

Memoria presentada por

D. DAVID RODRÍGUEZ MORANTE

con el título

**PAPEL DE LA ANGIOGRAFÍA
ECOGRÁFICA CON POWER DOPPLER
TRIDIMENSIONAL (SISTEMA VOCAL)
EN EL MANEJO DE MASAS ANEXIALES
SOSPECHOSAS DE MALIGNIDAD**

*dirigida por el Dr. D. Juan Luis Alcázar Zambrano y
tutelada por el Dr. D. Antonio Vela Martínez*

*para la obtención del título de Doctor por la Universidad de
Barcelona*



**Departamento de Obstetricia, Ginecología, Pediatría, Radiología y
Anatomía**

Bienio 2005/2007



"¿De qué mal morirá?" (Francisco de Goya, 1799)

"Qué han de hacer, sino matar enfermos, los médicos bárbaros e ignorantes. Sin embargo, ellos afectan mucha seriedad y meditación a la cabecera"

"Para los osados y soñadores, una vez que escalan una montaña se abren nuevos horizontes haciéndoles nacer un nuevo afán de aventura. Para ellos, cada logro representa la cima de una montaña, y cada montaña les muestra nuevos horizontes. El ciclo se repetirá hasta la muerte. Para un soñador no hay límites, sólo retos"

AGRADECIMIENTOS

A todas las pacientes que tuvieron la amabilidad de consentir participar en este estudio; por ellas y sólo por ellas tiene sentido este trabajo. Espero que nuestro trabajo sea útil para mejorar su calidad de vida y la de otras pacientes en el futuro. Nuestros esfuerzos están puestos en hacer llegar nuestros hallazgos al mayor número de pacientes y centros sanitarios posibles.

A mis abuelos por haberme dado un gran conocimiento sobre nuestro pasado y haberme dado recursos para afrontar el presente. A mis padres porque gracias a ellos he podido vivir el pasado, puedo vivir el presente y podré vivir el futuro con la misma ilusión que hasta ahora. A mis hermanos, gracias a vosotros puedo pensar en como fuimos y en como seremos, todavía por mucho tiempo.

A Nuria, por su generosidad, por haberme permitido trabajar en solitario tantas veces, y sobre todo por acompañarme en la vida eterna!

A la Clínica Universitaria de Navarra y al Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Gracias a sus respectivos servicios de Ginecología y Obstetricia se ha podido llevar a cabo este trabajo. Gracias a Asun, a Lupe, a Montse, etc., sin sus libretas, agendas y etiquetas no habría podido documentar gran parte del trabajo. Gracias a Cristina Bolaños, a Paz Corriente, Maite Beunza, Eva Inogés, Celia, Iosune Martiarena, Rosa Lezáun, Ana Fernández, Teresa Solano, Merche Romero, tras conocerlos entendí que detrás de grandes hombres hay siempre mujeres todavía más grandes.

Al Prof. Josep María Laila y al Prof. Guillermo López, por haberme dado tantas instrucciones durante el doctorado, gracias por haberme hecho sentir como en casa trabajando en vuestros servicios.

Al Dr. Antonio Vela, por su preocupación, por el reclutamiento de casos y sobre todo porque gracias a él recordé reglas básicas de sintaxis y escritura que tenía prácticamente olvidadas (sujeto + verbo + predicado).

Gracias al Dr. Cabré y a la Dra. Gómez, por enseñarme cada día lo mucho que tengo que mejorar. Gracias al Dr. Borrás y la Dra. Miró por enseñarme las múltiples formas de ironía que a menudo pasan desapercibidas. Gracias al Dr. Callejo por enseñarme que equivocarse también es humano, aunque poco! Gracias al Dr. Amat por su frecuente crítica (constructiva?). Gracias al Dr. García Manero, al Dr. Galván, al Dr. Jurado, a la Dra. Aubá, al Dr. Ruiz Zambrana, a la Dra. Olartecoechea, a la Dra. Pérez, a la Dra. Valladares y a la Dra. Blázquez, espero que el resto de residentes, adjuntos y pr me perdonéis por no poder citaros a todos.

Juan Luis, gracias por haberme recibido tan amablemente, por haberme inculcado las cualidades de la investigación clínica, gracias por mostrarme donde está el sentimiento de nuestro trabajo. Gracias por haberme enseñado a dirigir el esfuerzo en una sola dirección. Gracias por hacer posible una de mis mayores ilusiones, por haber hecho que tanto trabajo fuese tan fácil y gracias por haberme tratado siempre como un igual; gracias en mayúscula.

Pedro, gracias por tu ayuda, gracias por todas tus preocupaciones, gracias por tu apoyo, por haberme recibido en tu casa con las puertas abiertas. Tú y Juan Luis sois la mayor parte de la tesis!



Clínica Universitaria

Facultad de Medicina
Universidad de Navarra

Departamento de Ginecología

Teléfonos
Central 948/ 25 54 00
Admisión 948/29 62 92
Depart 948/29 62 34
Fax 948/29 65 00
Apartado 4209
31080 PAMPLONA (España)
GL/cbc

DON JUAN LUIS ALCÁZAR ZAMBRANO, Consultor del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Clínica Universitaria de Navarra, y Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra,

CERTIFICA QUE,

Don David Rodríguez Morante ha realizado el trabajo ***PAPEL DE LA ANGIOGRAFÍA ECOGRÁFICA CON POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL (SISTEMA VOCAL) EN EL MANEJO DE MASAS ANEXIALES SOSPECHOSAS DE MALIGNIDAD*** bajo su dirección, que constituye su memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Dr. D. Juan Luis Alcázar Zambrano

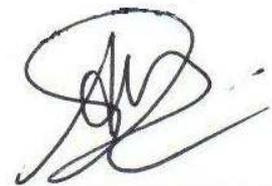
Pamplona, Diciembre 2008.

DON ANTONIO VELA MARTÍNEZ, Consultor del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona y Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

CERTIFICA QUE,

Don David Rodríguez Morante ha realizado el trabajo ***PAPEL DE LA ANGIOGRAFÍA ECOGRÁFICA CON POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL (SISTEMA VOCAL) EN EL MANEJO DE MASAS ANEXIALES SOSPECHOSAS DE MALIGNIDAD*** bajo su tutela y que constituye su memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente.



Dr. D. Antonio Vela Martínez
Barcelona, Diciembre 2008.

ABREVIATURAS

3D: tridimensional.
3DPD: Power Doppler tridimensional.
2DPD: Power Doppler bidimensional.
5-FU: 5-fluorouracilo.
ACO: anticonceptivos orales.
AUC: Area Under Curve.
BDL: borderline.
CDA: área total coloreada.
CUN: Clínica Universitaria de Navarra.
DICOM: Digital Imaging Communication in Medicine.
E: especificidad.
EPI: enfermedad inflamatoria pélvica.
FIGO: Federation International Gynecology and Obstetrics.
FIV: fecundación in vitro.
FP: falso positivo.
FN: falso negativo.
GOG: Gynecological Oncology Group.
HIF: Hipoxia inducible factor
HSJD: Hospital Sant Joan de Déu.
HUD: hemorragia uterina disfuncional.
IC: intervalo de confianza.
ICC: coeficiente de correlación interclase.
IF: índice de flujo.
IOTA: International Ovarian Tumor Analysis.
IP: índice pulsatilidad.
IR: índice resistencia.
IRM: risk of malignancy index.
IVF: índice de flujo-vascularización.
IV: índice de vascularización.
LMP: low malignant potential (traducción de Borderline-BDL)
LR+: likelihood ratio positiva.
LR-: likelihood ratio negativa.
MCE: medio de intensidad de color.
MGS: mean gray Uscale.
MGV: mean gray value.
MM: Metástasis.
MTX: metotrexate.
MVD: mean vascular density.
MVD-CIAS: mean vascular density-Computer-aided image analysis system.
PCE: valor de máxima intensidad de color.
PSV: pico sistólico velocidad.
QT: quimioterapia.
RCIU: retraso de crecimiento intrauterino.
RM: resonancia magnética.
S: sensibilidad.
SEMA: semaforinas.
SOP: síndrome ovario poliquístico.
TAMXV: time averaged maximum velocity.
TC: tomografía computarizada.
THS: terapia hormonal sustitutiva.

VAS: visual analog scale.

VEGF: vascular endothelial growth factor.

VOCAL: Virtual Organ Computer-Aided anaLysis.

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

AGRADECIMIENTOS
CERTIFICADOS
ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN	Pág 1.
1.1. OVARIO NORMAL:	
1.1.1. ASPECTOS ECOGRÁFICOS.	Pág 2.
1.1.2. FISIOLÓGÍA CIRCULAR.	Pág 3.
1.1.3. FISIOLÓGÍA CIRCULATORIA.	Pág 5.
1.2. NEOPLASIA DE OVARIO:	
1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA.	Pág 8.
1.2.2. LESIONES BENIGNAS.	Pág 12.
1.2.3. FACTORES DE RIESGO.	Pág 13.
1.2.4. FACTORES PROTECTORES.	Pág 17.
1.2.5. FACTORES PRONÓSTICO.	Pág 19.
1.2.6. CARCINOGENÉESIS.	Pág 23.
1.2.7. ANGIOGENÉESIS.	Pág 32.
1.3. MANEJO DE LA NEOPLASIA DE OVARIO:	
1.3.1. ESPECIALIZACIÓN QUIRÚRGICA.	Pág 43.
1.3.2 VIA QUIRÚRGICA DE ELECCIÓN.	Pág 45.
1.3.3 ANÁLISIS INTRAOPERATORIO.	Pág 50.
1.3.4. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO.	Pág 51.
1.4. PROBLEMÁTICA DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEOPLASIA DE OVARIO:	
1.4.1. SINTOMATOLOGÍA.	Pág 53.
1.4.2. PAPEL DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA.	Pág 55.
1.4.3. MARCADORES TUMORALES.	Pág 58.
1.4.4. ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA:	
1.4.4.1. ECOGRAFÍA B-MODE.	Pág 64.
1.4.4.2. ESTUDIO DOPPLER 2D.	Pág 69.
1.4.5. UTILIDAD DE LOS "SCORES".	Pág 77.
1.5. COMBINACIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICO	Pág 85.
1.6. OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN	Pág 87.
1.7. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL:	
1.7.1. INTRODUCCIÓN.	Pág 91.
1.7.2. PARÁMETROS.	Pág 92.
1.7.3. APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA 3D.	Pág 94.
1.7.4. LIMITACIONES DE LA ECOGRAFÍA 3D	Pág 95.
1.7.5. APLICACIONES ACTUALES DE LA 3D	Pág 96.
1.7.6. ESTUDIO POWER DOPPLER 3D.	Pág 96.
2. HIPÓTESIS.	Pág 104.
3. OBJETIVOS.	Pág 106.
4. METODOLOGÍA:	Pág 108.
4.1. PACIENTES.	Pág 109.
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.	Pág 109.
4.3. EQUIPAMIENTO.	Pág 110.

4.4. CRONOLOGÍA.	Pág 110.
4.5. PROCESADO OFF-LINE CON SISTEMA VOCAL.	Pág 113.
4.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO.	
4.6.1. VARIABLES A ESTUDIO.	Pág 115.
4.6.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.	Pág 117.
4.6.3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.	Pág 118.
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.	Pág 119.
4.8. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN.	Pág 119.
4.9. RECOGIDA DE DATOS:	Pág 120.
5. RESULTADOS:	Pág 121.
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.	Pág 122.
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES.	
5.2.1. PARÁMETROS 2D.	Pág 123.
5.2.2. PARÁMETROS 3D.	Pág 124.
5.2.3. HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN.	Pág 126.
5.3. COMPARACIÓN SEGÚN HISTOLOGÍA.	
5.3.1. CARACTERIZACIÓN PACIENTES.	Pág 129.
5.3.2. MORFOLOGÍA TUMORAL.	Pág 133.
5.3.3. PARÁMETROS DOPPLER 2D.	Pág 135.
5.3.4. ÍNDICES VASCULARES 3DPD.	Pág 136.
5.3.5. DETERMINACIÓN PUNTOS DE CORTE.	Pág 141.
5.4. VALORACIÓN GLOBAL.	Pág 144.
6. DISCUSIÓN:	Pág 146.
6.1. IMPACTO DE LA EDAD DE LAS PACIENTES.	Pág 147.
6.2. ANTECEDENTES PERSONALES.	Pág 147.
6.3. TIPO Y SUBTIPOS TUMORALES.	Pág 148.
6.4. ESTUDIO DE LA SINTOMATOLOGÍA.	Pág 150.
6.5. POTENCIA DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA.	Pág 152.
6.6. UTILIDAD DEL CA 125.	Pág 152.
6.7. CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA 2D.	Pág 154.
6.8. UTILIDAD DEL MAPA COLOR BIDIMENSIONAL.	Pág 157.
6.9. CONTROVERSIAS SOBRE DOPPLER ESPECTRAL.	Pág 158.
6.10. MEJORÍA DE LA ESPECIFICIDAD.	Pág 160.
6.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	Pág 165.
7. CONCLUSIONES.	Pág 168.
8. BIBLIOGRAFIA.	Pág 171.
ANEXO 1: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.	Pág 209.
ANEXO 2: ENCUESTA SÍNTOMAS.	Pág 211.
ANEXO 3: <i>Intraobserver and interobserver reproducibility of 3-Dimensional Power Doppler Vascular Indexes in Assessment of Solid and Cystic-Solid adnexal masses</i>	Pág 212.

ANEXO 4: *3D Power-Doppler vascular sonographic sampling for predicting ovarian cancer in cystic-solid and solid vascularized masses* Pág 213.

ANEXO 5: *The role of ovarian cancer symptom index, physical examination and power Doppler mapping for predicting ovarian cancer in suspicious adnexal masses on B-mode ultrasound.* Pág 214.

1. INTRODUCCIÓN

1. OVARIO NORMAL

1.1. ASPECTOS ECOGRÁFICOS:

El ovario es un órgano dinámico, sus parámetros biofísicos, vasculares y hormonales no son los mismos entre la fase folicular, la fase lútea y el estado posmenopáusico [1].

Por estos motivos resulta extremadamente difícil definir los parámetros normales, tanto ecográficos, proteómicos como hormonales.

La ecografía transvaginal en tiempo real con sus diferentes aplicaciones, entre ellas la ecografía tridimensional (3D), es el método más útil para el estudio de las patologías del ovario se ha demostrado que es; y desde hace mucho tiempo se sabe que la ecografía bidimensional se considera la mejor técnica atendiendo a la correlación con hallazgos quirúrgicos [1].

El ovario normal en fase folicular se identifica como una estructura de contornos nítidos con una ecogenicidad intermedia, incluso uniformemente hipoecogénica con dos áreas diferenciadas, la medular hiperrefringente y la cortical hiporrefringente en relación con las estructuras adyacentes (útero, músculos pélvicos) y según se acerque al momento de la ovulación presentará estructuras hipoecoicas (folículos) [2].

En condiciones basales se sitúa a ambos lados del útero, y con buena repleción vesical se observa por detrás de la vejiga. En determinadas circunstancias como la cirugía previa, antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) su identificación puede ser dificultosa, y es necesario tomar otros puntos de referencia (arterias hipogástricas, uréter, etc.) para identificarlos.

1.2. FISIOLÓGIA CIRCALUNAR:

En la morfología y funcionalidad ovárica se notan dos fases claramente diferenciadas en la época fértil de la mujer; la fase folicular y la fase lútea. El ovario desarrolla desde la menstruación una serie de folículos en el ovario dominante, finalmente hay un folículo que persiste en su crecimiento hasta que ovula en el entorno de un parénquima más hipoecogénico y se desarrolla el cuerpo lúteo esférico, de contornos definidos y contenido muy variable [3].

En el ovario no dominante no se observan cambios durante la fase circalunar.

El ovario recibe su aporte sanguíneo de la arteria ovárica principalmente y de manera secundaria de la arteria tubárica, entre ambas se crea una red arterial que penetra con 5-10 ramas arteriolares en la cápsula ovárica. Los vasos intraováricos son helicoidales y se alargan o acortan en función del día del ciclo ovárico. El sistema venoso corre paralelo al arterial y presenta un sistema valvular que garantiza el flujo anterógrado.

Según esta premisa se podría pensar (y hay bibliografía que lo apoya [4]) que los parámetros velocimétricos son similares en arterias tubáricas, arteria ovárica (en el infundíbulo-pélvico) e intraováricas, pero esto no es así ya que la circulación tubárica distal y ovárica distal está llena de shunts arteriovenosos, con arteriolas oclusivas y fístulas arteriovenosas. Las variedades anatómicas descritas provocan que en las arterias tubáricas y uterinas tengan bajo IR, bajo IP y bajo PSV. En la circulación ovárica los valores de estos índices son mayores y varían dependiendo de la zona de elección (cercana al pedículo tubárico, al pedículo infundíbulo-pélvico o intraováricas "centrales") [5].

En la fase folicular el estudio velocimétrico y de impedancia del ovario es controvertido, hay autores que han demostrado una onda de flujo similar a la vista en arterias uterinas, con “notch” y flujo diastólico presente [4, 6]. Sin embargo otros autores demuestran un patrón propio sin flujo diastólico y únicamente manteniendo un PSV elevado [7]. Estudios más recientes describen un patrón velocimétrico propio del ovario con flujo diastólico presente, incluso en mujeres posmenopáusicas [8]. El volumen del ovario aumenta en esta fase del ciclo hasta la ovulación [9]. Los índices vasculares actuales, que usan Power Doppler tridimensional (3DPD), demuestran un aumento progresivo de la vascularización ovárica y de la vasodilatación en el ovario dominante hasta siete días después de la ovulación (el tiempo en que la teca interna y externa adquieren vascularización) por lo que los valores son siempre mayores en fase lútea que en fase folicular [10].

En el estudio Doppler color se ve cómo en el ovario “no dominante” no se observan cambios en la vascularización atendiendo al momento de la ovulación, cosa que sí se ve en el ovario con folículo dominante y posterior cuerpo lúteo [9]

En la fase lútea, el cuerpo lúteo presenta una elevada vascularización (los vasos de la teca interna invaden la granulosa) y provoca un cambio en la impedancia vascular medida con ultrasonidos. Así la impedancia y resistencia son menores en ovarios con folículo dominante y posteriormente con cuerpo lúteo [11], pudiendo incluso compararse la función hormonal del cuerpo lúteo con la intensidad del anillo vascular [12]. El 85% del incremento de la vascularización del ovario con la conversión lútea se dedica a nutrir al cuerpo lúteo.

Se calcula que el cuerpo lúteo dobla su contenido celular cada 60-70h y esto va asociado a un ritmo de angiogénesis que puede ser entre 4 y 20 veces superior al de un tumor maligno [13]. El cuerpo lúteo tiene los índices de vascularización por unidad de masa más altos del organismo, ocho veces más que el parénquima hepático, y aproximadamente el 50% de las células del cuerpo lúteo son células endoteliales [14].

La regresión folicular se debe fundamentalmente a fenómenos de inflamación microscópica que acaba con la ruptura de la membrana basal y apoptosis en las células endoteliales de los capilares de la teca interna-granulosa.

1.3. FISIOLÓGÍA CIRCAVITAL:

1.3.1. OVARIO EN LA ETAPA FETAL Y NEONATAL:

En la etapa fetal es difícil visualizar los ovarios. En la ecografía obstétrica suelen verse casi exclusivamente en casos de patología ovárica.

En el feto los quistes de ovario son los quistes abdominales más frecuentes y responden a un estímulo hormonal materno transplacentario principalmente y a la disregulación hormonal en relación a las hormonas placentarias (por esto suelen desarrollarse a partir del segundo trimestre). Al desaparecer esta disregulación suelen desaparecer. En el momento del nacimiento han desaparecido el 50% de los casos, y de la mitad restante sólo necesitan cirugía neonatal en el 50% de los casos, normalmente por complicaciones [15].

1.3.2. OVARIO EN LA EDAD INFANTIL:

La caracterización ecográfica de ovarios prepuberales es difícil por su escasa dimensión y la situación anárquica durante los primeros 7-10 años de vida, aún así, durante la niñez la ecoestructura del ovario es homogénea y con una alta impedancia acústica debido a su inactividad y la ausencia de folículos [16].

