrado.

RESULTADOS

Ciento un mujeres con tumor de ovario al estudio ecográfico fueron sometidas a cirugía e incluidas en el estudio.

Al realizar el examen ecográfico, 28 pacientes presentaron tumores ováricos con riesgo alto por US para malignidad; 25 de estos casos resultaron malignos al estudio histopatológico, lo que representó 24,7% de nuestra casuística. Dos de las pacientes cuyo resultado ecográfico indicó grado bajo para malignidad por US tuvo diagnóstico de cáncer, al estudio histopatológico del ovario (Tabla 1).

Tabla 1. Tabla 2 x 2 Resultados del estudio por ultrasonido integrado y de anatomía patológica.

	Anatomía patológica		Total
	Tumor anexial maligno	Tumor anexial benigno	
Tumor anexial de riesgo alto por ultrasonido	25	03	28
Tumor anexial de riesgo bajo por ultrasonido	02	71	73
Total	27	74	101

La sensibilidad del estudio ultrasonográfico integrado 2D, 3D y Doppler color del tumor de ovario para detectar malignidad fue 92,6%, especificidad 95,9%, valor predictivo positivo (VPP) 89,3% y valor predictivo negativo 97,3%. Se ob-

Tabla 2. Características del tumor de ovario maligno y benigno (variables cuantitativas)

	Benigno (n=73)	Maligno (n=28)	Valor p
Edad	38,6 (+/-13,8)	50,8(+/-13,8)	0,007
Volumen (mL)	409,83	2 162,33	0,005
IR	0,67	0,46	0,000
MMSV (cm/s)	5 367	17 083	<0,001
CA-125	76,8	552,7	<0,005

IR: índice de resistencia
MMSV: velocidad máxima media

Tabla 3. Clasificación histopatológica de los tumores anexiales benignos

	n	%
Cistoadenoma seroso	42	56,8
Endometrioma	17	22,9
Quiste seroso	15	20,3
Tuberculosis pélvica	2	2,7
Total	74	100

Tabla 4. Clasificación histopatológica de los tumores anexiales malignos

	n	%
Adenocarcinoma seroso	13	48,1
Adenocarcinoma mucinoso	5	18,5
Tumor sólido: disgerminoma	2	7,4
arrenoblastoma	1	3,7
Borderline	3	11,1
Otros	3	11,1
Total	27	100

tuvo 22,5 y 12,9 de *likelihood ratios* positivo y negativo, respectivamente.

Al realizar la evaluación por US Doppler de los casos, el IR promedio de los va-

tumores benignos fue 5,367 cm/seg ($p < 0,001$) (Tabla 2).

La mayoría de los casos benignos incluidos en el estudio correspondió a cistoadenomas serosos (56,8%), seguido por los endometriomas (22,9%). En los casos de tumor maligno, el adenocarcinoma seroso de ovario fue el tipo histológico más frecuente (48,1%) (Tablas 3 y 4).



Figura 1. Imagen 2D: tumor sólido de ovario

los intratumorales malignos fue 0,464. El IR promedio en los tumores benignos fue 0,678 (t-student $p = 0,000$). La velocidad máxima media (MMSV) en tumor maligno fue 17,083 cm/seg, en promedio, mientras que la MMSV en los

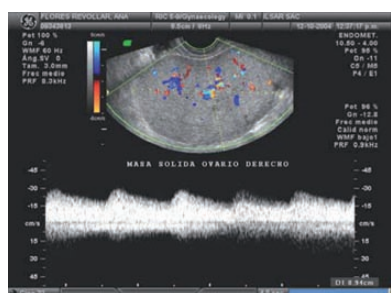


Figura 2. Doppler color pulsado: tumor sólido



Figura 3. Imagen 3D: tumor de ovario

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el método ultrasonográfico integrado (2D, Doppler color y 3D) en el tumor de ovario tiene un elevado valor predictivo, para diferenciar la naturaleza benigna o maligna de la patología. Similares resultados han sido presentados en estudios previos, comparando el uso separado y combinado de estos métodos^(10,11,14). Kinkel y col. realizaron un metaanálisis, en el que incluyeron 46 estudios (5 159 pacientes) disponibles en Medline, entre 1985 y 1998, y concluyeron que el uso combinado del US (morfología, IR arterial y patrón vascular) fue el mejor sistema diagnóstico para caracterizar las tumoraciones ováricas. Ellos obtuvieron un valor Q de 0,92 para el método combinado versus 0,85, 0,82 y 0,73 para cada uno de los métodos utilizados en forma separada, siendo el valor Q un indicativo de que el examen se acerca a una performance ideal de 100% de sensibilidad y especificidad⁽⁷⁾.

Por otro lado, el estudio morfológico 3D aporta detalles que podrían escaparse al 2D, como son la caracterización de la superficie y morfología interna del tumor, así como mayor precisión en la aproximación volumétrica del tumor^(8,10). Es más, investigaciones previas indican que el estudio 3D detallado podría identificar algunas mujeres candidatas a procedimientos quirúrgicos menos invasivos, como laparoscopia⁽¹⁴⁾.