Algunos autores, describen la evolución de los ovarios a partir del nacimiento, en el que se observa un volumen medio de 0,59 ml [17, 18]. Durante los primeros cinco años de vida el volumen ovárico alcanza entre 0,75 y 0,86 ml. Entre los seis y once años el ovario aumenta notablemente su volumen hasta 1,19 ml-2,52 ml. Durante la pubertad, en respuesta al estímulo hormonal, el ovario se hace más ovoide y tiene un volumen entre 1,8 m. y 5,7 ml, desarrollando un aspecto microquístico caracterizado por la presencia de múltiples quistes foliculares centrales que no exceden normalmente los 9mm de diámetro.

La causa de estos cambios es un estímulo hipofisario inadecuado y la aparición de lesiones macroquísticas fisiológicas es debido a una secreción aumentada de hormonas sexuales masculinas.

1.3.3. OVARIO MENOPAUSICO:

En la menopausia el ovario sufre una serie de cambios regresivos que no se manifiestan por igual en los demás genitales internos [19]. A grandes rasgos, disminuye el "pool" folicular, aumenta el tejido conectivo y pierde vascularización [20]. Los aspectos ecográficos propios del ovario en la menopausia son la hipoecogenicidad, bordes bien definidos, ausencia de folículos, ausencia de captación en el estudio Doppler color (se ha llegado a

afirmar que la captación de Doppler color de ovarios estructuralmente normales es sospecha suficiente para iniciar otros estudios más específicos para descartar malignidad [5, 21]).

En mujeres posmenopáusicas el aporte sanguíneo al ovario le viene dado principalmente desde la arteria tubárica, que es rama de la arteria uterina y secundariamente de la arteria ovárica.

Se observa “notch” en prácticamente la mitad de los casos en la arteria uterina. Los índices velocimétricos en las arterias periováricas muestran índices de impedancia altos sin detectar captación Doppler en el parénquima ovárico [19].

Otro parámetro diferencial es la time averaged maximum velocity (TAMXV), que es un parámetro que indica perfusión, y es 1.5 veces menor en mujeres posmenopáusicas que premenopáusicas (y éstas, en fase lútea es el doble que en fase folicular) [19].

El tamaño ovárico medio medido por ecografía en la mujer menopáusica varía mucho de unos estudios a otros, desde 1,2cm a 5,8cm. Esto se explica por variaciones en la técnica debidas la dificultad en visualizar ovarios posmenopáusicos, por el descenso del útero, la relativa frecuencia de cirugías previas y el aumento distancia fórnix vaginal-ovario [19].

Se acepta que no debe sobrepasar 2cm x 3cm x 4cm de tamaño (no se han visto diferencias entre la bilateralidad de los ovarios) y 5cm³ de volumen considerando que en caso de sobrepeso, uso de terapia hormonal sustitutiva (THS), multiparidad el volumen puede ser superior. El tamaño del ovario disminuye principalmente en la menopausia precoz manteniéndose estable el tamaño y volumen más allá de los primeros cinco años de estado posmenopáusico [19].

2. NEOPLASIA DE OVARIO:

2.1. EPIDEMIOLOGÍA:

Se ha estimado que en el año 2002 han habido 10.9 millones de casos nuevos de cáncer (5.8 millones en hombres y 5.1 millones en mujeres). De éstos cánceres se estima que ha habido 3.8 millones de muertes por cáncer en hombres y 2.9 millones en mujeres.

A nivel mundial el cáncer de ovario supone la sexta neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino, suponiendo 204.000 casos y 125.000 fallecimientos en 2002 (aproximadamente uno de cada seis cánceres entre mujeres es de origen ginecológico). La prevalencia acumulada a 5 años supone 538.000 casos alrededor del mundo. Supone el 4% de todos los cánceres en la mujer y es responsable del 4,2% de los fallecimientos en el sexo femenino. En 2007 se calcula que en EE.UU. habrá 22.430 nuevos casos (3% del total de cánceres femeninos) que supondrán 15.280 fallecimientos (6% del total de fallecimientos por cáncer en el sexo femenino) [22].

Es el segundo cáncer ginecológico más frecuente, 18,8% de los cánceres ginecológicos en los países desarrollados y 2,7% en los países en vías de desarrollo [23].

Los países desarrollados engloban la mitad de los cánceres de ovario mundiales, siendo el 90% de estirpe epitelial, 5-6% derivado de los cordones sexuales, y 2-3% derivado de las células germinales. El riesgo que una mujer tiene de padecer un cáncer de ovario a lo largo de su vida es del 1,4%, o lo que es lo mismo, una de cada 70 mujeres lo padecerá a lo largo de su vida) [24].

La incidencia de cáncer de ovario es superior en los países desarrollados (siendo superior a 10/10.000) excepto en Japón (6,4/10.000). La tendencia en las zonas de alto riesgo es a la disminución de la incidencia en las últimas dos décadas [22], mientras que en zonas clásicamente definidas como de bajo riesgo (Japón, India, Singapore) la tendencia es al aumento [25].

La mortalidad por cáncer de ovario supera el 5/100.000 en los países desarrollados (siendo la quinta causa de muerte por cáncer y la primera entre los cánceres ginecológicos superando al cáncer de cérvix y endometrio juntos) [26], y la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico está alrededor del 50% debido en gran parte al diagnóstico tardío de la enfermedad. Si bien ha habido una significativa mejoría en las tasas de supervivencia en las últimas décadas (era del 39% en el año 1995 [27]), actualmente, entre 1998-2002 se mantiene bastante estable [28]. Esto responde a un mayor conocimiento de los mecanismos de diseminación, mejor técnica quirúrgica, mejores terapias complementarias, y mejorías en la logística sanitaria a la hora de atender a estas pacientes [29].

Se ha estimado que si se consiguiera “traspasar” un 10% de cánceres de estadio III a estadio I con estrategias de screening, se mejoraría más la supervivencia que con el uso de la quimioterapia [30].

Los estudios de diferenciación racial en los países desarrollados indican que hay muy poca diferencia en relación a la incidencia de la neoplasia de ovario afectando por igual a raza blanca y raza hispana siendo ligeramente superior en éstas a la raza negra y a la asiática. La incidencia en los últimos años es con tendencia al descenso en la raza blanca, raza negra y al aumento en la raza asiática y la raza hispana. En caso de que haya población de zonas

de bajo riesgo (por ejemplo asiáticas) que migran a zonas de más riesgo, se observa un incremento gradual hasta conseguir acercarse a las tasas de la población de acogida [26]. La mortalidad por cáncer de ovario se ha ido reduciendo en todas las razas excepto en la raza asiática [28]. El estadiaje en el momento de diagnóstico no varía de una raza a otra [22].

La edad de aparición típica es en la mujer menopáusica, siendo muy raros en la premenopausia a excepción de los casos con agregación familiar, donde aparecen unos 10 años antes, pero éstos sólo representan entre un 5%-10%. [31].

Entre 80%-90% de los casos ocurren después de los 40 años. Menos del 1% de los casos ocurren antes de los 20 años y dos tercios de éstos son derivados de células germinales.

La mayor parte de los cánceres de ovario son esporádicos, observándose una agregación familiar entre 5%-10% de los casos [26].

A nivel europeo se han estimado 644.213 nuevos casos de cáncer en 1990 y ha habido 398.200 muertes por cáncer en el mismo año.

En la distribución por países se observa el doble de incidencia y mortalidad del cáncer de ovario en los países nórdicos respecto a los países mediterráneos, que son los de menor incidencia y mortalidad dentro de la Unión Europea. [32-34].

En Europa se observaron aproximadamente 29.353 nuevos casos de cáncer de ovario y 22.166 fallecimientos por el mismo motivo en 1990.

En los países europeos se observa una tendencia similar a la observada a nivel mundial, los países con altas tasas de cáncer de ovario van progresivamente desarrollando estrategias para disminuir incidencia y mortalidad, mientras que

en los países del sur y este de Europa, la tendencia es al aumento, tanto en número de casos como en mortalidad [24, 33, 35].

En España en términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte, con 91.623 fallecimientos en el año 2000. Se estima que cada año se producen 150.000 nuevos casos de cáncer en España (60.000 en mujeres). En mujeres se sitúan en segundo lugar, como causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares y provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos [36]. Los registros utilizados para estudiar los cánceres de ovario en España han sido los proporcionados por Asturias, Granada, Navarra, Cataluña, Tarragona, Murcia, Soria, Mallorca y Zaragoza principalmente. A fecha de Noviembre 2005 sólo se encontraron 14 estudios sobre mortalidad por cáncer en España con fechas de estudio desde 1979 hasta 1995 y con diseños muy diferentes por lo que la comparación no es representativa [37].

Los resultados esperados para España nos indican que nos encontramos dentro de los países con baja incidencia (1.914 casos nuevos en 1990) y mortalidad (1.148 fallecimientos en 1990) por cáncer de ovario, solamente estamos por encima de Portugal y Grecia [34], pero al mismo tiempo la tendencia es al aumento en ambos parámetros (2.997 casos nuevos y 1.755 defunciones en el año 2000) [38].

La tasa de mortalidad ajustada por edad presenta una fuerte pendiente ascendente, aumentando un 5,7% anual de promedio. Las tasas específicas por edad reflejan este aumento en todos los grupos, pero llama la atención que el aumento es mayor en mujeres de mayor edad. Así, en mujeres

premenopáusicas, el incremento de la tasa de mortalidad ronda un 3% anual, mientras que en mayores de 45 años, el incremento es del 6% anual.

La supervivencia relativa para cáncer de ovario en España a los 5 años es de un 40% (siendo uno de los mejores índices de Europa), pero si lo estratificamos por grupos de edad, vemos que el pronóstico depende de la edad del diagnóstico, así la supervivencia en menores de 44 años es del 77%, entre 45-54 años es del 48% y en mayores de 75 años es de sólo el 28%.

Un hecho diferencial que se observa en España respecto al resto de Europa es que hasta 1998 el cáncer de ovario no era el cáncer ginecológico que mayor mortalidad producía, sino que era el de endometrio mientras que hoy en día el cáncer de ovario ha llegado a ser el principal causante de mortalidad por cáncer ginecológico.

2.2. LESIONES BENIGNAS:

Respecto a los adenomas de ovario es difícil calcular su incidencia y prevalencia ya que no se suele registrar a nivel oficial, muchas veces son asintomáticas, y de tamaño menor. En un estudio de screening británico se ha estimado que la incidencia de tumoraciones benignas de ovario era del 1,7% de las mujeres estudiadas [39], lo que correspondía a veinte veces la incidencia de cáncer epitelial de ovario en el mismo grupo. Actualmente se están llevando a cabo varios estudios de screening poblacionales que nos darán más información sobre la incidencia de lesiones benignas [40].

La mayor parte de los adenomas son de tipo seroso (67%) más que mucinoso (31%) [41].

La prevalencia de masas anexiales en la población general está entre 0,17%-5,9% en mujeres asintomáticas y de entre 7,1% y 12% en mujeres sintomáticas [42].

La epidemiología de los tumores borderline no difiere mucho de los tumores benignos ya que ambos se dan más frecuentemente en mujeres fértiles, respecto a su histología se calcula que el 55%-60% son serosos y el 35% mucinosos [43].

2.3. FACTORES DE RIESGO:

2.3.1. HISTORIA FAMILIAR:

El factor de riesgo más importante para padecer cáncer de ovario es tener antecedentes familiares del mismo (es responsable del 9,4% del riesgo). El riesgo depende del número de familiares de primer y segundo grado afectados, así como la edad precoz de diagnóstico en cáncer de ovario y de mama en estas pacientes [26]. Pero en general se calcula que la detección de cáncer de ovario en pacientes con antecedentes familiares directos es cuatro veces superior a la población general.

La prevalencia del cáncer de ovario familiar no siempre se relaciona con la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2, también ocurre en el contexto del síndrome Lynch tipo II [44].

Se han encontrado mutaciones del BRCA1 y BRCA2 entre 8%-10% de las pacientes afectadas de cáncer de ovario en la población general, esto es mayor en las pacientes judías ashkenazis con cáncer de ovario sin agregación familiar llegando hasta el 40% [45]. El riesgo de padecer cáncer de ovario en pacientes con mutación del BRCA1 es de 5,7% en menores a 40

años, de 4,6% en pacientes entre 40 y 50 años, y de 1,1% en mayores de 50 años. El riesgo en el caso de la mutación del BRCA2 es del 27% sin ser significativa su estratificación por edades [46].

Además de la relación con el tumor invasivo, se ha visto que las lesiones epiteliales benignas y borderline son más frecuentes y casi exclusivas de no portadoras de la mutación BRCA [43].

Los antecedentes de EIP y el SOP se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de ovario, también la endometriosis, pero esta última preferentemente al de tipo endometriode y de células claras [47].

Existe una clara relación de la historia familiar en los cánceres invasivos de tipo endometriode, y epitelial seroso [43].

2.3.2. FACTORES DIETÉTICOS

Se ha demostrado que la ingesta de vegetales, vitamina E, beta-carotenos y vitaminas del complejo B se asocian a reducción del riesgo del cáncer de ovario [48].

También el aceite de oliva, y algunos otros alimentos (maíz, soja, cacahuete) se han investigado como protectores del riesgo de cáncer de ovario [49].

En cambio una dieta rica en colesterol y huevo aumenta el riesgo de cáncer de ovario [48].

La relación del cáncer de ovario y la dieta con folatos no está del todo clara [50], si bien indirectamente se ha demostrado que la ingesta de más de 2g de alcohol semanal (actúa por la vía del folato) aumenta el riesgo de cáncer de ovario [51].

La gran ingesta de alcohol se asocia principalmente con la estirpe mucinosa [52].

El té verde tiene un efecto protector y aparentemente es dosis dependiente [53].

El mecanismo común de acción de todos estos alimentos se relaciona con su capacidad antioxidante, inducción de la apoptosis y modulación de las hormonas endógenas.

En una revisión metaanálisis de 34 trabajos se ha visto que la obesidad se asocia a un aumento del 40% del cáncer de ovario.

La actividad física intensa se asocia de manera controvertida al cáncer de ovario, el efecto es multifactorial, por un lado retrasa la edad de aparición de la menarquia y adelanta la menopausia, provoca anovulación y la gente atleta es más delgada y accede a una dieta más sana [54, 55].

Sin embargo hay evidencias de la situación contraria donde hay estudios que dicen que la actividad física intensa favorece el cáncer de ovario [56].

2.3.3. FACTORES AMBIENTALES

El uso de polvos de talco en la higiene íntima, exposición a la radiación, medicación psicotrópica, también influye en el aumento del cáncer de ovario [26].

El consumo de tabaco tiene un papel controvertido en la carcinogénesis del cáncer de ovario, hay estudios que no contemplan esta asociación [57], si bien otros estudios con metodologías más fiables sí lo demuestran, uno de ellos refleja que la incidencia del cáncer epitelial de ovario es del doble en las fumadoras [58], y otros dos lo asocian únicamente al tipo mucinoso [59].

Otro de los aspectos que determina una asociación causal es que el aumento del riesgo es dosis y tiempo dependiente [59].

Respecto a las exposiciones ocupacionales, se ha visto que las mujeres expuestas a hidrocarburos aromáticos (disolventes), industria del cuero, fibra de vidrio, amianto, gasolina y gasoil y tintes artificiales de peluquería tienen más riesgo de padecer cáncer de ovario [54].

2.3.4. FACTORES HORMONALES

El uso de fármacos en el tratamiento de la reproducción no interfiere en el riesgo de padecer cáncer de ovario siempre y cuando se produzca embarazo, en cambio sí que se ha demostrado aumento del riesgo de cáncer de ovario en los casos de uso repetido de tratamientos de fertilidad si bien son trabajos con series cortas en el tiempo y que no tienen en cuenta el sesgo de que las pacientes estériles tienen más probabilidad de padecer cáncer de ovario [60].

El uso de THS tiene un efecto controvertido sobre el riesgo del cáncer de ovario, en el estudio de la British Menopause Society y en otros posteriores no se ha demostrado el aumento de la incidencia de cáncer de ovario en usuarias de THS [61], si bien ha salido algún estudio que sí demuestra un aumento de la incidencia de cáncer de ovario [62, 63], sobre todo de tipo endometriode [64].

La THS usada en pacientes menopaúsicas sintomáticas por cirugía por cáncer de ovario no ha alterado el período libre de enfermedad [65].

2.3.5. FACTORES REPRODUCTIVOS:

Existe controversia acerca de si la menarquia precoz influye en la aparición de cáncer de ovario [66], y si influye parece que lo hace en muy bajo grado [67].

La menopausia tardía, nuliparidad y la esterilidad sí que aumentan el riesgo de tener cáncer de ovario [26].

2.3.6. RESUMEN:

Se calcula que la nuliparidad se asocia con el 5% de los cánceres, el no uso de anticonceptivos orales (ACO) con el 12%, la historia familiar del 9,4%, la menopausia tardía del 16%, escasa ingesta de vegetales del 24% y el aumento del consumo de grasas el 7%. En total estos factores suman prácticamente el 50% de los casos y excepto el porcentaje de riesgo derivado de la historia familiar el resto serían los casos susceptibles de modificación por parte de estrategias preventivas. [34].

Excepto por la ausencia de la mutación BRCA, no se ha visto que se ningún factor anterior proteja ante lesiones benignas ni borderline de ovario.

2.4. FACTORES PROTECTORES:

2.4.1. FACTORES REPRODUCTIVOS:

La multiparidad (número de hijos superior o igual a 2) produce una reducción del riesgo de cáncer de ovario entre 40%-60% respecto a nulíparas, se ha estimado que cada parto provoca una reducción del riesgo de entre 16%-22%, independientemente de la edad de la primera gestación [26]. Esta capacidad reductora del riesgo se observa también en pacientes afectas de endometriosis o con mutaciones de los genes BRCA.

La lactancia también se asocia a una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario [68].

2.4.2. FACTORES HORMONALES:

Se ha demostrado una gran asociación protectora entre el uso de ACO y cáncer de ovario. Se estima una reducción del cáncer de ovario del 40%, 53%, y 60% con el uso de ACO durante cuatro, ocho y doce años respectivamente, y además ésta protección persiste tras el abandono del tratamiento [24].

En mujeres nulíparas que usan ACO durante cinco años o más pueden reducir el riesgo de cáncer de ovario hasta equipararse a mujeres multíparas que nunca han usado ACO. El uso de diez años de ACO en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario coloca el riesgo de estas mujeres a la altura del de la población general [69]. En pacientes de alto riesgo por la mutación del BRCA1 y BRCA2, el uso de ACO durante seis años o más supone una reducción del riesgo del 60% de padecer cáncer de ovario. El uso de ACO tiene un efecto protector más potente en tumores epiteliales serosos y endometrioides que en el mucinoso. [70].

Se han insinuado dos fármacos como protectores del cáncer de ovario, son el paracetamol [71], y la fenretinida (un retinoide sintético) [72].

2.4.3. FACTORES QUIRÚRGICOS

2.4.3.1. OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA:

Si bien en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario familiar, y con mutaciones de riesgo conocidas para padecer cáncer de ovario la ooforectomía profiláctica es una medida terapéutica a considerar, ésta no elimina el riesgo de padecer cáncer a nivel anexial. Esto es porque en estas pacientes todo el epitelio celómico es susceptible de padecer cáncer y hay que

tener en cuenta el cáncer peritoneal primario que ocurre con una frecuencia de entre 2%-10% [73], muchas veces sobre el muñón anexial.

Además, en estudios retrospectivos que han reanalizado las muestras de tejido ovárico, se han visto focos de displasia que habían pasado inadvertidas en los ovarios extraídos [74].

2.4.3.2. LIGADURA TUBÁRICA E HISTERECTOMÍA:

Ambas se han asociado a una reducción del riesgo del 67% de media y su efecto protector se extiende hasta 25 años después de la cirugía [75] sin saber muy bien el motivo, aunque se podría pensar en la reducción a la exposición a factores exógenos que pueden actuar por vía ascendente.

2.5. FACTORES PRONÓSTICO DEL CANCER DE OVARIO:

2.5.1. ESTADIO TUMORAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO:

Junto con la presencia de enfermedad residual es el principal factor pronóstico y es por este motivo por el que se entiende que el cáncer de ovario tenga tan mal pronóstico (causa más fallecimientos que todas las neoplasias ginecológicas juntas) ya que en el momento del diagnóstico se suele encontrar en estadios avanzados, más de dos tercios de los casos se diagnostican en estadios III y IV [76].

La correcta estadificación requiere el abordaje quirúrgico de la paciente. La cirugía citorreductora además de estadificar, elimina zonas grandes necróticas no sensibles a la quimioterapia, aumenta la quimiosensibilidad ya que el número de células al inicio de la terapia se relaciona con el desarrollo de resistencias, reduce el número de ciclos necesarios, disminuye el riesgo de mutación espontánea de las células

tumorales, y mejora el estado general de la paciente (drenaje de ascitis, etc [77]).

La supervivencia a cinco años desde el momento del diagnóstico de los estadios Ia, Ib y Ic es del 92%, 85% y 82% respectivamente; es del 67% en estadio IIa, del 56% en IIb y de 51% en IIc. En IIIa es de 39%, IIIb del 26% y 17% para IIIc. El estadio IV tiene una supervivencia del 12% a los cinco años del diagnóstico [78].

2.5.2. GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL:

La supervivencia a cinco años de los pacientes con tumores borderline es de entre 86-90%.

Para los tumores grado 1 la supervivencia es del 87% en estadios precoces, estadio Federation International of Gynecology and Obstetrics I y II, y del 38% en estadios avanzados (estadio FIGO III y IV). Para los tumores grado 2 es del 70% en estadios precoces y del 25% en estadios avanzados. En tumores de grado 3 es de 64% en estadios precoces y 19% en estadios avanzados [26].

2.5.3. TIPO HISTOLÓGICO:

Los tumores que peor pronóstico tiene atendiendo a este parámetro son los de células claras y los de células pequeñas, muy por encima del resto de tipos histológicos, entre los cuales no se observan diferencias [79]. Los tumores borderline, tumores de células germinales y de células estromales tienen una supervivencia del 90% [80].

2.5.4. BIOLOGÍA TUMORAL:

Cómo queda plasmado en el capítulo de "Carcinogénesis" la neoplasia de ovario es monoclonal (con algunas excepciones) por lo que la

hiperploidía de células tumorales es un factor pronóstico independiente, por ello tumores euploides son de mejor pronóstico que los diploides y los poliploides, tanto en estadios precoces como avanzados [81].

La sobreexpresión del HER-2/neu en tumores epiteliales parece ser un factor pronóstico desfavorable, si bien es controvertido [82].

Algo similar ocurre con la expresión del gen p53 [83].

Hay datos, todavía no concluyentes que relacionan la presencia de mutaciones del gen BRCA1 en los tumores con mejores cifras de supervivencia [84].

2.5.5. SALUD GENERAL DE LA PACIENTE:

Si analizamos la edad en el momento del diagnóstico con el pronóstico de la paciente vemos que las pacientes menores de 45 años tienen una supervivencia a cinco años del 67% y las mayores de 80 años del 12% [85].

Así, la edad es un factor pronóstico independiente, tanto si se corrige según estadio, presencia de enfermedad residual o estado general [86].

El estado general medido según la escala de Karnofsky también se ha visto que repercute sobre el pronóstico global de las pacientes con cáncer de ovario. Así, pacientes con puntuaciones <70 tienen peor pronóstico que las que lo tienen >70 [85].

2.5.6. PRESENCIA DE ENFERMEDAD RESIDUAL:

El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la presencia de enfermedad residual tras una cirugía citorreductora son los factores pronósticos más importantes [87]. Así, se ha informado de que la supervivencia media es de 37 meses para presencia de enfermedad residual

<1cm, y de 31 meses para <2cm [88]. Si la enfermedad residual es >2cm la supervivencia cae hasta valores de 21 meses; y no hay un gran cambio en el pronóstico de la enfermedad en este grupo atendiendo a los diferentes tamaños de enfermedad residual cuando es superior a 2cm.

El concepto de enfermedad residual ha ido cambiando con el tiempo pero el criterio actual del Gynecological Oncology Group (GOG) es la presencia de lesiones ≤ 1 cm [89, 90]. Llegar a estos niveles depende básicamente de la habilidad quirúrgica del médico y del volumen de enfermedad inicial. Se ha calculado que la citorreducción óptima se consigue alrededor del 35% de los pacientes con cáncer avanzado (con un rango entre 25%-98%) [91], por lo que los pacientes que se beneficiarán de una mejoría del pronóstico con la cirugía no son muchos y en cambio sufren las complicaciones de técnicas quirúrgicas agresivas y el retraso de otras medidas terapéuticas que sí podrían ser beneficiosas en esos casos [92].

Por este motivo es muy importante la buena clasificación prequirúrgica de las masas anexiales para así poder valorar una derivación a hospitales de referencia donde haya grupos de ginecólogos oncólogos que puedan ofrecer una cirugía adecuada con las mejores garantías de citoreductibilidad [93].

En este sentido sería muy útil disponer de herramientas predictoras de citorreducción en el momento prequirúrgico. Se ha estudiado el uso del CA 125, el uso de técnicas de imagen [90], el uso de scores [94] y más recientemente estudios genéticos con microarrays [77].

2.5.7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO:

La mejor forma actualmente de conocer la respuesta al tratamiento es la medición seriada del CA 125, incluso valores prequirúrgicos nos puede ayudar a predecir la citoreductibilidad [92, 95].

El valor de esta medición se da a partir de los primeros tres ciclos de tratamiento, de modo que reducciones significativas, normalización del mismo o bien rápido descenso de sus valores son buenos factores pronósticos. Incluso se ha visto que una normalización de sus valores tras el primer ciclo de tratamiento alcanza supervivencias a cinco años del 80%.

Esta situación se hacía evidente cuando se practicaba cirugía “second-look” sistemáticamente, donde en el 50% de los casos de respuesta clínicamente completa (que a su vez son el 50% del total de casos) se observaba respuesta anatomopatológica completa [96].

2.6. CARCINOGENÉISIS:

De la totalidad de los cánceres de ovario el 90% aproximadamente son de tipo epitelial y derivan de células relativamente pluripotenciales del epitelio celómico; estas células derivan del mesodermo primitivo y pueden sufrir fenómenos de metaplasia. La transformación neoplásica es fruto de una serie de eventos genéticos, ambientales, hormonales, etc.

Entre el 10-20% de las neoplasias de ovario son de bajo potencial de malignidad (“borderline” o BDL), éstas se caracterizan por una gran proliferación celular en ausencia de invasión estromal [97].

De entre las neoplasias invasivas epiteliales, entre 75%-80% son serosas (originándose en el epitelio de superficie o en quistes de inclusión sobre el

estroma [98]imitando a epitelio tubárico), 10% mucinosas (imitando a células endocervicales y/o intestinales) y 10% endometrioides (imitando al tejido endometrial y desarrollándose normalmente en quistes endometriósicos), siendo minoritarias las neoplasias de células claras (también desarrollándose en quistes endometriósicos), tumor de Brenner, de células pequeñas y las indiferenciadas.

Además de las neoplasias invasivas epiteliales, hay neoplasias derivadas de otro tipo de células presentes en el ovario, como pueden ser las derivadas de los cordones sexuales (6% de todas las neoplasias), de las células germinales (3% de todas) o bien tumores indeterminados (1% de todos los tumores) y metástasis en ovario de cánceres de otras localizaciones.

2.6.1. MODELOS DE CARCINOGENESIS:

La etiología del cáncer de ovario es multifactorial, y como hemos visto previamente se asocian factores genéticos, ambientales, hormonales, etc.

2.6.1.1. LA TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE [99]: desarrollada en 1971 dice que la neoplasia epitelial de ovario se relaciona claramente con la continua disrupción del epitelio superficial que ocurre en cada ovulación en la cual se rompe y se repara restituyéndose el epitelio en cada ciclo. Esta teoría se basa en la mayor probabilidad de cáncer de ovario en las pacientes nulíparas, con menopausia tardía y en la reducción del riesgo en multíparas, uso de ACO y madres que han dado lactancia materna [100, 101]. Pero al mismo tiempo este modelo no está de acuerdo con las pacientes infértiles anovuladoras que no tienen hijos y también tienen mayor riesgo de cáncer de ovario.

2.6.1.2. TEORÍA DEL EXCESO DE GONADOTROPINAS: nace para explicar la limitación de la teoría anterior y establece que las gonadotropinas contribuyen a aumentar el riesgo de cáncer de ovario [101]. A modo de réplica han salido trabajos que han estudiado este modelo y han llegado a la conclusión que lo que aumenta el riesgo del cáncer de ovario en estas pacientes es el hiperandrogenismo (sobre todo a expensas de la DHEA) y no el aumento de gonadotropinas [102].

2.6.1.3. TEORÍA DE PARMLEY Y WOODRUJJ [103]: propone que el epitelio del cáncer de ovario es muy susceptible a cambios externos por vía ascendente y así contaminantes como el polvo de talco, inflamación crónica y otros factores son favorecedores del cáncer de ovario. Esto explica la situación de que la ligadura tubárica y la histerectomía reduzcan el riesgo.

2.6.1.4. TEORÍA DEL ORIGEN MÜLLERIANO: de manera contraria a las creencias generalizadas, hay autores que postulan que el origen del cáncer de ovario no se desarrolla desde el epitelio de superficie sino de restos del sistema mülleriano [104], pero no ha habido estudios posteriores de calidad que corroboren esta hipótesis.

2.6.2. APARICIÓN SOBRE LESIONES PREEXISTENTES (no necesariamente quistes detectables en la ecografía):

2.6.2.1. BASES DE ESTA TEORÍA:

a) Se han visto varios cambios en ovarios analizados en ooforectomía que se suponen como premalignos, éstos son pseudoestratificación epitelial, papilomatosis, invaginaciones epiteliales en las capas profundas de la cortical, y anomalías estructurales en las fibras del estroma.

b) Hay estudios que han analizado las áreas adyacentes a los cánceres invasivos y han encontrado áreas de cambios benignos y de cambios borderline, sobre todo en el tipo mucinoso (80% casos) más que en seroso (40%), y más en tumores de estadios precoces que en tardíos y más en subtipos diferenciados que en poco diferenciados [43].

c) En estudios de proteómica se ha visto que en los tumores mucinosos, la mutación del gen K-ras está presente en tumores benignos, borderline e invasivos, mientras que en tumores serosos predomina en borderline (30-50% casos) y malignos de bajo grado (30-50%) pero casi nada en benignos (0-12%), indicando que se trata de un evento precoz en la carcinogénesis del tejido ovárico y/o forma parte de los mecanismos para la diferenciación al tipo mucinoso [43] y/o epitelial [105]. Con esta evidencia podemos decir que en mucinosos se ve una progresión clara desde tumores de menor grado, mientras que el subtipo seroso de alto grado parece ser una aparición de novo.

2.6.2.2. EVIDENCIA RETROSPECTIVA: En estudios retrospectivos de cáncer de ovario en poblaciones sometidas a screening clínico-ecográfico, donde se ha intentado analizar las anatomías patológicas y las ecografías de manera retrospectiva, se ha visto que el 56% de los casos se desarrollan sobre lesiones preexistentes, y el 46% restante sobre tejido ovárico aparentemente normal [43, 106].

En el caso de tumores epiteliales, en el 82% de los casos, se ha visto que no hay lesión preexistente que justifique la sospecha de malignidad, por lo que la detección precoz del tumor epitelial es prácticamente imposible. En el caso de

tumores epiteliales borderline, el 75% ocurren sobre quistes ya conocidos [106].

En caso de tumores mucinosos, en el 33% de los casos se demostró lesión premaligna.

Se ha visto una clara asociación entre quistes endometriósicos y tumores endometrioides y de células claras. La transformación maligna de quistes endometriósicos se da entre 0,7%-1%, y se piensa porque el epitelio endometrial heterotópico es más proliferativo que el ortotópico [107]. En este tipo de tumoraciones benignas sí se puede establecer alguna estrategia preventiva dirigida a disminuir la mortalidad por cáncer de ovario endometriode o de células claras. Estos hallazgos están de acuerdo con la teoría clásica del desarrollo progresivo del cáncer de ovario sobre lesiones premalignas.

2.6.2.3. EVIDENCIA PROSPECTIVA: En estudios más recientes y de mejor calidad, la cadena de progresión hacia la malignidad (iniciada en los quistes de inclusión ováricos, y seguida por los tumores benignos y tumores borderline) se pone en duda [108, 109]. La base de esta controversia está en tres situaciones:

a) Si la progresión fuera cierta tendría que haber gran cantidad de tumores benignos, menos de borderline y menos de invasivos, y esto no es así (excepto en los mucinosos) ya que se casi tantos tumores serosos invasivos como serosos benignos y casi el doble que de borderline.

b) Si la progresión se mantuviera, los tres tipos tumores deberían compartir factores de riesgo predisponentes y como ya hemos dicho en el capítulo de “Factores de riesgo” esto no es así entre los tumores

mucinosos invasivos (tabaco), serosos invasivos y endometrioides (antecedentes familiares, terapias hormonales).

c) En estudios recientes se postula que los tumores de bajo grado de malignidad (bien diferenciados) son una entidad diferente a los de alto grado (tumores indiferenciados) ya que en el 60% de los casos de bajo grado han encontrado focos de tumor borderline, mientras que sólo se ha encontrado en el 2% de los de alto grado. Por esto se cree que el tumor de bajo grado de malignidad es una entidad de crecimiento lento a partir de lesiones benignas y borderline; y el de alto grado una entidad que deriva directamente del epitelio de superficie ovárica y se disemina rápidamente a nivel local [110].

2.6.3. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA PARA ESTUDIAR LA PROGRESIÓN HACIA LA MALIGNIDAD:

Si bien no existe evidencia científica clara de que los fenómenos de lesiones benignas, lesiones borderline y cáncer de ovario sean entidades separadas, sí que parece claro que hay lesiones que no siempre se deben considerar premalignas pero sí como un “marcador” ecográfico [43].

2.6.3.1. QUISTE SIMPLE: En ecografía se define quiste simple a aquella lesión ovárica no tabicada, de pared fina, sin áreas sólidas ni papilas, de contenido homogéneo o mixto [111-113], y sin vascularización central [114, 115].

En las mujeres premenopáusicas estos quistes abundan en casos de pacientes con ciclos anovulatorios y en caso de tratamientos de fertilidad [111], siendo los quistes simples funcionales los más frecuentes [116].

A pesar de que en la práctica clínica diaria se cree que el quiste simple en una mujer posmenopáusica puede ser una lesión premaligna (esto deriva de datos

antiguos donde se decía que hasta el 7,7% malignizaban [117]), no hay evidencia científica actual de que esto sea así por varios motivos:

1. Se ha visto que los quistes simples están presentes en el 3% de las mujeres menopáusicas asintomáticas y entre el 15%-17%, [118] del total de mujeres posmenopáusicas, y que la incidencia es decreciente con la edad.

2. La incidencia de cáncer de ovario en mujeres mayores de 50 años es del 0,035%-0,060% y el riesgo de malignidad en mujeres con un quiste simple es menor al 0,1% [119].

3. En un estudio de screening del cáncer de ovario con seguimiento clínico-ecográfico de más de quince años de duración, la mortalidad por cáncer de ovario no se redujo a pesar de haber operado a las pacientes con quistes ecográficamente simples, lo que sugiere que el cáncer de ovario aparece en ovarios ecográficamente normales [39].

Entre el 50%-70% de los quistes simples en mujeres fértiles y postmenopáusicas desaparecen espontáneamente en un período medio de 30 a 60 días [100, 111, 120, 121], con lo que se demuestra la inutilidad de intentar que desaparezcan con terapia ACO [100, 120, 122]. Debido a todo esto no se considera el quiste simple como lesión premaligna y se aconseja conducta expectante con controles clínico-ecográficos periódicos. En los estudios llevados a cabo en mujeres posmenopáusicas además de verse la desaparición de los quistes conocidos también se ha objetivado aparición de quistes nuevos ipsilaterales o heterolaterales, si bien la incidencia de estos quistes “nuevos” es menor que en las mujeres premenopáusicas, [123].

Existen estudios que relacionan la capacidad de desaparición, con el tiempo de evolución del estado menopáusico, de modo que las pacientes

que han iniciado la menopausia hace menos tiempo son las que tienen mayor probabilidad de que desaparezca [115].

El tratamiento de estas lesiones hay que considerarlo en dos situaciones, primero en pacientes con ciclos anovulatorios y ataxia menstrual en la que dando ACO regulemos el ciclo menstrual y solamente se podrán tratar con sospecha de malignidad en caso de que haya aumento de tamaño, aparición de papilas, áreas sólidas, cambios morfológicos en el quiste (reportado entre 4%-11% casos en algunos estudios [124, 125] y reportado como nulo en otro [126]).

2.6.3.2. QUISTE COMPLEJO: se entiende por quiste de aspecto complejo en ecografía aquel quiste con tabiques vascularizados y/o papilas y/o áreas sólidas y/ o vascularización central en caso de que las tenga [112, 113].

Si bien hay evidencia de la necesidad de tratamiento quirúrgico de estas lesiones ante la alta sospecha de malignidad (aproximadamente un 6% de los casos) también hay algún autor que dice que no hay motivos para pensar que esto es así debido a que muchas veces la etiopatogenia del quiste de ovario complejo difiere de la del cáncer de ovario [100, 119, 127].

2.6.4. MODELO GENÉTICO:

Todas las teorías previas son válidas, y en una pequeña parte hay que tener en cuenta todas ellas al mismo tiempo para poder entender la carcinogénesis del cáncer de ovario.

Según se desarrolla la evidencia epidemiológica, vemos que los tumores epiteliales benignos y malignos tienen etiologías parecidas. También vemos que hay lesiones benignas que conviene vigilar en determinadas circunstancias, pero atendiendo a la evidencia histopatológica, vemos que la

progresión desde lesiones benignas se da en el tipo mucinoso y en el seroso de bajo grado, y no en el cáncer de ovario más frecuente que es el epitelial seroso de alto grado.

Todos estos datos quedarán claros cuando se pueda desarrollar un estudio genético completo del cáncer de ovario y sus lesiones “precursoras”.

Las bases de la genética en el cáncer de ovario son difíciles de estudiar por la problemática técnica de disponer de tejidos de cáncer de ovario “in vitro” y porque los animales más utilizados en investigación no suelen desarrollar cáncer epitelial de ovario (en cambio sí que desarrollan cánceres no epiteliales) [128].

Hasta ahora se trabajaba con células epiteliales tumorales sacadas de pacientes con tumores en estadios avanzados (los diagnósticos más frecuentes) pero recientemente están disponibles cultivos celulares de células sanas de epitelio ovárico [129], pero son extremadamente frágiles. También recientemente se ha desarrollado un modelo animal en ratones transgénicos para estudiar el cáncer epitelial de ovario [130].

El cáncer de ovario es una enfermedad monoclonal que se origina en el ovario [131], si bien hay algún autor que propone que el tipo seroso papilar derivado del peritoneo en pacientes BRCA1 mutado es policlonal [132] siendo esta mutación la que desencadena una cascada de acontecimientos que derivan en otras mutaciones.

Hasta el momento se han descubierto más de 60 oncogenes y moléculas relacionadas con el cáncer de ovario (por ejemplo K-ras se sobre expresa en el 30% de los tumores, sobre todo mucinosos, HER-2/neu en el 34% [82], la expresión de la telomerasa se ve en borderline y malignos pero no

en benignos [133]), esto hace que sea muy difícil descubrir en qué momento se produce la transformación displásica de las células normales [134].

2.7. ANGIOGÉNESIS:

El desarrollo de neovascularización (arterial, venosa y linfática) es imprescindible y necesario para el crecimiento de tumores sólidos superior a 1mm^3 dada la necesidad de nutrientes y de depuración del tejido tumoral [135, 136]. En ausencia del soporte vascular los tumores se vuelven isquémicos y necróticos [137]. El primero en demostrar estas afirmaciones fue Folkman y supuso una revolución en el manejo diagnóstico y terapéutico de los tumores malignos. Pero es en la época de los noventa cuando el estudio de la angiogénesis tumoral tiene un mayor desarrollo; mientras que antes de 1990 se publicaban 14 artículos de media cada año de este tema, entre 1996 y 2001 hay más de 100 cada año [13].