Sin duda, el aporte más importante en el abordaje ecográfico diagnóstico del tumor anexial es el adicionado por el estudio de la velocimetría del flujo intratumoral. Flujos de resistencia baja se correlacionan en forma significativa con mayor riesgo de malignidad, lo que tiene su fundamento etiopatogénico en la abundante neovascularización de todo crecimiento tumoral maligno. Hemos podido observar flujometrías que confirmaron la presencia de derivaciones (*shunts*) vasculares en los casos malignos. En este sentido, el Doppler color o *power* Doppler es una herramienta muy útil en el estudio hemodinámico del tumor. Si bien es cierto hasta el momento la valoración del estudio *power* Doppler es aún subjetiva y por ende dependiente de la experiencia del operador, un estudio piloto publicado recientemente introdujo la valoración cuantitativa objetiva del *power* Doppler mediante un software que permitió establecer que encontrar más de 26,5% de tumor coloreado posee sensibilidad y especificidad de 100% para malignidad⁽¹⁵⁾.

El aporte de los marcadores tumorales, como el CA-125, al estudio ultrasonográfico no fue evaluado en el presente estudio. Sin embargo, existen comunicaciones que indican como ventaja la integración de los resultados de laboratorios a los hallazgos clínicos y ultrasonográficos⁽¹⁶⁾. En ese sentido, Erdogan y col. concluyeron que la con-

sideración de los niveles de CA-125 disminuye los falsos positivos, al integrarlo con el estudio US para discriminar malignidad⁽¹⁷⁾.

A pesar de que no existe aún consenso acerca del abordaje diagnóstico del tumor ovárico, nuestros hallazgos permiten recomendar la realización del estudio US integrado en la evaluación de toda paciente a quien se le detecte una tumoración anexial por ecografía 2D. Esta evaluación de segunda línea no solo permitirá predecir mejor la naturaleza y etiología del tumor, sino que también será importante para planificar el abordaje quirúrgico en los casos indicados.

En conclusión, el estudio ultrasonográfico integrado (2D, Doppler color, 3D) del tumor de ovario permite predecir adecuadamente la naturaleza benigna o maligna de la patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Czekierdowski A. Studies on angiogenesis in the benign and malignant ovarian neoplasms with the use of color and pulsed Doppler sonography and serum CA-125, CA-19.9, CA 72.4 and vascular endothelial growth factor measurements. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska*. 2002;57(1):113-31.
2. Tanir HM, Ozalp S, Yalcin OT, Colak O, Akcay A, Senses T. Preoperative serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in ovarian masses. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;24(3-4):271-4.
3. Kurjak A, Zalud I, Alfrevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med*. 1991;10(6):295-7.
4. Salem S, White LM, Lai J. Doppler sonography of adnexal masses: the predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease. *AJR Am Roentgenol*. 1994;163(5):1147-50.
5. Wheeler TC, Fleischer AC. Complex adnexal mass in pregnancy: predictive value of color Doppler sonography. *J Ultrasound Med*. 1997;16:425-8.
6. Marret H, Tranquat F, Sauget S, Lansac J. Sonographic diagnosis of ovarian tumors:



- pre-operative Doppler evaluation. *J Radiol.* 2003;84:1725-31.
7. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology.* 2000;217(3):803-11.
 8. Cohen L, Escobar P, Scharms C et al. Three-dimensional Power Doppler Ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncology.* 2001;82:40-8.
 9. Choudhury S, Mohiuddin AS, Ahmed AU, Ahsan S. Preoperative discrimination of benign and malignant ovarian tumors using Color Doppler sonography and its correlation with histopathology. *Gynecol Oncology.* 2005;31(1):21-6.
 10. Kurjak A, Kupesic S, Aparca V, Kosuta D. Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler characterization of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(4):365-71.
 11. Geomini P, Kluiwers K, Moret E, Bremer G, Kruitwagen R, Mol B. Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1167-75.
 12. Kurjak A, Prka M, Bajo Arenas JM and col. Three-dimensional ultrasonography and Power Doppler in ovarian cancer screening of asymptomatic peri- and postmenopausal women. *Croat Med J.* 2005;(5):757-64.
 13. Guerriero S, Ajossa S, Garau N, Piras B, Paoletti AM, Melis GB. Ultrasonography and color Doppler-based triage for adnexal masses to provide the most appropriate surgical approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):401-6.
 14. Czekierdowski A, Smolen A, Bednarek W, Kotarski J. Three dimensional sonography and 3D power angiography in differentiation of adnexal tumors. *Ginekol Pol.* 2002;73(1):1061-70.
 15. Marret H, Sauget S, Giraudeau B, Body G, Tranquart F. Power Doppler vascularity index for predicting malignancy of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):508-13.
 16. Czekierdowski A, Zrubek H, Sikorski M, Wiktor H, Jozefczak M, Stachowicz N. Usefulness of clinical evaluation for the level of CA-125 antigen and ultrasonographic color Doppler examination in diagnosis of ovarian tumor. *Ginekol Pol.* 1996;67(11):552-6.
 17. Erdogan N, Ozcelik B, Serin IS, Akgun M, Ozturk F. Doppler ultrasound assessment and serum cancer antigen 125 in the diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(2):146-50.