La angiogénesis es también imprescindible para la diseminación tumoral por lo que en presencia de mucha actividad angiogénica el tumor tendrá peor pronóstico [138]. En caso de diseminación peritoneal, las células tumorales se adhieren y crecen alrededor de vasos preexistentes, tras esto liberan factores proangiogénicos y se induce la vascularización bien con células endoteliales existentes o bien con células pluripotenciales procedentes de la médula ósea [139, 140].

En estudios recientes de cáncer de ovario los resultados son controvertidos, y se ha visto que tumores muy vascularizados tienen peor pronóstico [141, 142], mejor [143], o es un factor no concluyente [144].

Con todas las técnicas de cuantificación de neoangiogénesis podemos conocer la capacidad proliferativa de los diferentes tipos histológicos de tumores ováricos y podemos conocer nuevas dianas terapéuticas útiles para mejorar el pronóstico. Al mismo tiempo la presencia de mayor capacidad neoangiogénica hace que los tumores a priori respondan mejor a la quimioterapia, radioterapia, que tengan menos grado de hipoxia y las células no se hagan tan quimioresistentes.

En estudios sobre cáncer de endometrio se observó una tendencia hacia la mejor respuesta a la radioterapia en tumores con MVD más alto (los resultados no eran estadísticamente significativos) [145].

En el cáncer de ovario los resultados son controvertidos, se ha visto que una alta MVD implica mejor respuesta a QT [146] y también la situación inversa [142].

A pesar de todo el momento idóneo para estudiar la vascularización tumoral es el prequirúrgico con el fin de poder inferir un pronóstico adecuado y poder hacer un plan de tratamiento a medida.

Las técnicas ecográficas son las más adecuadas para esto, y existen multitud de técnicas diferentes para estudiar vascularización. La técnica más novedosa es la 3DPD-VOCAL, y hasta la fecha no hay ningún estudio que correlacione los hallazgos ecográficos con los hallazgos histológicos y con los pronósticos.

2.7.1. PROCESO ANGIOGÉNICO:

El proceso de angiogénesis empieza con la rotura de la membrana basal de un vaso (enzimas proteolíticas), sigue la proliferación y migración de células endoteliales bajo la mediación del vascular endotelial growth factor (VEGF) y posteriormente se forma la estructura tubular del vaso

gracias a los pericitos (en condiciones patológicas no hay pericitos) creándose también estructuras de colágeno que estabilizan los vasos dirigidas por la Angiopietina-1.

Este proceso está muy bien regulado y necesita una interacción muy precisa entre factores proangiogénicos, antiangiogénicos, células endoteliales y células estromales.

En situaciones fisiológicas los vasos no necesitan factores hormonales que garanticen su integridad.

En situaciones patológicas la presencia de Angiopietina-2, VEGF y otros factores son necesarios para la persistencia de las células endoteliales (no tienen pericitos) y al mismo tiempo su disregulación es la que provoca el nuevo inicio del ciclo angiogénico [147]. De entre ellos destaca el VEGF, que es un potente factor estimulador y responsable del aumento de permeabilidad vascular.

Después de entender el proceso anatomopatológico se entiende la realidad ecográfica de los tumores malignos (lagos vasculares, shunts arterio-venosos, irregularidad de calibre vascular, tortuosidad de los vasos, zonas de necrosis, etc.), además una cosa particular de la patología maligna es que los patrones vasculares son inestables, es decir, pueden cambiar en poco tiempo (horas o incluso minutos) [148].

2.7.2. ANGIOGÉNESIS FISIOLÓGICA:

La angiogénesis está presente en condiciones fisiológicas en los adultos, sobre todo relacionados con los genitales internos femeninos y con el proceso de cicatrización. Si bien la población endotelial es muy estable y tiene

un índice mitótico muy bajo, se puede estimular también en los angiomas y otras malformaciones vasculares.

El embarazo, el puerperio, el desarrollo folicular y el ciclo endometrial representan las situaciones paradigmáticas de la neoangiogénesis bien controlada [149].

Existen patologías (además de la patología tumoral) directamente relacionadas con la alteración de los procesos de angiogénesis, entre ellas están las úlceras varicosas crónicas, hemangiomas, retinopatías y artritis reumatoide, retraso consolidación fracturas, hemorragia uterina disfuncional (HUD), hiperplasia endometrio, endometriosis, fallos implantación embrionaria, retraso crecimiento intrauterino (RCIU), miomatosis uterina, síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), síndrome de ovario poliquístico (SOP) [150, 151].

2.7.3. CUANTIFICACIÓN ANGIOGÉNESIS:

La primera vez que se demostró la correlación entre densidad microvascular y correlación con progresión tumoral fue en 1991, pero la correlación fue con enfermedad primaria versus metastásica en el cáncer de mama. El primer estudio en correlacionar la neovascularización en cáncer de ovario avanzado y el pronóstico de la enfermedad se publicó en el 1995 [152].

A partir de entonces se han desarrollado muchos métodos para valorar la vascularización tumoral que combinan técnicas bioquímicas, inmunohistoquímicas y técnicas de imagen histológica cualitativas y cuantitativas [153].

2.7.3.1. TECNICAS DE LABORATORIO:

a) Los marcadores bioquímicos (VEGF y otros) se han estudiado en plasma, en orina o en otros líquidos corporales (pleural, peritoneo) [154].

El estudio de VEGF en líquido peritoneal y pleural tiene una sensibilidad (S) del 66% y especificidad (E) del 80% para el diagnóstico de malignidad en general para tumores epiteliales [155].

b) Marcadores inmunohistoquímicos utilizados son muy diversos.

Entre los endoteliales tenemos al antifactor VIII [156], anti-CD34 (que se ha demostrado el más exacto) [141, 157], anti-CD31 [158, 159], y el HIF (Hipoxia inducible factor).

Entre los tumorales el anti-actina α [153, 160].

Entre los linfáticos al VEGF-3 (Ftl-4), desmoplakina, LYVE-1.

Además de éstos, están el VEGF y las semaforinas (SEMA) que no miden vascularización directamente sino que son factores vasculares, pero no estructurales, que se pueden determinar en plasma y hacernos una idea indirecta de la actividad de la proliferación de células vasculares.

c) Cálculo de expresión tisular de VEGF y sus receptores: la expresión de VEGF (5 subtipos [161]) y de sus receptores (tirosin quinasas y neuropilinas) se correlaciona bastante bien con la densidad microvascular y con el empeoramiento del pronóstico, pero su correlación es controvertida [162, 163], tanto en tumor de ovario como en tumores de mama, vejiga, vulva, endometrio y cérvix [164].

En estudios sobre tumores mucinosos de ovario no se ha visto una sobreexpresión del VEGF ni de sus receptores [163], en cambio si se ha visto en serosos, borderline y endometrioides [163].

La expresión del VEGF también se ha asociado al pronóstico a través de su correlación con los niveles de CA 125 preoperatorio y su relación con la extensión intraabdominal [165].

Otra forma de conocer la capacidad angiogénica del VEGF es midiendo la expresión de las semaforinas (SEMA). Son unas moléculas que compiten con el VEGF por los receptores comunes (NP) y así enlentecen la migración de las células endoteliales. La expresión de SEMA es menor en tumores malignos en su localización primaria que en BDL, benignos o metástasis.

2.7.3.2. TÉCNICAS DE IMAGEN EN HISTOLOGÍA PARA CALCULAR LA MEAN VASCULAR DENSITY (MVD):

A pesar de que hay estudios que encuentran valores de MVD iguales entre tumores benignos y malignos (por esto afirman que la vascularización tumoral se relaciona con su crecimiento local y no con su diseminación) [166], esta técnica se ha demostrado útil en la predicción del pronóstico del cáncer de ovario, y de otros tumores sólidos [166, 167]. Las diferentes conclusiones pueden explicarse por las diferentes técnicas usadas para medir la vascularización, el diferente tipo histológico tumoral, el desarrollo de nuevos marcadores inmunohistoquímicos, etc.

En análisis multivariantes sólo la presencia de metástasis ganglionares y los parámetros MVD se han relacionado con la presencia de metástasis óseas en cáncer de mama.

La correlación entre la presencia de VEGF y la MVD es controvertida [168-170]. En cambio sí que se ha demostrado que los tumores con mayor MVD tienen una mayor expresión de p53 [159].

Según los diferentes tipos histológicos se ha visto que los tumores mucinosos son los que tienen una MVD más alta, y los de células claras una MVD más baja, el resto, incluidos los tumores benignos se encuentran con un valor de MVD medio [142]. Esto nos hace pensar que además de la vascularización son necesarios muchos más factores a la hora de alterar el pronóstico de una enfermedad.

Los marcadores más utilizados en esta técnica son el antifactor VIII, el anti-CD31, el anti-CD34 y el anti-CD105.

a) Contaje manual (MVD simple): Tiene la ventaja respecto a las técnicas automáticas de poder interpretar la discontinuidad de los vasos y no contar varias veces el mismo [157, 171]. Pero tiene el inconveniente de la subjetividad a la hora de elegir la zona de estudio, por eso se ha puesto de consenso estudiar la zona más vascularizada posible (“hot spot”) [172]. Para subsanar este problema se desarrollaron las técnicas de CIAS y de Chalkley [166].

La imagen se cataloga como poco vascularizada (x), muy vascularizada (xxx) o intermedio (xx). También se puede usar un método que multiplica el número de vasos por la intensidad de color media de cada uno (según su alta, baja o media intensidad) [170].

La técnica está limitada por varios factores, es más lenta que el CIAS y el College of American Pathologists no le da valor a la técnica de cálculo de MVD simple [173].

b) Computer-aided image analysis system (MVD-CIAS). Muchos autores han demostrado que es más útil, rápida y objetiva que el MVD simple [157]. Se calcula que en el mismo tiempo de estudio se puede valorar 10 veces más área que con el MVD simple.

Aunque el tejido se procesa de manera similar, con esta técnica se usan filtros de imagen quedando píxeles blancos (zona teñida-endotelio) sobre píxeles negros (zona de fondo) y la relación entre ellas nos da el área endotelial/mm³ (este parámetro a diferencia del cálculo del área luminal es independiente de la ligadura vascular durante la cirugía, y de la compresión vascular por las técnicas de fijación).

Los inconvenientes de esta técnica son el precio y la falsa interpretación de la imagen cuando hay vasos discontinuos o rotos ya que los interpreta como vasos diferentes.

c) La técnica de Chalkley (MVD-Chalkley) postulado por Fox en 1994 consiste en aplicar una rejilla al campo microscópico y contar la relación entre la rejilla y los puntos teñidos. Esta técnica estima un área relativa y no es un conteo puro de vasos como la MVD simple (entre ambas hay un coeficiente de correlación de Pearson de 0,7) [152].

El resultado de la técnica nos da un número de puntos teñidos que para clasificarlo en muy vascularizados o poco vascularizados se comparan con el valor medio obtenido en tres muestras diferentes.

Esta técnica marcada con CD34 es la propuesta como método gold estándar pero a pesar de eso, ninguna técnica ha permitido elaborar un score que separe a los pacientes en grupos con diferente pronóstico (en cáncer de

próstata se ha desarrollado una técnica de valoración semicuantitativa con marcaje de p53, TSP y CD31 [174].

El primer estudio que usa el método de Chalkley para estudiar el cáncer de ovario se publica en 2007 y encuentra un coeficiente de variación intraobservador del 12% e interobservador del 22%. Aparentemente no mejora el tiempo de exploración respecto al MVD-simple (10min por sección). No encuentra relación con el estadio FIGO del tumor y no hay asociación entre la MVD y la respuesta a la quimioterapia (QT).

Las técnicas descritas con anterioridad tienen el inconveniente común de intentar explicar un fenómeno tridimensional con técnicas bidimensionales por eso y a pesar de que las técnicas manuales pueden llegar a mejorar este problema con la modificación del foco del microscopio, las mejores técnicas para subsanar este error son las nuevas técnicas de imagen automatizadas.

d) El método de Beliën usa algoritmos que combinan análisis de múltiples imágenes multiplanares y un microscopio automatizado para poder así crear un mapa vascular que representa más fiablemente el árbol vascular del tumor.

Esta técnica es muy lenta (1,4h-3,5h por cm^2) y muy cara por lo que su uso no se ha generalizado en la práctica diaria.

e) Cálculo de la "calidad" de los vasos: es posible combinar diferentes marcadores con el fin de tener más información en cada uno de los estudios, así si marcamos por un lado las células endoteliales (CD-34, antifacto VIII) y por otro las pericitos (anti-actina α) podemos saber el índice de cobertura pericitaria de los vasos tumorales con cualquiera de las técnicas previas [175].

f) Cálculo específico de la linfangiogénesis: conocer el grado de vascularización linfática nos puede ayudar a predecir la capacidad de diseminación del tumor. Con cualquiera de las técnicas anteriores se aplica un marcaje para células endoteliales global (CD-31) y otro para células endoteliales hematógenas (PAL-E), la relación de los mismos nos marca el área linfática [176].

3. MANEJO DE LA NEOPLASIA DE OVARIO:

El manejo de una masa anexial sospechosa pasa prácticamente siempre por un abordaje quirúrgico (bien inicialmente o bien tras quimioterapia neoadyuvante) con el fin de conseguir un diagnóstico definitivo y así poder descartar o asegurar la presencia de cáncer de ovario [177].

Se puede evitar el abordaje quirúrgico en casos de pacientes en los que se plantee un tratamiento paliativo bien por un tumor primario o metastásico, con drenaje de ascitis, radioterapia en metástasis óseas, alcoholización de metástasis hepáticas, etc. En estos casos se puede realizar una punción ecoguiada o bien guiada por tomografía computarizada (TC) para tener una confirmación histológica del tumor.

La sospecha de la malignidad de una masa anexial hay que valorarla en el contexto clínico de cada paciente, sobre todo si tiene un nivel de CA 125 elevado, ascitis, antecedentes familiares y/o personales de cáncer de ovario y mama, presencia de metástasis a distancia, etc. [178].

Las guías clínicas que nos orientan a la derivación de este tipo de pacientes a un centro de referencia tienen una alta especificidad, pero su uso necesita un juicio clínico muy cuidadoso [179]. Con su uso se consigue descartar con bastante exactitud las pacientes sin cáncer, alto valor predictivo negativo (VPN), sin embargo su uso tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo (de 38% y 60% en pre y posmenopáusicas respectivamente) con lo que todavía son necesarias algunas modificaciones para reducir la derivación de pacientes con tumores benignos. Se ha intentado modificar los niveles de referencia del CA 125 sobre todo en pacientes premenopáusicas con buenos

resultados aumentando la sensibilidad y especificidad de las guías de referencia [179], y también se han intentado reducir los falsos positivos (FP) del estudio ecográfico con el uso de nuevas técnicas de imagen (Doppler, etc.).

3.1. ESPECIALIZACIÓN QUIRÚRGICA:

Una vez demostrada la sospecha de cáncer de ovario y que la cirugía es necesaria como tratamiento y como parte del proceso de estadificación, es necesario plantearse la capacidad de cada ginecólogo para desarrollar la cirugía citorreductora.

Este tipo de pacientes deberían derivarse a centros de oncología ginecológica donde cirujanos ginecólogos expertos lleven a cabo esta cirugía [80, 180, 181]. Este tipo de hospitales además de la técnica quirúrgica tiene más medios, más personal enfermería cualificado, otros especialistas (radiólogos, oncólogos, radioterapeutas, patólogos, etc.) y todo ello contribuye a mejorar la supervivencia [182]

En estudios que comparan la capacidad para estadificar los tumores de un ginecólogo oncólogo con médicos de familia, y ginecólogos generalistas se ha visto que el médico de familia es capaz de estadificar clínicamente sólo el 28% de las pacientes con cáncer de ovario y que la supervivencia media para las pacientes estadificadas por un ginecólogo oncólogo es de 50 meses (mientras que para un ginecólogo generalista es de 38 meses).

Se ha visto también que un ginecólogo oncólogo tiene mejores resultados en términos de supervivencia que un cirujano general independientemente de la experiencia de este último [183].

La probabilidad de reintervención si la cirugía inicial la ha realizado un ginecólogo oncólogo es menor comparada con un ginecólogo general o un cirujano general y sobre todo si la ha realizado en un hospital de referencia [181].

La cirugía llevada a cabo en hospitales grandes, docentes con gran presencia de subespecialidades tiene mejores resultados que la cirugía realizada en hospitales que no son de referencia [184], existe un nivel de mortalidad equivalente en el caso de intervenciones con citorreducción subóptima realizadas en hospitales de referencia e intervenciones realizadas en hospitales no de referencia aunque se llegue a citorreducción óptima [80].

El concepto de ginecólogo oncólogo de referencia es difícil de establecer, hay estudios que comparan los resultados entre ginecólogos que intervienen a más de 10 pacientes con cáncer de ovario al año con otros que intervienen a menos y los resultados son mejores en los primeros [185]. Según la prevalencia del cáncer de ovario en el mundo occidental, se ha estimado que lo normal en centros secundarios norteamericanos es tener entre 1-9 cánceres de ovario anuales, mientras que en centros de referencia tienen entre 20-41 casos [87].

A pesar de lo expuesto anteriormente la realidad dista bastante de la situación ideal, se calcula que un ginecólogo oncólogo valora solamente el 40% de las pacientes con cáncer de ovario. Si lo estudiamos por grupos de edad, sólo ve alrededor de un 25% de las pacientes mayores de 70 años, y a un 40% de las pacientes menores de 40 años [186]. Estas cifras son menores en el ámbito rural [187]. Los motivos para no conseguir esta derivación son múltiples, entre ellos está un mal diagnóstico prequirúrgico, falta de conocimiento del

paciente o del médico de cabecera, impacto que crea al paciente ir a un centro oncológico, exceso de confianza del cirujano general, o ginecólogo generalista en sus habilidades, pérdida de ganancia económica, etc.

Con el uso estricto de guías clínicas de derivación conseguiríamos que se derivaran el 70% de los casos de cáncer en pacientes premenopáusicas y el 94% en posmenopáusicas.

Teniendo en cuenta que la calidad de vida de una paciente es mejor si la cirugía ha sido óptima (menos ciclos quimioterapia, menos probabilidad de reintervención, etc.), es necesaria la derivación de las pacientes con masas anexiales sospechosas de malignidad a centros oncológicos de referencia.

Las pacientes con historia familiar de cáncer de mama y/o ovario afectadas por una masa anexial sospechosa deberían valorarse siempre por un ginecólogo oncólogo [188].

3.2. VIA QUIRÚRGICA DE ELECCIÓN:

La elección de la vía de abordaje quirúrgico es una decisión que incluso en manos de ginecólogos oncólogos puede variar bastante.

El tratamiento estándar consiste en anexectomía bilateral (extrayendo la masa sospechosa intacta) e histerectomía extrafascial tipo I-II de Piver [189].

A estos procedimientos se les puede añadir lavados peritoneales iniciales, omentectomía, resección intestinal, resección ureteral, vesical, apendicectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica según los hallazgos en la exploración intraquirúrgica o el estudio histológico intraoperatorio. La adición de estos procedimientos en manos expertas no aumenta la morbilidad ni la mortalidad quirúrgica inmediata [190].

Se puede contemplar anexectomía unilateral preservando útero y anejo contralateral en casos seleccionados de pacientes jóvenes que deseen preservar fertilidad.

Clásicamente la cirugía abierta ha sido el procedimiento de elección en el manejo de este tipo de pacientes, pero hoy en día la laparoscopia está en auge y gran parte de los procedimientos descritos anteriormente se pueden desarrollar por vía laparoscópica. Uno de los argumentos en contra de la laparoscopia es el intento de un abordaje laparoscópico en una masa sospechosa por un ginecólogo no especializado confirmándose posteriormente la malignidad y la imposibilidad (por la técnica y la destreza del cirujano) de realizar una citorreducción óptima a no ser que se convierta en un abordaje laparotómico, normalmente diferido. Todavía no existen muchos estudios que comparen la supervivencia del grupo intervenido por cirugía abierta y el grupo de la laparoscopia por lo que el gold estándar sigue siendo el abordaje laparotómico ya que aunque no se encuentre mejoría en la supervivencia, la estadificación es mejor.

El riesgo de encontrarse una patología maligna en el curso de una intervención laparoscópica de una masa a priori benigna es muy variable (entre el 1% y 14% de los casos) y la incidencia de conversiones a laparotomía media es aproximadamente un 10% casos (sobre todo en pacientes más jóvenes y lesiones más voluminosas) [188].

El uso de dióxido de carbono en una primera laparoscopia actúa como tóxico del crecimiento celular [191], el uso de electrocoagulación y la distensión abdominal provocan una diseminación yatrógena de la tumoración [192], el retraso superior a 8 días entre la intervención inicial y una intervención

definitiva provoca un empeoramiento del pronóstico, además en un 28% de los casos que se evalúan posteriormente por un ginecólogo oncólogo se aumenta el estadio FIGO respecto al que le había dado el ginecólogo no especializado.[188].

Las ventajas de la laparoscopia en manos expertas son su rapidez, seguridad, menor coste, menor estancia hospitalaria, menor tiempo de recuperación, mejores resultados reproductivos posteriores, mayor capacidad de magnificación de imagen (superior a 1mm) y mejor visualización del hemiabdomen superior excepto a nivel retrohepático [193]. Se considera una sensibilidad de la técnica laparoscópica en manos expertas del 100% para detectar malignidad diagnosis [194].

Sus inconvenientes son una mayor curva de aprendizaje, un mayor uso de material quirúrgico especializado, imposibilidad de palpación de tejidos, toxicidad del dióxido de carbono en el peritoneo sano (lo que provoca mayor capacidad de adhesión celular a la membrana basal [195]), en un 12% de los casos la visualización abdominal completa es imposible (muy difícil a nivel retrohepático), mayor tasa de lesiones intestinales yatrógenas (2-9%), menos posibilidad de biopsia de ganglios retroperitoneales, mayor manipulación de las masas y menor capacidad de explorar el intestino delgado [196].

El aumento del crecimiento tumoral tras una laparoscopia (provocado por el CO₂) es un argumento muy controvertido, existen estudios a favor de esta afirmación [195] y otros en contra [197], ambos con buenas metodologías por lo que ninguna afirmación es definitiva.

Existen incluso fórmulas que permiten calcular la incidencia de laparotomías en caso de patología de masas anexiales [193].

El abordaje laparoscópico de pacientes oncológicas es controvertido, sobre todo acerca de su capacidad para diseminación intraperitoneal debido a la eventual rotura del quiste y/o al gas de insuflación y acerca de su diseminación en los puntos de los trócares [198]. Por este motivo se recomienda abordaje abierto en tumoraciones predominantemente sólidas, en tumoraciones quísticas muy grandes (>10cm), y en tumoraciones adheridas a pelvis [188].

Los estudios más recientes no demuestran mayor capacidad metastásica en caso de rotura accidental del quiste ni por el uso de un medio de insuflación u otro [199, 200], y además aunque esto ocurra, no se ha visto que provoque un empeoramiento del pronóstico, bien porque se ha realizado la citorreducción de manera inmediata o bien por la mejoría actual de los tratamientos complementarios (siempre que se produce una rotura se necesita tratamiento complementario posterior inmediato) [201].

La rotura accidental ocurre entre el 6% y 25% de los casos [202]. Todos los estudios que hablan de rotura del quiste lo enmarcan en el curso de una cirugía citorreductora y eso es de vital importancia conocer que en estos casos (cirugía llevada a cabo por un experto en un centro especializado) no se altera el pronóstico, mientras que si la rotura se da en una primera intervención y se ha de diferir la citorreducción, o bien no se realiza la citorreducción por un experto, el pronóstico sí que empeora [203].

En estudios animales se ha visto que el uso de presión abdominal (laparoscopia) ayuda en la diseminación tumoral abdominal y en punto de inserción de los trócares independientemente del gas utilizado (CO₂, He, NO)

pero no se ha visto que el uso del CO₂ implique mayor crecimiento tumoral respecto al uso de otros gases o de la laparotomía [204].

La punción de una masa anexial sospechosa debe evitarse, solamente se debe hacer en caso de que esté contenida en un endosaco y si ésta se hace es necesario un buen lavado peritoneal. Normalmente los quistes que más se suelen puncionar son los de sospecha de malignidad moderada y que suelen acabar en un diagnóstico de tumor benigno o BDL (ya que los altamente sospechosos no se suelen pinchar). A pesar de esto ni en los tumores BDL se ha visto que la punción comprometa el pronóstico siempre y cuando se haga una cirugía óptima inmediatamente.

El análisis citológico del líquido extraído por punción tampoco es de mucha ayuda ya que su VPN varía entre 59% y 98%.

Una forma de evitar la punción de la lesión es plantear directamente una anexectomía de rutina, sobre todo en mujeres mayores. En mujeres menores de 40 años se debe realizar la anexectomía basándose sobre todo en los hallazgos quirúrgicos y no sólo en los hallazgos ecográficos [193].

Otra ventaja de mantener la integridad de la lesión es la disminución de adherencias posteriores, la reducción de la reacción inflamatoria en casos de endometriomas y/o tumores dermoides y la reducción del riesgo de pseudomixoma peritoneal en caso de tumores mucinosos [205].

Respecto a la diseminación tumoral en los puntos de los trócares se ha visto que solamente se asocia a los casos con mayor grado de carcinomatosis peritoneal, a los casos con afectación peritoneal próxima a los mismos, a intervenciones más largas (isquemia de la zona de inserción) y sobre todo en casos de tumores histológicamente agresivos [193]. También es más frecuente

con el uso de trócares de inserción ciega en los que sólo se cierra la piel (58%) frente a trócares de inserción abierta (2%) donde se cierra peritoneo, fascia y piel.

La incidencia de esta complicación está infraestimada, se calcula entre 1-16% de todas las laparoscopias por cáncer de ovario y la aparición es muy variable entre una semana y tres años posterior a la cirugía [188, 206].

La etiopatogenia de esta complicación es multifactorial y la forma de evitarlo es haciendo cierre de todos los planos, limpiando bien los puntos de inserción con suero, povidona iodada, o incluso se ha visto que también se reduce si se lavan con 5-fluorouracilo (5-FU), Metotrexato (MTX) o heparina, [207].

3.3. ANÁLISIS INTRAOPERATORIO:

El estudio anatomopatológico intraoperatorio es imprescindible para la valoración de la conducta a seguir y es bastante fiable comparado con el estudio anatomopatológico definitivo, se calcula que sólo hay un 3% de discrepancia. A pesar de todo en el abordaje laparoscópico, la utilidad de la biopsia intraoperatoria es menor ya que tiene más falsos negativos (FN) derivados de su incapacidad para extraer la masa íntegramente o en su totalidad.

La citología peritoneal es una maniobra de uso rutinario en el estadiaje del tumor de ovario y de endometrio, en nuestro caso nos da la "c" de los estadios de la FIGO y es más importante en los tipos serosos [208]. El lavado debe incluir la pelvis y las gotieras paracólicas. Su importancia aislada en el pronóstico de la enfermedad todavía no está determinada [209].

3.4. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO:

Una vez que se ha completado la cirugía se necesita un tratamiento complementario que nos permita asegurar la remisión completa de la enfermedad, sobre todo de la enfermedad residual no visible en el momento de la cirugía.

La cirugía inicial además de tener un papel en el estadiaje y en la citorreducción mejora la sensibilidad a la quimioterapia reduciendo el número de ciclos necesarios, hace más accesible la quimioterapia a las células cancerígenas, y disminuye la quimiorresistencia [77, 210]

El momento de iniciar la quimioterapia también es importante, y normalmente no se empieza antes de 2 semanas de postoperatorio [201].

3.5. RESUMEN:

El manejo del cáncer de ovario requiere un abordaje quirúrgico inicial por un ginecólogo oncólogo, idealmente por vía laparoscópica para valorar la citorreductibilidad y después se procederá a la citorreducción bien por vía laparoscópica si el ginecólogo es experto en esta técnica o bien por cirugía abierta si no lo es, pero siempre en el mismo acto quirúrgico. Incluso en el caso de que un experto realice la evaluación, la laparoscopia sólo se podrá realizar si hay posibilidad de análisis histológico intraoperatorio y hay disponibilidad de conversión a abordaje laparotómico inmediata [211].

La punción, morcelación o rotura del quiste no se deben realizar nunca, pero si accidentalmente ocurre no afecta al pronóstico si es en el curso de una cirugía citorreductora en manos de un cirujano experto.

En caso de no poder llevarse a cabo la citorreducción se suspenderá la laparoscopia y se harán de tres a seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante tras lo cual se revalorará el caso y se volverá a realizar una laparoscopia y una citorreducción. Es imprescindible el estudio intraoperatorio y el inicio temprano de la quimioterapia tras la cirugía.

Actualmente no se recomienda el second-look para valorar la citorreducción se realizan controles con técnicas de imagen y de laboratorio [212].

4. PROBLEMÁTICA DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEOPLASIA DE OVARIO:

4.1. SINTOMATOLOGÍA DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE OVARIO:

El cáncer de ovario es una enfermedad de diagnóstico tardío porque ni la paciente ni el médico (normalmente en atención primaria) asocian la sintomatología abdominal inespecífica a la posibilidad de un proceso maligno ovárico. Esto hace que el pronóstico del cáncer de ovario sea tan malo y que se crea que el cáncer de ovario es un cáncer “silente”.

Existe una creencia muy extendida de que el cáncer de ovario es asintomático en estadios precoces, pero no hay evidencia de esta afirmación ya que se ha visto que las pacientes en estadios precoces tienen con más frecuencia diarrea y usan con más frecuencia medicamentos antidiarreicos [213].

En estudios en los que se han hecho encuestas acerca de la sintomatología previa en casos de cánceres de ovario detectados en estadios tardíos se ha visto que la mayor parte de las pacientes han experimentado algún síntoma previo al diagnóstico, y se calcula que es entre el 80%-90% de los casos [213, 214]. Los síntomas más frecuentes eran hinchazón abdominal, sensación de plenitud gástrica, urgencia miccional y aumento de la presión abdominal; éstos suelen asociarse a pérdida de peso y fatiga. [214]. Además se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a controles sanos. Se ha intentado ver la correlación respecto a si la severidad de los síntomas es más frecuente en estas pacientes o bien si visitan más al

médico en los seis meses previos al diagnóstico sin demostrarse relación estadísticamente significativa [215].

También se ha visto que las pacientes con cáncer de ovario usan con más frecuencia de analgésicos y laxantes [213].

La capacidad que tiene la historia clínica para detectar el cáncer de ovario es del 56,7% en los casos de cáncer de ovario precoz y 79,5% para el estadio avanzado, la especificidad es de 86% y el 90% respectivamente [216]. Los resultados de esta encuesta tiene la misma potencia estadística que el uso aislado del CA 125 para detectar el cáncer de ovario sin diferenciar por estadios (sensibilidad entre 50%-79% y especificidad entre 96%-99%) [217], y comparado con el CA 125 tiene la ventaja de que es un sistema gratuito.

Según estos resultados se ha postulado que los que tienen algún síntoma como los descritos previamente de menos de 12 meses de duración y que ocurre más de 12 veces al mes deberían ser evaluados para descartar patología ovárica maligna.

La validez de estos estudios está aceptada pero se pueden discutir desde el punto de vista metodológico, son retrospectivos, de casos y controles históricos, con entrevistas no inmediatas respecto a la detección de la enfermedad, algunos tiene pocos casos y la población de estudio está sesgada ya que son pacientes afectas de la enfermedad.

Estudios más recientes y metodológicamente más precisos han tenido resultados similares [218]. Se ha visto que los síntomas descritos están presentes en el 94% de los casos antes del diagnóstico, y el 67% de los casos son recurrentes, desarrollándose de manera conjunta en muchas ocasiones. La sintomatología descrita se hace menos evidente a medida que la paciente se

hace mayor, y es en estas pacientes donde no se debe confundir la sintomatología del cáncer de ovario con la del proceso de envejecimiento.

También se han visto resultados similares en el caso de lesiones benignas de ovario.

4.2. PAPEL DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA NEOPLASIA DE OVARIO:

La exploración física es una parte imprescindible de todos los diagnósticos médicos y la exploración pélvica en concreto en los ginecológicos, así se contempla en todas las escuelas de medicina y centros de formación de especialistas. Si bien esta técnica se hace desde siempre, y muchas veces es intuitiva, sería ideal no perder la sistematización ya que en casos de exploraciones sistematizadas es donde se han visto mejores resultados para detectar patología anexial [219]. Además no se debe olvidar que la exploración pélvica implica muchas más cosas que el estudio anexial y aunque se pueden encontrar limitaciones a esta técnica para el estudio de las lesiones anexiales, este primer paso exploratorio nunca debería ser sustituido por pruebas complementarias como la ecografía.

Debido a que la patología anexial crónica es excepcionalmente sintomática, y sobre todo en sus etapas iniciales, después de la anamnesis la exploración pélvica es imprescindible para el inicio del estudio; y se considera de mayor utilidad en mujeres posmenopáusicas por su mayor incidencia de cáncer de ovario, además es barata, rápida, inocua, y las pacientes la aceptan.

Este método tiene varias limitaciones como son la experiencia del examinador, habilidad ambidiestra o no, obesidad de la paciente, elongamiento

uterino, ansiedad, contractura muscular de la paciente, dolor con la exploración, repleción vesical etc. [220].

Los primeros estudios metodológicamente serios se han llevado a partir del año 2000 [221]. Esto tiene dos consecuencias:

1. En estudios previos hay mucha heterogeneidad de resultados. Hay autores que encuentran una potencia global superior para la exploración física respecto a la ecografía, TC y RMN [222]. Otros no encuentran diferencias, si bien los resultados son muy altos comparados con los actuales [223], y otros creen inadecuado el uso aislado de este método para identificar masas anexiales [224].

2. Hasta entonces ningún organismo había recomendado la exploración pélvica bimanual como método de screening para el cáncer de ovario ya que no se tenían datos validados de su sensibilidad, especificidad o valores predictivos [225]. Después de demostrar su escaso valor como método aislado, tampoco se han pronunciado sobre estrategias de screening basadas en la exploración bimanual únicamente, sino que insisten en el uso de la ecografía acompañada o no de la exploración física y otras técnicas (CA 125, etc.) [226, 227].

En el primer estudio del año 2000, que calcula la potencia de este método para detectar cáncer de ovario, se observa una sensibilidad de 51%, valor predictivo positivo de 43,8% (valores similares a los encontrados por Roman et cols [228]), por lo que en ambos casos se deduce que la mitad de las pacientes con cáncer de ovario tiene exploraciones normales [221].

Las cifras de especificidad son aceptables (varía entre 79-92%) si bien la muestra donde se realizó el estudio tenía una gran prevalencia de cáncer de ovario (>20%).

En otros estudios posteriores la sensibilidades fue del 18% [229].

En estudios previos se demostró que masas anexiales de incluso más de 5cm pueden pasar desapercibidas a la exploración física en un hospital universitario [230] y que sólo el 23% de las masas anexiales demostradas en ecografía eran detectadas con la exploración física [231]. En mujeres posmenopáusicas el grado de detección es todavía menor, escapándose a la exploración el 43% de las masas anexiales menores a 5cm y el 19% de las masas mayores de 5cm.

En un intento ficticio (no refleja la situación clínica diaria) de mejorar los resultados de la exploración física, se comparó la detección de los ovarios normales entre la exploración física bajo anestesia general y la ecografía. A pesar de todo, la ecografía seguía siendo mejor, detectando el 85% de los ovarios comparado con el 44% de la exploración física, y sin tener tantas limitaciones (no se suele afectar por el estado menopáusico, elongamiento uterino, etc.) [219].

También hay autores que han intentado comparar los hallazgos diferenciando ambos ovarios [221]. En ambos se ha visto una mejor detección de las masas en el anejo izquierdo, teniendo la exploración bimanual mayor sensibilidad y valor predictivo positivo cuando se aplica en el anejo izquierdo, mientras que la especificidad se mantiene. Esto se explica por la mayoría de los profesionales diestros y por la presencia del colon sigmoide en el lado izquierdo.

Respecto a la experiencia del médico, hasta el año 2004 no se tenía evidencia estadísticamente significativa de que los especialistas lo hicieran mejor que los residentes o los estudiantes de medicina, sino que se insinuaba todo lo contrario, pero es en el año 2004 cuando sale un estudio demuestrando lo que parece lógico, que los especialistas de mayor antigüedad son cinco veces más capaces de identificar masas anexiales en la exploración bimanual que los residentes [219].

Existen fórmulas matemáticas para ayudarnos a predecir el hallazgo quirúrgico de una masa en caso de que tengamos una exploración con un hallazgo patológico [221]. Aplicándola, vemos que si tenemos un hallazgo positivo en la exploración bimanual solamente se confirma quirúrgicamente en el 8% de los casos y si lo comparamos con el resultado de la ecografía se confirma en un poco más del 17% de los casos.

4.3. PAPEL DE LOS MARCADORES TUMORALES EN LA EVALUACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO:

La elevada frecuencia del cáncer de ovario y su mal pronóstico requiere además de la evaluación clínica y ecográfica otras técnicas que nos permitan conocer la extensión, el grado de actividad de las células tumorales y la capacidad prequirúrgica de predicción de citorreducción [232].

Los marcadores tumorales son útiles en los casos de tumores precoces con el fin de ayudarnos a tomar el diagnóstico de cáncer de ovario, y en caso de tumores avanzados en caso de valorar la citoreductibilidad y el pronóstico de la enfermedad [233].

Un marcador ideal es aquel que se expresa solamente en esa condición, que su valor se relaciona con la actividad de la enfermedad, que es fácil y barato de determinar, que su cambio precede a la aparición de la misma, que tiene una alta sensibilidad y una alta especificidad [234].

Los marcadores tumorales se han convertido en una prueba imprescindible en la evaluación de las masas anexiales sospechosas de malignidad incluso se han propuesto como parte del panel de pruebas recomendadas para el screening de cáncer de ovario [235].

Actualmente se han estudiado casi 30 marcadores tanto urinarios como plasmáticos, desde oncogenes fetales, enzimas, coenzimas, inhibidores, receptores, citocinas, hormonas peptídicas, lípidos, factores de crecimiento, etc [236].

Dentro de todos los marcadores referenciados, el CA 125 es el más estudiado y está suficientemente validado para su uso en la clínica diaria.

El orden del uso de los marcadores es muy variado según los estudios valorados, puede estudiarse como primera prueba para decidir la indicación ecográfica [237], puede integrarse en modelos valoran varias pruebas al mismo tiempo [226], puede usarse su evolución temporal antes y después de la cirugía [238].

Los marcadores tumorales en el estudio del cáncer de ovario se miden principalmente en el suero, si bien también se puede calcular la expresión de diferentes moléculas en las piezas histológicas. En el caso del CA 125 se ha visto buena correlación entre expresión tisular y niveles plasmáticos [232, 239].

4.3.1. PAPEL DEL CA 125

El CA 125 es una glicoproteína presente en condiciones fisiológicas en el endotelio de las trompas de Falopio, endometrio, endocérnix, ovario (sólo en casos de quistes de inclusión, metaplasia epitelial, excrecencias capsulares), pleura, peritoneo, y pericardio. Tiene una vida media plasmática de 6 días y tarda un mínimo de dos semanas en normalizarse tras una intervención quirúrgica. Se ha visto que su elevación ocurre antes de los 18 meses del diagnóstico de cáncer de ovario [92].

El CA 125 es más alto en la raza caucásica que el resto de razas y se eleva en multitud de condiciones benignas. También cambia con diferentes procesos que afectan a la mujer; se encuentra elevado en endometriosis, cualquier postoperatorio, ascitis, menstruación, cirrosis, presencia de miomas, antecedentes personales de cáncer epitelial y en el primer trimestre del embarazo. Se encuentra descendido en mujeres hysterectomizadas, desciende con la edad de la paciente, estado posmenopáusico, y no se modifica según la paridad, uso de ACO, THS, uso de talco en la higiene íntima ni hábito tabáquico [240, 241].

Está elevado por encima de un valor de 35 U/mL en el 1% de la población sana, en el 6% de pacientes con enfermedades benignas, 28% de pacientes con neoplasias no ginecológicas.

El CA 125 plasmático se eleva en el caso de invasión vascular (hay correlación entre sus niveles y la detección de vascularización anómala con el estudio Doppler), destrucción tisular, e inflamación. Está elevado en aproximadamente el 80% de los cánceres epiteliales de ovario avanzados [239], y en el 69% de los casos de masas pélvicas malignas [223], pero su

utilidad para predecir el pronóstico de la enfermedad es controvertida [242]. En el 20% de los cánceres de ovario sus niveles son bajos o nulos [239]. Según el tipo histológico se ha visto que en los tumores serosos es más alto que en el resto de tipos los tumores borderline se comportan igual que los tumores malignos [243].

4.3.1.1. PAPEL DEL CA 125 EN LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO (SCREENING): la elección de un punto de corte fijo para los valores del CA 125 es difícil ya que en las diferentes situaciones clínicas nos puede interesar tener mejor sensibilidad o mejor especificidad.

Normalmente en las estrategias de screening de cáncer de ovario con marcadores tumorales se encuentran altas sensibilidades (más del 80%), bajas especificidades (alrededor del 72%) y valor predictivo positivo del 50% y negativo del 95% [244].

Para una prevalencia de cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas de 1/2500 lo ideal es tener una sensibilidad de la técnica para detectar estadios precoces del 75% y una especificidad del 99,7% con el fin de tener un VPP del 10% (no más de 10 laparotomías por cada caso de cáncer) [234].

Con el uso del CA 125 en determinación única (punto de corte de 35 U/mL) estamos muy lejos de estos resultados; por este motivo se han intentado desarrollar maneras de mejorar esta técnica [241].

a) Disminuir todo lo posible el punto de corte (clásicamente se han usado 100 U/mL, 65 U/mL o 35 U/mL) hasta conseguir la sensibilidad más alta con una tasa de FP aceptable, algunos autores defienden el uso en pacientes posmenopáusicas de 35 U/mL, frente al clásico de 65 U/mL; con esta reducción se ha conseguido mejorar la sensibilidad en todos los estadios tumorales del

71% al 83%, con una tasa de FP que pasa de 7% al 17% (clínicamente aceptable) y en estadíos precoces (FIGO I y II) una sensibilidad de 48% a 62% [245].

b) Marcadores múltiples: Otra forma de mejorar los resultados (disminuir FP) del CA 125 es el uso de paneles de marcadores. Se describen resultados muy heterogéneos según el panel usado (sensibilidades entre 73%-98%, con especificidad entre el 11%-100%) [246, 247]. Al igual que con los datos ecográficos, también aquí se han desarrollado fórmulas matemáticas que incluyen valores de varios marcadores (Composite Marker [248], INDEX [245]), en estos casos se ha visto que manteniendo la especificidad se mejora la sensibilidad respecto al CA 125 aislado.

Algunos autores no son tan optimistas respecto al uso de paneles de marcadores ya que es una técnica cara y según el panel que se use no mejora la combinación de exploración física y ecografía [223]o bien el del CA 125 aislado [244].

c) Perfil temporal de CA 125: Los mejores resultados en técnicas de screening se han encontrado con el uso seriado del CA 125 (sobre todo para detección de recidivas o metástasis [233]) llegando a una sensibilidad del 86%, especificidad del 98% y VPP del 2%. [235], mientras que el uso de punto de corte fijo (35 U/ml) tiene una sensibilidad para detectar cáncer de ovario precoz del 50%.

Dentro del estudio de la tendencia del CA 125, la curva que menos FP ha generado es la del aumento exponencial con controles semestrales [249].

4.3.1.2. PAPEL DEL CA 125 EN LA EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO DE LA PACIENTE: su utilidad es controvertida, mientras hay

autores que no le dan ningún valor [250], otros sí que lo encuentran útil [95]. Los últimos autores usando un punto de corte de 65 U/mL han visto que se aumenta 6,37 veces el riesgo de fallecer por la enfermedad en los pacientes con niveles superiores a 65 U/mL que aquellos que lo tienen más bajos [251].

4.3.1.3. USO DEL CA 125 PARA VALORAR CITORREDUCTIBILIDAD: este enfoque está en discusión actualmente, pero la mayor parte de los centros lo usan [77, 234]. El drenaje de la ascitis y la eliminación de células malignas provoca un descenso de CA 125, pero al mismo tiempo la cirugía y el daño peritoneal provocan un aumento sobre todo en pacientes con CA 125 prequirúrgico elevado. Por este último motivo la caída en los niveles de CA 125 se correlaciona mucho mejor con el grado de citorreducción en los pacientes con enfermedad avanzada que en los pacientes con enfermedad localizada.

El uso del CA 125 en este aspecto es útil ya que si preoperatoriamente consiguiéramos determinar un valor límite a partir del cual no alcanzase la citorreducción completa, se contraindicaría la cirugía ya que la citorreducción incompleta no mejora el pronóstico sobre la no intervención [88]. Se ha usado el valor de 500 U/mL a partir del cual en lugar de laparotomía se recomienda abordaje laparoscópico exploratorio y en caso de enfermedad muy diseminada una cirugía de intervalo después de quimioterapia neoadyuvante (3 o 6 ciclos de pauta de paclitaxol y carboplatino) [252].

Las recomendaciones actuales determinan que cada centro de ginecología oncológica debería determinar un punto de corte propio ya que la habilidad quirúrgica varía entre los diferentes centros.

La comparación de estudios de la utilidad del CA 125 es muy difícil ya que difieren mucho en la metodología, unos autores no refieren el estado hormonal de la paciente, otros no diferencian entre tumoración pélvica y tumor de ovario, otros no usan sistemáticamente la estadificación de la FIGO, el punto de corte no es normalmente el mismo, el intervalo de las diferentes mediciones suele ser bastante aleatorio, etc.

Todo esto provoca una gran heterogeneidad de resultados y no permite tener una idea clara acerca de la utilidad del CA 125 en el manejo de la patología maligna del ovario.

4.4. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA PARA LA VALORACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO:

4.4.1. ECOGRAFÍA B-MODE:

La ecografía (con todas sus modalidades) es hoy en día el método de elección a la hora de valorar la naturaleza de las masas anexiales y la que mejores resultados tiene para poder descartar malignidad en las masas ováricas [253-255] Es una técnica universal, inocua, rápida y barata, por lo que está presente en prácticamente todas las unidades ginecológicas y ha desplazado a otras técnicas de imagen como la TC, y la RM [256].

4.4.1.1. VIA DE ELECCIÓN:

La vía ecográfica inicialmente utilizada fue la vía abdominal, y se demostraron buenos resultados (sensibilidades entre 70,5%-83%, especificidades entre 73%-95%) [251, 257]. La ecografía abdominal tiene muchas limitaciones (órganos con impedancia acústica similar, atenuación de la onda ultrasónica por la pared abdominal, limitaciones por el contenido aéreo

de las asas intestinales etc.) y por eso hoy en día la vía abdominal es de utilidad en grandes masas pélvicas próximas a la pared abdominal o como apoyo en caso de que la vía transvaginal no sea concluyente.

Con la aparición de las sondas transvaginales, que usan mayor frecuencia de emisión y están más cerca de los anejos se ha conseguido mejor resolución de imagen en la valoración de la patología anexial. Los primeros estudios desarrollados con esta técnica demostraron que funciona bien también en mujeres posmenopáusicas e incluso establecieron biometrías de normalidad del ovario [258].

Hoy en día es la modalidad más extendida para la valoración de patología anexial [93, 223].

4.4.1.2. CUALIFICACIÓN ECOGRAFISTA:

La caracterización ecográfica tiende a ser muy personalizada y se ha evidenciado que la opinión de un ecografista experto es muy segura a la hora de definir con ecografía transvaginal en B-mode la naturaleza de una masa anexial, principalmente porque la opinión de un experto tiene en cuenta todo el espectro clínico de la paciente lo que hace que sus observaciones sean más específicas que las de un no experto pero manteniendo un buen grado de sensibilidad. Este hecho provoca que la cirugía derivada del juicio clínico de un ecografista experto sea menor o bien que sea menos agresiva [259-261], a pesar de que también se ha llegado a demostrar en un estudio que la capacidad diagnóstica de un ginecólogo oncólogo y un residente de ginecología es la misma [262].

El problema es definir el concepto de “ecografista experto” o crearse un ecografista experto. Muchas veces, igual que se usa la ecografía de

manera subjetiva, también de manera subjetiva se intenta definir un ecografista experto y en realidad no hay tantos ecografistas expertos como parece. En España están los niveles de la S.E.S.E.G.O, donde un experto sería el que adquiere el nivel IV, y en Alemania, por ejemplo, el que adquiere el nivel D.E.G.U.M III (sólo hay 8 ecografistas en Alemania que lo tienen). Para intentar homogeneizar este concepto el grupo del International Ovary Tumor Analysis (IOTA) establece que la capacidad diagnóstica de un ecografista adquiere un ritmo creciente hasta que realizan mas de 1000 exploraciones ecográficas ginecológicas [263].

Durante mucho tiempo se ha utilizado únicamente la caracterización ecográfica como instrumento diagnóstico en el caso del cáncer de ovario [113]. Los resultados de esta técnica reportan una sensibilidad en manos experta de entre 88%-98%, especificidad de 89%-96% y VPP del 63%; teniendo peores resultados de especificidad cuando la usa una persona no experta (especificidad entre 73%-95%) [264, 265]. Solamente haciendo una simple clasificación de malignidad atendiendo a la presencia de áreas sólidas (sería maligno) o ausencia (sería benigno) tendríamos una tasa de FP del 67% [266].

Los diagnósticos más específicos encontrados usando el B-mode son la endometriosis, tumores dermoides, patología tubárica, miomas, y quistes peritoneales.

Los problemas más habituales de la técnica B-mode son la diferenciación de endometriomas y quistes hemorrágicos, la interpretación de tumores dermoides (suelen generar falsos positivos) de miomas pediculados,

de adenomas mucinosos y adenofibromas, y de determinar malignidad en caso de tumores malignos borderline o de estadios precoces [267].

Hay estudios que le dan mejores resultados a la ecografía B-mode en manos expertas tanto sobre los scores combinados como incluso sobre modelos de regresión logística, o redes neurales artificiales [268].

También hay autores que le dan un valor nulo a la modalidad B-mode aislada [269].

4.4.1.3. PARÁMETROS:

Los parámetros en los que se basa la capacidad diagnóstica de la ecografía B-mode son el volumen tumoral y anexial, el contenido de la porción quística y la presencia de tabiques, de áreas sólidas, y/o papilas [265, 270]

Estos parámetros nos permiten clasificar las lesiones en uniloculares, multiloculares, simples (sin papilas ni áreas sólidas), complejas (con papilas o áreas sólidas), contenido homogéneo o heterogéneo, o bien una combinación de los anteriores.

Dentro de esta clasificación podemos encontrar masas de aspecto benigno (quiste de paredes lisas, unilocular sin áreas sólidas ni papilas, sin tabiques y de volumen pequeño), sospechosas de malignidad (grande, multilocular con muchos lóculos, de contenido heterogéneo, abundantes papilas y áreas sólidas) e indeterminadas (alguna papila, alguna área sólida, escasos lóculos) [121]. En estas últimas es donde sería necesario aplicar más estrategias de diagnóstico con el fin de determinar su origen ya que hay muchos autores que asocian este tipo de patrón con los tumores BDL [271].

Con una combinación de todas estas características se puede llegar a un diagnóstico con una especificidad muy aproximada de casi todas las

masas benignas. En casos indeterminados se impone el uso de otras técnicas ecográficas.

La presencia de áreas sólidas es el indicador aislado más potente para determinar la malignidad de una masa anexial [272, 273]. En estudios de regresión logística se ha encontrado una odds ratio de 14, una sensibilidad de 92% y especificidad de 94% para este parámetro [274, 275].

El volumen tumoral u ovárico per sé no parece tener mucha importancia en el diagnóstico de malignidad [276], no así en estrategias ecográficas de screening de cáncer de ovario donde es un parámetro muy importante [277-279]. La técnica de medición volumétrica en B-mode es con la fórmula del trapecioide o del elipsoide prolato ($\text{volumen} = D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$) y se ha visto en modelos in vitro que es más útil en lesiones regulares que en irregulares. [280].

4.4.1.4 MEJORÍA DE LA B-MODE:

Un hallazgo inconcluyente en la caracterización morfológica es insuficiente para indicar una opción quirúrgica en el tratamiento de una masa anexial, una ecografía morfológica sospechosa de malignidad únicamente tampoco es suficiente como para indicar cirugía, y un hallazgo compatible con benignidad sí que es suficiente como para descartar opción quirúrgica en caso de una masa anexial [281].

Existen varias formas de mejorar la especificidad de la técnica B-mode (para reducir los FP), una de ellas es la aplicación de parámetros Doppler y otra el desarrollo de scores combinando parámetros ecográficos, clínicos, analíticos, etc. En este sentido los resultados son muy controvertidos, los hay a favor del mapa color Doppler [227], los hay que dicen que el CA 125

es más específico pero menos sensible [282], y los hay que no encuentran diferencias entre ambas técnicas [283]. En muchos de estos estudios no se tiene en cuenta el estado hormonal de la paciente, y cuando se estratifica por esa variable se ve que en pacientes en edad fértil el uso del mapa color Doppler y la determinación de CA 125 tienen la misma especificidad por lo que se prefiere el uso de CA 125.

4.4.2. ESTUDIO DOPPLER BIDIMENSIONAL:

La aplicación del estudio Doppler a las masas ováricas nos permite estudiar con algún detalle parámetros hemodinámicos de la misma. Los primeros en usar el estudio Doppler en la valoración de la malignidad de masas anexiales (modalidad Doppler espectral) son Bourne en 1989 [284] y Kurjak en 1989 y 1992 (es el primero en establecer valores de normalidad [285, 286]) pero usan la modalidad Doppler espectral que hoy en día tiene un uso muy controvertido.

Existen varias modalidades de estudio Doppler, dependiendo de qué parámetro de la onda de flujo se estudie; así, tenemos el Doppler color-espectral que mide los índices de resistencia, pulsatilidad y velocidad de flujo (PSV o TAMXV), el Doppler con mapa color y el Power Doppler (cualitativo y cuantitativo) que utiliza la amplitud de la onda como base de representación.

La evidencia científica, no siempre en neoplasia de ovario, demuestra que existe correlación entre los estudios ecográficos Doppler y el cálculo de vascularización tumoral con técnicas de laboratorio [287]

4.4.2.1. ESTUDIO DOPPLER COLOR-ESPECTRAL:

El Doppler espectral se basa en el análisis de las ondas de flujo, mide la diástole, la sístole, y según unas fórmulas matemáticas se calculan el

índice de resistencia (IR), el índice de pulsatilidad (IP), la velocidad en el pico sistólico (PSV) y la velocidad media (TAMXV).

Existe evidencia de que el uso de estudio Doppler espectral en tumores benignos no es útil para definir el tipo de tumor y que hay mucho solapamiento en los valores de los diferentes valores. Así pues es más útil usar el B-mode para caracterizar las masas benignas [113]. En caso de tumores BDL se ha visto que tienen un comportamiento similar a los tumores malignos con baja resistencia y alta velocidad [271] y a pesar de los intentos por diferenciarlos por origen histológico no se ha demostrado útil ningún patrón velocimétrico típico para ningún tipo histológico de tumor BDL [288].

El análisis de la onda en caso de neovascularización es diferente al de los vasos normales principalmente porque hay shunts arteriovenosos, áreas de estenosis y dilatación y los neovasos no tienen capa muscular con lo que la impedancia es menor, el flujo diastólico mayor y un flujo diferencial sístole-diástole menor [289]. Con el crecimiento tumoral los vasos se comprimen con facilidad en el centro del tumor y puede llegar a haber un aumento ficticio de la impedancia del flujo por este motivo con menor apariencia de vascularización del centro del tumor respecto a la periferia. Los dos índices más utilizados, que no los más útiles, son el IR y el IP, ambos aumentan con el aumento de la resistencia distal al punto de medida y ambos se correlacionan bien entre sí.

El uso de Doppler color-espectral es muy controvertido, tanto en la evidencia científica existente de su uso, cómo en caso de usarse en la elección del parámetro Doppler a elegir.

a) Corrientes científicas respecto al estudio Doppler color-espectral:

En una revisión bibliográfica sobre el uso de los parámetros velocimétricos se vio que el 56% de los estudios estaban a favor de usarlos, el 16% en contra, y el 28% no concluían [290].

1. Un grupo de autores defienden el uso del Doppler y que encuentran altas sensibilidades y especificidades. Con el uso aislado del estudio Doppler se obtiene una sensibilidad que varía entre el 65%-94%, una especificidad del 67% aproximadamente en mujeres fértiles, y del 93% y 83% respectivamente en mujeres posmenopáusicas. Con la adición de estudio Doppler se reducen los FP de la exploración B-mode de 61% a 38% [266, 291-296].

2. Un segundo grupo de autores refieren que el Doppler aporta una discreta mejoría en la predicción pero sin reducir significativamente los falsos positivos con lo que no es suficiente para basar sus decisiones quirúrgicas únicamente en esta modalidad [297-300].

3. Un tercer grupo que no le da ningún valor al estudio Doppler [301-303].

b) Parámetros de utilidad:

El IR fue el primero en utilizarse y se establecieron puntos de corte del IR en 0,4 obteniendo una sensibilidad de 97,3% y especificidad del 100% [286]. En validaciones posteriores esto no se ha demostrado, se establecieron puntos de corte diferentes [93] y además se ha visto mucho solapamiento de valores entre tumores benignos y malignos [266, 301].

Sobre su punto de corte tampoco hay homogeneidad de criterio, ya que hay gente que lo pone arbitrariamente, otros ponen el menor y otros usan el valor medio de varias medidas [290].

En caso del IP han ocurrido fenómenos similares a pesar de que en los estudios iniciales con un punto de corte de 1 se encontraron muy buenos resultados discriminatorios [286].

Respecto al PSV el problema es similar, hay estudios que dicen que es útil para predecir malignidad en tumores de varios órganos y que es mejor que el IR y el IP [293, 299, 304] y hay otros estudios que dicen que sus valores son iguales en casos benignos y malignos [297, 301, 305].

La combinación de PSV alto (superior a 10cm/seg.) con IPmedio menor de 1, sí que se ha demostrado útil para predecir malignidad [304].

Se ha intentado usar parámetros de flujo venoso, y aún siendo reproducible y fácil de medir no ha tenido mucho éxito [227].

El TAMXV refleja vascularización de una zona determinada y se ha demostrado útil junto con PSV en varios estudios [263].

El uso de índices velocimétricos tampoco se ha demostrado útil en la diferenciación de tumor primario vs. tumor metastático, ni en la diferenciación del estadio tumoral [306].

c) Inconvenientes del estudio Doppler color-espectral:

Es menos efectivo en detectar flujos de baja velocidad como son la microvascularización o los neovasos patológicos, bien porque con ganancia normal no se detectan o bien porque con ganancia baja hay mucho ruido de fondo.

Hay mucho solapamiento en el valor de IR e IP entre tumores benignos y malignos [307].

Es difícil analizar todos los vasos tumorales (alrededor del 50% de los tumores presentan más de un área de neovascularización).

Es operador dependiente y aparato dependiente en mayor medida que la B-mode con lo que su reproducibilidad queda comprometida. El IR e IP son ángulo dependientes y es difícil modificar el ángulo de insonación debido al pequeño diámetro y a la tortuosidad de los vasos.

Es más sensible a cambios de la paciente atendiendo a su fase folicular y lútea (en condiciones ideales la exploración debería realizarse en fase folicular precoz).

Hay una falta de homogeneidad de criterios a la hora de definir los puntos de corte de los diferentes parámetros.

4.4.2.2. ESTUDIO “MAPA COLOR” CON DOPPLER CONVENCIONAL:

Otra manera de usar el Doppler color es analizando la situación de la vascularización dentro de una imagen con áreas sólidas [308] y/o la cantidad de ésta medida semicuantitativamente [259]. Sería similar al B-mode pero aplicado a la interpretación del color Doppler convencional.

Esta valoración añade fuerza al uso del Doppler color, ya que si además de encontrar índices velocimétricos alterados encontramos vascularización central densa en una papila, área sólida o en un tabique la posibilidad de que sea maligno es muy alta.

Si se comparan estudios con igual sensibilidad para detectar cáncer de ovario [302], aquellos que combinan medidas velocimétricas con morfología tienen

menor especificidad (40%-52%) que los que usan valoración mapa color con Doppler convencional con morfología (especificidad del 93%) [309].

Otros estudios promulgan el uso aislado de la valoración subjetiva de Doppler color [256, 310-312] encontrando mejores resultados que la caracterización ecográfica en B-mode (sensibilidad de 87%, especificidad de 95%, VPP 91%, VPN 96%) [313], si bien hay que tener en cuenta que el uso del Doppler color está muy dirigido por la modalidad B-mode ya que el área a estudio se selecciona mediante caracterización ecográfica B-mode.

Con la aplicación de esta técnica (detección de vascularización central en papilas y/o áreas sólidas) se llega a aumentar la especificidad de manera considerable (del 82% al 95% con una potencia global de la prueba del 90% y un aumento del VPP del 63% al 83% respecto al uso de B-mode aislado), acorde a estos resultados hay estudios que detectan vascularización central en el 100% de los casos sobre todo en mujeres posmenopáusicas, hasta el punto de poder dirigir la orientación quirúrgica con buenos resultados [256, 269].

Sin embargo existen también estudios que reflejan la falta de vascularización en tumores malignos [314], lo que indica que no es una técnica infalible, y que el estudio mapa color con Doppler convencional necesita alguna mejoría para reducir también sus FN.

a) Inconvenientes del mapa color Doppler convencional:

Es una valoración subjetiva.

A pesar de que la vascularización detectada no es la microvascularización (que es $<10-20\mu\text{m}$); se conoce que la distribución

vascular caótica detectada en ecografía (vasos <1mm) tiene buena correlación con la histológica [315].

El uso previo de la B-mode crea un sesgo que disminuye la potencia de los resultados obtenidos con esta técnica.

Es una técnica equipo dependiente y operador dependiente, pero es más reproducible que el Doppler espectral debido a que no usa parámetros ángulo dependientes.

4.4.2.3. ESTUDIO “MAPA COLOR” CON POWER DOPPLER:

La tecnología de PD surge para cubrir las limitaciones de la B-mode y la técnica mapa color con Doppler convencional. Por este motivo debe reservarse su uso como segunda técnica en caso de duda en las previas exploraciones. Su uso en lesiones sospechosas de benignidad con las anteriores exploraciones no está justificado [266].

Su fundamento físico se basa en que mide la densidad del flujo sanguíneo (cantidad de sangre) a través de la amplitud de la onda que “vuelve” al transductor y no su velocidad (a través de la frecuencia de la onda) [316].

Con esta técnica se detectan vasos sanguíneos de menor velocidad de flujo y en zonas de flujos multidireccionales con lo que se aumenta la sensibilidad, es ángulo independiente (aunque si se incide a 90° no hay señal), es más reproducible todavía, no se ve afectada por la ganancia de la máquina y permite visualizar mejor los límites de la pared del vaso. Sin embargo dentro de sus limitaciones está la subjetividad, la falta de información direccional del flujo a estudiar, la falta de información de velocidad, y que es más sensible al ruido por los movimientos de la sonda o de la paciente [317].

El parámetro más importante del mapa color con PD es la localización y número de vasos tumorales [274].

El mapa color con PD es más exacto que el obtenido con Doppler convencional. con sensibilidad del 100%, especificidad de 93%, VPN de 100% y VPP de 79% [70, 112, 259, 290, 313, 318].

4.4.2.4. ESTUDIO POWER DOPPLER CUANTITATIVO:

Hasta el año 2001 la valoración del PD era vía “mapa color”, o con alguna aproximación semicuantitativa como “visual analog scale” (VAS, de 0 a 100) o la “color score” (de 1 a 4) [319, 320].

A pesar de haber tenido unos buenos resultados con la valoración cualitativa o semicuantitativa y después de su uso en patología de otros órganos [321-325], en 2001 se publica el primer trabajo sobre cuantificación de la imagen de PD en patología anexial [326]. Se utiliza un nuevo software (Color Quantifier, Kinetic Imaging, Liverpool, UK) basado en la comparación de las imágenes con píxeles de color con las imágenes que no los tienen y el resultado son varios parámetros:

Volumen de la región de estudio

El área total coloreada dentro de la región de estudio (CDA).

El valor medio de intensidad de color (MCE).

El valor de máxima intensidad de color (PCE).

El ratio de intensidad de color/superficie en mm^2 (ICE/ mm^2) que mide no sólo la intensidad de color en el área de interés sino en el total de las imágenes. Es el índice que mejor representa la vascularización del tejido.

El desarrollo de esta técnica ha demostrado una escasa variación de las medidas que se tomaron en endometrio y ovario indicando que tiene la capacidad de estudiar cambios en la vascularización normal y anormal de los genitales femeninos.

4.5. UTILIDAD DE LOS “SCORES” EN LA EVALUACIÓN DE UNA MASA ANEXIAL

En la literatura hay varios sistemas de caracterización en formato de scores morfológicos ecográficos. Estos sistemas dan objetividad a la exploración ecográfica e intentan mejorar la capacidad diagnóstica de las pruebas por separado, sobre todo mejorando la especificidad y reduciendo los FP para conseguir una buena selección de las pacientes a la hora de valorar enviarlas a un hospital oncológico de referencia y para estar muy seguros cuando se diagnostica benignidad; de todas maneras tampoco se puede caer en bajas sensibilidades ya que si bien quirúrgicamente es peor tener FP, clínicamente es peor tener FN que FP [327]. Cada uno está construido con diferentes parámetros y con resultados que cada vez son mejores (los nuevos scores que salen suelen ser modificaciones de los previos). La creación de estos res está dirigida a la mayoría de ginecólogos no ecografistas o bien ecografistas no expertos con el fin de ayudarles a la caracterización de las masas anexiales. Son también útiles para homogeneizar la descripción de las lesiones y para hacer que la exploración ecográfica sea más sistemática y reproducible en la investigación. Su principal inconveniente es que son sistemas rígidos, que no contemplan nada más que los parámetros que tienen incluidos.

4.5.1. SCORES QUE USAN EL B-MODE:

El primer score ecográfico documentado fue el de Finkler en el año 1988, con muy malos resultados y basado en una valoración que intentaba objetivar creencias subjetivas clásicas de anatomía patológica del cáncer de ovario; este estudio encontró una sensibilidad del 62% para detectar malignidad y en validaciones posteriores se consiguió aumentar la sensibilidad en manos expertas hasta del 93% [222].

En el año 1990 se desarrollaron varios scores de manera independiente, por un lado el de Benacerraf [328], el risk of malignancy index (IRM1) de Jacobs [329] y el de Granberg [127] donde reportaban una sensibilidad del 82%.

El estudio de Jacobs es el primero en usar la regresión logística, el primero en considerar parámetros no ecográficos como el CA 125 y el estado menopáusico de la paciente, y es el uno de los pocos estudios de regresión logística validados. El resultado de la sensibilidad de este método en su aplicación original fue del 85%, con una especificidad del 97% pero en las validaciones posteriores tuvo peores resultados, que hicieron que fueran necesarias algunas modificaciones del mismo, a pesar de lo cual, es un sistema fácil, barato, rápido y que actualmente está recomendado en las guías clínicas del RCOG (www.rcog.co.uk).

En el año 1991 se desarrolla otro score (Margaret Sassone [257]) puntuando la estructura interna y el grosor de la pared, la presencia y el tipo de septos y la ecogenicidad del contenido teniendo como punto de corte el valor de 9 los resultados obtenidos describen también sensibilidades del 100% pero con bajas especificidades El problema principal de este score es que el grosor

de la pared per se no aporta mucho a la sensibilidad global y pudiendo prescindir de él al estar presente puede ser un factor de confusión, sin embargo es un score ampliamente validado [93].

Posteriormente (en 1993) salió el score de DePriest [276], que contempla características de la pared y los septos, pero en lugar de tener en cuenta el contenido lo que tiene es el volumen tumoral. Este score aplicado por ellos mismos con un punto de corte de 5 tiene una sensibilidad del 100%, VPN del 100% y un VPP de 14% en premenopáusicas y 45% en posmenopáusicas, por lo que este score es aparentemente más útil en el último grupo de pacientes. Este score igual que el de Granberg y Lerner tiene el problema de no describir la lesión con claridad y que dejan varias descripciones en manos del ecografista, con lo cual añaden subjetividad.

En una validación externa inmediata de ambos sistemas se vio que el score de Sassone era mejor que el de DePriest, ya que teniendo la misma sensibilidad, tenía mejor especificidad, VPN, VPP y mejor potencia global [330].

El siguiente es el de Lerner en 1994 que aporta tres novedades comparado con el score de Sassone; primero una puntuación cuantitativa discontinua de sus parámetros; segundo, que obvia el problema más importante de los scores anteriores que eran los tumores dermoides considerando el parámetro de "sombra ecográfica" para poder descartarlos y tercero que es el primer estudio que usa la regresión múltiple lineal para determinar la adecuación de sus parámetros [331, 332]. En el estudio original se describe una sensibilidad del 97% con una alta tasa de FP. También es un estudio validado prospectivamente [259].

Cuando se empezaron a usar los parámetros Doppler se intentó añadir alguno de ellos al sistema de Lerner para conseguir reducir los FP [263]; así se vio que añadiendo el TAMXV al score de Lerner se mejoraba la tasa de FP sin cambios aparentes en la sensibilidad.

En 1996 se publica el IRM2, una modificación del score de Jacobs, en el que se redefinen los valores de asignación a dos parámetros originales [333]. Con esto consiguen una sensibilidad del 80% y especificidad del 92% en la serie original.

Existen varios estudios que validan el sistema IRM2 [334], incluso en una validación comparativa y prospectiva posterior [335], se vio que el IRM2 tenía mejor sensibilidad que el IRM1 sin sacrificar especificidad al mismo punto de corte de 125. Actualmente el IRM2 está mucho más extendido que el IRM1 y en general es uno de los sistemas más utilizados por su sencillez [336].

En 1999 Tingulstad vuelve a modificar el IRM, creando el IRM3 [337] con sensibilidad de 71% y especificidad de 92%. También el IRM3 está validado prospectivamente [327].

Hoy en día cualquiera de los tres métodos es válido por su alta especificidad y la elección de cada uno depende de la experiencia del ecografista.

El score de Ferrazzi en 1997 [332], incluye todas las correcciones de Lerner y las mejora con un algoritmo que sistematiza la exploración ecográfica para que fácilmente se puedan registrar todas las variables necesarias y haciendo una pequeña modificación en la variable de contenido del quiste para descartar los quistes hemorrágicos. Con un punto de corte de 9 se obtienen sensibilidades más altas, del 87% (debido a la corrección de los tumores dermoides y quistes hemorrágicos), especificidades de 67%, VPP

de 41% y VPN de 95%. En el mismo estudio se compara con sus predecesores en los scores morfológicos puros (Granberg, Sassone, DePriest y Lerner) y aplicando los scores anteriores a la misma población se obtienen sensibilidades menores a las originales (del 87%, 74%, 88% y 87% respectivamente).

Con el fin de reducir los FP y por lo tanto la gente que se interviene innecesariamente, el mismo grupo lleva a cabo en 2003, un estudio añadiendo a su score parámetros de exploración, CA 125 y velocimetría Doppler. Así, consiguen una sensibilidad de 90%, especificidad de 97%, VPP 82%, VPN de 99% y potencia global de 96%.

Paralelamente a los scores morfológicos se han ido desarrollando otros scores con parámetros de estudio Doppler, y dentro de los estudios comparativos los hay con resultados muy heterogéneos, tanto a favor de los morfológicos [125, 305], o bien de los que incluyen estudio Doppler [338]. Dentro de ambas tendencias es necesario destacar dos cosas, primero no se ha visto que ningún parámetro aislado, ni morfológico ni Doppler sea útil para discriminar benignidad de malignidad, y que los índices de velocimetría Doppler no aportan nada al estudio de las masas anexiales.

4.5.2. SCORES COMBINADOS CON PARÁMETROS DOPPLER:

El primero en incorporar parámetros Doppler es Kurjak en 1992 [286] en un intento de mejorar la especificidad de los métodos anteriores. Refiere sensibilidad del 96% pero usando índices velocimétricos que hoy en día no tienen utilidad.

En 1993 se publica un nuevo score que contiene parámetros de Doppler espectral y B-mode [339]. Se demuestra que combinando B-mode y

Doppler se obtienen mejores resultados que con cada modalidad por separado con una sensibilidad del 94%, especificidad de 99% y VPP de 94%.

En el año 1994 hay dos autores que intentan desarrollar dos scores (Bromley incluyendo parámetros Doppler [302] y Minaretzis [340] que es el primero que usa la regresión logística en la elección de los parámetros morfológicos más significativos). En ningún caso superan los datos conseguidos en la literatura previa y sus scores no consiguen ninguna proyección significativa.

También en 1996 se desarrolla un “score vascular” para intentar documentar la aportación del Doppler al B-mode ya que había autores que no lo encontraron útil [341].

Con su uso se consiguen mejores tasas de detección (score >5 se detecta en el 100% de los casos) pero sin reducir significativamente los FP.

En 1997 se publican los de Yamashita [342] y Tailor [272]. Este último desarrolla el primer modelo de regresión logística que utiliza parámetros de Doppler. Su score incluye la edad, el TAMXV y presencia de papilas. Ellos presentan para su población una sensibilidad de 93%, especificidad del 90%. Este score está validado prospectivamente con resultados peores que los originales[263, 343].

En 1998 se describe el score de Brown [344], que aporta también la valoración Doppler cualitativa de la presencia de vascularización central o periférica. Aún así, el parámetro más importante dentro de este score es la valoración de las áreas sólidas, que es el criterio de malignidad más potente dentro de la valoración morfológica [127, 301], con una sensibilidad próxima al 100%, pero con una especificidad muy variada ya que se encuentra entre 20%-

58% de los tumores benignos. El único score que mejora al score de Brown es el de Kurjak del año 1992 pero no ha tenido una validación externa adecuada como para garantizar su reproducibilidad ni su punto de corte para el IR de 0,4 es representativo [286].

En el año 1998 Alcázar desarrolla otro modelo de regresión logística teniendo en cuenta parámetros morfológicos usando el score de Sassone y parámetros Doppler usando el IR [93]. La ventaja de usar la regresión logística se basa en que por un lado usamos una fórmula que nos da un resultado numérico (en este caso para una probabilidad de malignidad del 75% se obtiene una sensibilidad del 84,6%, una especificidad del 100% y una potencia global del test del 96,5%) y por otro este tipo de análisis es independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, por lo que en teoría es reproducible a todas las poblaciones. El modelo es validado de manera prospectiva en 1999 [273, 274].

Timmerman [259] desarrolla otro estudio basado en la regresión logística en 1999 considerando patrón subjetivo de color Doppler, presencia de papilas, CA 125, estado menopáusico. Su resultado en su serie original era de sensibilidad del 96% y especificidad del 87%. Posteriormente, en el año 2000 se valida este modelo prospectivamente por Aslam pero con resultados menos concluyentes que los originales (por la población de estudio y por la diferente interpretación de las papilas sólidas) [343].

Es en este año cuando Tailor y Timmerman publican dos estudios basados en redes neurales artificiales [345, 346]; un sistema informático de toma de decisiones con inputs entrelazados intentando simular el comportamiento del sistema nervioso central. Son los modelos que tienen los mejores resultados

(área bajo la curva cercana a uno, sensibilidades y especificidades cercanas al 100%) y también los de elaboración más complicada por lo que no han tenido mucha divulgación ya que solamente ha salido otro score similar en 2006 con las mismas conclusiones [347].

En 2003, Alcázar desarrolla un nuevo score más sencillo y más exacto en donde se considera únicamente de manera dicotómica la presencia de papilas gruesas, áreas sólidas, la vascularización central y la velocimetría de alta velocidad y baja resistencia. También en este score se usa la regresión logística y con un punto de corte de 6 consiguen una sensibilidad del 91% y unos FP del 7,6%

Otra ventaja de este score es que consigue evitar el problema de los tumores dermoides y de los cistadenofibromas.

En 2006 se publica otro score basado en redes neurales que no aporta ninguna novedad [347].

Recientemente el grupo de Timmerman, ha publicado un nuevo score más simple, basado en modelos de elección y en diez reglas que permite catalogar las masas anexiales, sobre todo endometriomas y quistes dermoides, pero los resultados no son mejores que los publicados hasta la fecha para otros scores [348].

5. COMBINACIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA EL CÁNCER DE OVARIO:

Desde hace mucho tiempo se ha intentado mejorar la potencia diagnóstica de los diferentes métodos implicados en el diagnóstico del cáncer de ovario. En el día a día de la consulta se usan muchos métodos de los que normalmente extraemos información de manera aislada, sin darles un valor añadido, y en realidad estos métodos se pueden considerar integrados en modelos de diagnóstico secuenciales o simplemente hacer una valoración conjunta. La ventaja de combinar métodos diagnósticos es que se pueden suplir las deficiencias de un método con las ventajas de los otros.

La mayor parte de los métodos consideran como eje central de diagnóstico a la ecografía transvaginal bidimensional B-mode añadiéndole otras pruebas como la exploración física pélvica, marcadores tumorales; y los más recientes nuevas modalidades ecográficas (estudio Doppler, 3D, etc.)

Hay estudios que han asociado la exploración física, ecografía transvaginal bidimensional (usando diferentes scores para su caracterización) y uso de marcadores tumorales (CA 125 [116, 223], Ca 72.4 [226]), e incluso han desarrollado fórmulas matemáticas con modelos de regresión logística para predecir la exactitud del análisis.

Con el desarrollo de nuevas tecnologías como el estudio Doppler y con el abandono de la exploración física como método para diagnosticar malignidad, han habido autores han utilizado el estudio Doppler y varios marcadores tumorales para diagnosticar el cáncer de ovario [227], en estos casos la sensibilidad y especificidad no eran muy buenas, a pesar de que teniendo en cuenta el CA 125 provocamos una reducción en los FP.

Usando el IR (punto de corte 0,55) y CA 125 (punto de corte 25 U/mL) en estudios retrospectivos, se vio que la sensibilidad era de entre 75%, especificidad de 97,4%, VPP de 97,7% y VPN de 72,5% [227].

Usando el Power Doppler bidimensional (2DPD) junto con la ecografía bidimensional se aumenta la sensibilidad la especificidad y se reduce el número de FP respecto a la ecografía bidimensional únicamente. Con ecografía 2DPD y CA 125 no se aumenta la sensibilidad ni el VPN respecto a ecografía B-mode, en cambio se aumenta la especificidad del 92% al 95%, y el VPP de 68% a 77%. Cuando se estudia atendiendo a su estado hormonal, se ve que en los diferentes grupos de técnicas (2DPD + CA 125, B-mode + CA 125) las mujeres premenopáusicas tienen valores inferiores a las posmenopáusicas debido a la menor incidencia y prevalencia del cáncer de ovario en este grupo.

6. OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA EVALUACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO:

La determinación del grado de sospecha de malignidad en la patología tumoral anexial es el paso más crítico a la hora de decidir la conducta a seguir, esto condicionará nuestra actuación y derivará en la realización de una serie de pruebas complementarias que apoyarán nuestra sospecha clínica [155].

Dentro de estas pruebas, los especialistas en ginecología y obstetricia están más acostumbrados al uso de la ecografía como prueba de imagen de elección para valorar las masas anexiales, pero no debemos olvidar la existencia de otras pruebas de imagen que nos pueden dar más información en caso de dificultades técnicas de la ecografía, en caso de querer valorar extensión abdominal, etc.

Se calcula que entre 5%-10% de las mujeres con masas anexiales se operan, pero sólo entre 13%-21% de ellas son masas malignas [349], por eso es necesario un buen estudio preoperatorio con el fin de reducir los FP. Dentro de este perfil preoperatorio (que rutinariamente incluye ecografía y CA 125), hay centros que lo completan con otras pruebas de imagen como la RM o la TC de alta definición [350].

6.1. TC DE ALTA DEFINICIÓN:

Esta técnica está presente actualmente en cualquier centro oncológico. Permite un abordaje rápido y eficaz de toda la cavidad pélvica y abdominal, tanto en extensión tumoral directa como en la afectación retroperitoneal.

Respecto a la RM, la TC permite el uso de contrastes por vía oral que sirven para marcar el intestino, lo que es muy útil para valorar implantes peritoneales e infiltración de la pared intestinal.

Tiene inconvenientes importantes como la irradiación y la poca capacidad discriminatoria de tejidos (excepto hueso y grasa) [351].

A pesar de las ventajas que tiene esta técnica, la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha no demuestran que la exploración con TC sea superior a otras técnicas de imagen para la valoración y estadificación del cáncer de ovario [352], ni siquiera con la creación de scores usando la TC [94]. Los mejores resultados encontrados son con la TC multicorte (sensibilidad para detectar cáncer de ovario del 80% y especificidad de 87%) [353].

Existe algún autor que defiende la TC sobre el resto de técnicas, [354], y en algún estudio más recientes se le da la misma prioridad que a la ecografía y a la RM [352]. Hay autores que la consideran como de elección para la valoración del retroperitoneo [351].

6.2. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM):

La principal ventaja de la RM está en la ausencia de irradiación a la paciente y su gran capacidad para caracterizar los tejidos, así es capaz de diagnosticar teratomas, miomas y endometriomas con gran facilidad [355].

La RM es una técnica más costosa y comporta una exploración y procesamiento más largo. A pesar de que se usa de manera rutinaria en los hospitales oncológicos, hay centros donde todavía no está presente o bien está presente pero no se interpreta por un radiólogo especializado [356].

El resultado se optimiza con el uso de medio de contraste ("CD-RM" usando Gadolinio) y de fármacos antiperistálticos hasta el punto de que es la técnica de elección para valorar los implantes peritoneales [357], las proyecciones papilares tumorales y la afectación epiploica [358].

La sensibilidad de la RM es de 81% y 76% según se use o no contraste y la especificidad es de 98% y 97% respectivamente [181].

Existen estudios que no encuentran ninguna ventaja de la RM sobre la ECO B-mode ni sobre la determinación de CA 125 [359] si bien son antiguos y con una metodología discutible. Los estudios más recientes (y que usan métodos estadísticos más fiables) dan a la RM mayor poder diagnóstico y mayor capacidad de valorar extensión sobre la ECO B-mode con estudio Doppler 2D y sobre la TC [281, 360]. Estos resultados dicen que si en el estudio de una masa sospechosa con ecografía B-mode se encuentra un estudio Doppler 2D alterado la probabilidad de malignidad es del 30%, si se encuentra un estudio alterado de RM con contraste la probabilidad de malignidad es del 80%, y si es normal este último la cifra cae hasta el 2%.

La sensibilidad de la RM en manos expertas es alta (prácticamente al mismo nivel que la ecografía de un experto), pero la RM tiene una especificidad más alta que la ecografía (>80% normalmente) [361].

Tanto la TC de alta definición como la RM tienen variedades técnicas angiográficas que nos podrían permitir valorar la vascularización, la permeabilidad vascular y el volumen vascular. Existe evidencia de la relación entre parámetros de CD-RM y parámetros histológicos como el MVD en el cáncer de cérvix [362].

Dada la reciente incorporación del 3D Power Doppler a la práctica diaria todavía no hay estudios comparativos de las tres técnicas, pero a priori el 3D Power Doppler es una técnica más barata, más rápida, más accesible, no tiene porque usar medios de contraste y permite afinar más en vasos con calibres más pequeños.

7. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE OVARIO

7.1. INTRODUCCIÓN:

La utilidad de la ecografía bidimensional con todas sus modalidades en el diagnóstico del cáncer de ovario ha quedado claramente demostrada. En manos expertas es sencillo dar un salto en la interpretación mental de una imagen bidimensional a una tridimensional (la más anatómica), pero este salto no es reproducible por exploradores inexpertos a no ser que se usen los nuevos equipamientos ecográficos.

El primer ecógrafo tridimensional se presentó en 1989 en Paris (Voluson 350[®]). Su funcionamiento se basa en el almacenamiento de imágenes bidimensionales paralelas y con una distancia de separación constante, de manera que se aporta una serie de datos (voxels) al ordenador que pueden ser manipulados con libertad después de lo que es la exploración en sí ("off line"). Aproximadamente un volumen se construía con 100-250 imágenes 2D separadas entre sí 0,3-1mm con un tiempo de adquisición entre 15-20seg y un tiempo de reconstrucción menor de 3min. Actualmente los nuevos ecógrafos tienen integrado el sistema 3D y la captación volumétrica se hace en el momento de la exploración.

La ecografía 3D se ha impuesto, desde la década de los noventa, como una modalidad de estudio muy importante y muy publicitada, pero no hay que olvidar que debe ser un método de exploración complementario a la 2D y no debe sustituirlo [363].

Esta modalidad está extendida a muchas otras situaciones (SOP [364], recuento folicular y reproducción [365, 366]) y otros órganos, además es una prueba utilizada también por radiólogos, cirujanos vasculares, y otros especialistas [367-369].

7.2. PARÁMETROS:

Para el estudio de las masas anexiales y para predecir su naturaleza, en la ecografía 3D se usan los mismos parámetros que en la 2D (presencia de áreas sólidas, papilas, etc.) pero con nuevos modos de representación [275, 370].

Una aportación más específica de la ecografía 3D es que tiene más capacidad de detectar la infiltración tumoral en la cápsula y su potencial de diseminación. Comparado con la 2D se ha visto una reducción de los FP con una mejoría del VPP de 54% a 77%.

La ecografía 3D es la técnica con más exactitud a la hora de calcular volúmenes (si bien hay que tener en cuenta que todos los cálculos que miden el volumen son sobreestimaciones sobre la realidad) [371].

Las otras técnicas para calcular volúmenes son:

1. Las fórmulas del elipsoide y trapezoide prolato (ver capítulo de B-mode)
2. La “full planar method” promulgada por Yaman en 1999 y que se basa en la delineación manual en 3D de varias imágenes de la lesión en el mismo plano [372]. Este sistema multiplica por tres el tiempo de estudio y reconstrucción respecto a los sistemas más modernos como el Virtual Organ Computerized Aided anaLysis[®] (VOCAL).

3. El sistema VOCAL diseñado por General Electrics-Kretz es el sistema más novedoso y permite la delineación manual o el uso de esferas en la delineación de la lesión junto con un mecanismo rotacional en varios ángulos.

Comparado con el sistema FPM se ha visto que el sistema VOCAL con un ángulo de rotación de 15° obtiene mejores resultados, además es más rápido y no mucho peor que el de 9° y 6°. A pesar de todo, la comparación con la realidad nos determina los 9° como la rotación óptima. La reproductibilidad de esta técnica tanto interobservador como intraobservador muestra un coeficiente de correlación intraclass (ICC) de 0,998 y se ha demostrado la técnica de elección en estructuras irregulares (son las existentes in vivo) [373-376].

4. El sistema desarrollado por Testa en 2004, usa una técnica similar aplicando un software de extracción de las partes no deseadas de la imagen en los tres planos del espacio. Al igual que el sistema VOCAL este sistema permite calcular volumen e índices de vascularización (relación voxeles blanco/negro y color). Es reproducible y más rápido, pero no tan exacto y menos objetivo [377, 378].

5. El sistema XI-VOCAL[®] (eXtended Imaging VOCAL) es un nuevo sistema que intenta combinar el método VOCAL con el sistema de Testa. Se diferencia del VOCAL estándar en que no usa planos rotacionales sino que la delineación manual se hace como en el sistema de Testa en múltiples imágenes paralelas. Al final se reconstruye una imagen tridimensional sobre la que ya se puede trabajar.

Hasta el momento solamente hay tres estudios publicados con esta técnica [379-381].

6. El SonoAVC es un software desarrollado recientemente e ideal para la extracción de volúmenes esféricos; es un sistema que se está empezando a usar en el estudio de los folículos ováricos en los estudios de reproducción [382].

7.3. NUEVAS APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA 3D:

La posibilidad de hacer cortes en todos los planos del espacio (y no sólo sagitales y transversal como la 2D) con un grosor mucho más fino que la 2D.

Nos permite cuantificar la lesión atendiendo a su escala de grises el Mean Gray Scale (MGS) que es el mismo parámetro que en 2D se interpretaba subjetivamente [370]. Se ha visto que en lesiones malignas el valor medio de esta escala es mayor que en lesiones benignas. Este parámetro es útil también en la caracterización de los ovarios en el SOP [383].

Es manipulable las veces que se quiera off-line y permite la rotación de la imagen en todos los planos del espacio [384].

Permite su uso en aplicaciones de telemedicina.

Tiene medidas más reproducibles tanto intra como interobservador (coeficientes de correlación intraclase e interclase de 0,95), y se han creado sistemas de consenso [375].

Tiene un tiempo de exploración menor que la 2D [363].

Tiene más capacidad para visualizar los ovarios [363] y dentro de éstos de lesiones más pequeñas que las detectadas en 2D [385].

En caso de patología anexial mejora la evaluación morfológica de la 2D (tiene más modalidades de representación del estudio) aumentando la

especificidad y reduciendo los FP sobre todo de los endometriomas y tumores dermoides [5]. Comparando la 2D B-mode y la 3D estándar.

7.4. LIMITACIONES DE LA ECOGRAFÍA 3D:

Necesita ecógrafos y equipos informáticos más potentes, más rápidos y más caros con el fin de obtener un buen estudio final (adquisición, reconstrucción y representación), por lo que no está presente en la práctica clínica diaria de todos los hospitales.

Necesita un entrenamiento específico con una curva de aprendizaje superior al 2D y conocimiento de software informático específico.

En caso de estructuras móviles la adquisición se artefacta con facilidad, y si se reduce el tiempo de adquisición se pierde calidad del estudio. También se puede ver afectado por estructuras móviles cercanas (vasos ilíacos, etc.) [386].

En caso de lesiones grandes que no caben en la zona explorada la adquisición debe hacerse por partes.

En caso de lesiones sólidas la aplicación de la 3D no tiene fundamento porque la mayoría darían la imagen de malignidad [387].

Es más sensible a artefactos, ya que comparte todas las posibilidades de artefactos de la 2D (resolución de imagen, atenuación, propagación), de la 2DPD (ganancia, movimiento, direccionalidad) y presenta fuentes de artefacto intrínsecas (adquisición, renderización, edición del trabajo [388]).

7.5. APLICACIONES ACTUALES DE LA ECOGRAFÍA 3D EN EL DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD:

Dentro del uso 3D se han desarrollado sistemas de scores con el fin de objetivar la impresión del ecografista experto y hacer más reproducibles los resultados obtenidos bien con parámetros propios de la 3D o bien añadiendo parámetros 3D a los scores preexistentes [268].

Aplicación de sistema power Doppler a la 3D para conocer el árbol vascular del tumor y cuantificar los índices de vascularización.

7.6. ESTUDIO POWER DOPPLER 3D:

El estudio Power Doppler 3D es la técnica de imagen ecográfica más moderna, y comparte todas las características de los sistemas 3D y de los sistemas de Power Doppler, pudiendo por lo tanto hacerse la representación gráfica más exacta de la vascularización hasta la fecha entre los métodos diagnósticos no invasivos [275, 389].

El desarrollo del PD se hace a mediados de la década de los noventa tanto a nivel ginecológico como a nivel de otros órganos [390], y su aplicación conjunta con el 3D se hace a partir del año 2000. Los primeros estudios que definen los parámetros de normalidad de los genitales internos usando la tecnología 3DPD se publican en 2002 [391]. Los cambios fisiológicos de la funcionalidad ovárica se han investigado recientemente con 3DPD y no ha aportado ninguna novedad, simplemente mayor exactitud en las mediciones ya que se han hecho con sistemas de cuantificación del 3DPD [9].

7.6.1. PATRON 3DPD SUBJETIVO:

Se basa en analizar el árbol vascular interno de la lesión y hay varias formas de definirlo, [148, 370, 392].

Teóricamente el desarrollo de los vasos en una lesión tumoral se rige por las mismas reglas que existen en la naturaleza para la ramificación de los árboles y para el crecimiento poblacional. El cambio en el patrón de ramificación responde a un cambio intrínseco a la lesión y se ha postulado que esta regulación intrínseca de la ramificación responde a teorías matemáticas de fractales y a la teoría del caos ya que son patrones dinámicos que pueden modificarse sin ningún tipo de orden y en cuestión de minutos .

La teoría de los fractales define un fractal como una estructura que es igual con cualquier magnificación a la que se mire y acorde con esto se ha visto que analizando 1cm^3 de lesión se obtienen los mismos resultados que analizando 50cm^3 .

Los estudios iniciales comparan el patrón subjetivo 3DPD con el estudio Doppler espectral convencional teniendo la nueva técnica mayor sensibilidad tanto en la exploración basal como con el uso de contrastes. Asociando el 3DPD al B-mode se vio que se aumentaba la especificidad sin modificar la sensibilidad [275] y también se vio que aumentaba la sensibilidad de 66% a 77% y la especificidad de 77% a 97,5%.

En la comparación entre patrones subjetivos 2DPD y 3DPD para discriminar la naturaleza de masas altamente sospechosas (áreas sólidas y vascularización central) no se ha visto que el 3DPD mejora la capacidad diagnóstica de la 2DPD por lo que hay autores que desaconsejan su uso [393].

En otro estudio la única mejoría que se vio con 3DPD fue el aumento del VPP de 66% a 80% [385].

La mejor combinación de técnicas ha sido la aplicación de morfología 3D y 3DPD donde se obtuvo una sensibilidad de 100% y especificidad del 98% [378, 389, 394]. Esta combinación no es defendida por Czekierdowski [395] que encuentra una sensibilidad del 92%.

En la valoración retrospectiva de algún tumor benigno caracterizado prequirúrgicamente con 3DPD se ha visto que el cuerpo lúteo tiene pocos vasos (muchas veces uno) con un patrón vascular que rodea el quiste; en los endometriomas y en los tumores dermoides los vasos son más estrechos, con ramificación regular y también se sitúan en la superficie del tumor [290].

7.6.1.1. VENTAJAS:

Comparte todas las ventajas del 2DPD y del 3D.

Es capaz de detectar vasos cada vez más pequeños, incluso menores que la 2DPD (<1mm) [315].

7.6.1.2. INCONVENIENTES:

Igual cualquier técnica de desarrollo reciente son técnicas más caras y con mayor curva de aprendizaje.

Es difícil considerar todo el tumor en el estudio y el tiempo exploratorio es elevado (se calcula que un ecografista experto tarda 2-3min en explorar una esfera de 5cm³).

Igual que todas las técnicas subjetivas el explorador no está ciego a los hallazgos B-mode.

7.6.2. APLICACIONES ACTUALES DEL 3DPD EN EL DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD:

7.6.2.1. TÉCNICAS DE CUANTIFICACIÓN DE VASCULARIZACIÓN:

Sistema 3DPD-VOCAL.

Sistema de TESTA (ver capítulo 3D). Comparado con la valoración mapa color PD o con la valoración cualitativa del 3DPD no se ha visto ninguna mejoría, pero aporta parámetros objetivos. Comparado con VOCAL se ha visto más rápido pero no tan exacto.

7.6.2.2. USO DE MEDIOS DE CONTRASTE: basados en el uso de microburbujas de gas que no difunden hacia fuera del espacio intravascular (Levovist[®]) permite mejorar los resultados del 3DPD aislado. También se han propuesto sistemas cualitativos de valoración de vascularización en esta técnica [392]

Se ha demostrado una sensibilidad y un VPN del 100%, una especificidad del 94% y un VPP del 85,7%.

También es útil en los tumores benignos, en los cuales no se ha demostrado un aumento de la capacidad de visualización de vasos en las áreas sólidas pero sí se ha demostrado vascularización periférica que es típica de estas lesiones.

Los problemas del uso de sistemas de contraste radican en la falta de estandarización de su uso, la falta de protocolos de su administración (bolus, ritmo de infusión, lugar de punción) y el precio del medio de contraste [396].

7.6.3. SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DEL 3DPD. PAPEL DEL SISTEMA VOCAL:

7.6.3.1. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS:

Actualmente el método más utilizado para cuantificar la vascularización en una lesión es el 3DPD-VOCAL.

Este sistema define un volumen bien con formas geométricas clásicas (cubo [397], esfera [319]) o bien con delineación manual (en caso de estructuras irregulares) y dentro de ese volumen se comparan los voxeles de color con los voxeles de blanco/negro, eso nos permite calcular un histograma para la caracterización en MGS y unos índices de vascularización que definiremos a continuación. Hasta la fecha de hoy no existe ningún autor que haya encontrado unos puntos de corte para estos índices de vascularización.

El primer trabajo que documenta la medición cuantitativa del 3DPD con sistema VOCAL es el de Paitleitner en 1999 [397], y él define un cubo del que extrae el Índice de vascularización (IV), el Índice de Flujo (IF), y el Índice de vascularización-flujo (IVF) de 6 tumores ováricos benignos. Con el tiempo han ido apareciendo muchas más publicaciones que acaban de definir y catalogar los tres índices vasculares [398-400].

Índice de vascularización: número de voxeles color/ (voxeles totales-voxeles de fondo). Representa el número de voxeles color en el cubo e indica el número de vasos. Se dimensiona en porcentaje. Es muy útil para diagnosticar situaciones con mucha (inflamación, quistes en segunda fase de ciclo, etc.) o poca vascularización (pseudoquistes, etc.). Los voxeles color no representan estrictamente el número de vasos pero se ha visto que tiene una buena relación con la MVD en estudios histológicos [400].

Índice de flujo: voxeles color promediados según su intensidad/voxeles color. No indica perfusión, es adimensional y su rango es

entre 0-100. Es muy útil en la caracterización de estructuras con mucha intensidad de flujo (endometrio, ovarios estimulados, etc.).

El IF representa una relación matemática muy compleja y no siempre lógica.

Los estudios más recientes proponen el cambio de terminología por "Índice de potencia" ya que este índice no mide flujo propiamente dicho sino la señal media del PD de una determinada zona.

Índice de flujo-vascularización: voxeles color promediados según su intensidad/ (voxeles totales-voxeles de fondo). Combina ambos índices previos y es adimensional. Se obtiene multiplicando entre sí, los índices anteriores y dividiéndolos entre 100.

7.6.3.2. APLICACIONES DEL SISTEMA VOCAL:

El sistema 3DPD-VOCAL con el cubo se ha demostrado muy reproducible tanto intra como interobservador (el que tiene peor reproducibilidad es el IVF) y sencillo, pero tiene el inconveniente de querer cuadrar estructuras que no son cúbicas y que el procesamiento de la imagen requiere tiempo off-line por lo que no parece indicado para la práctica clínica diaria en la mayoría de los hospitales.

A partir de entonces se ha ido utilizando este sistema (normalmente con delineación manual) para diferentes aplicaciones en ginecología y el número de publicaciones ha crecido de manera exponencial:

Determinar los índices de vascularización en situaciones basales de los genitales femeninos con 3DPD-VOCAL [9].

Calcular la perfusión del ovario como predictor de respuesta a la terapia hormonal de la fecundación in vitro (FIV) [401, 402] incluso en pacientes con endometriosis [403].

Cálculo volumen y perfusión endometrial para predecir la implantación embrionaria [404, 405].

Calcular la naturaleza de masas ováricas. El estudio de Alcázar de 2004 es el primero en caracterizar el cáncer de ovario con delineación manual [406].

Posteriormente han surgido nuevos estudios y se ha visto que en estudios de 3DPD-VOCAL con esferas los parámetros que mejor discriminan malignidad de benignidad son el VI y el VFI con unos puntos de corte de 3,85% y 10,6. [378].

7.6.3.3. LIMITACIONES DE LA TÉCNICA:

Se he visto que la técnica 3DPD-VOCAL es reproducible para los tres índices con unos valores de ICC intraobservador superiores al 0,9 (si bien hay autores que discrepan en algún índice en concreto [386, 397]); además el ICC interobservador entre expertos ecografistas y especialistas no ecografistas no varía mucho por lo que es una técnica a priori generalizable a cualquier hospital [320, 373].

En el cálculo de parámetros ováricos no vasculares también se ha demostrado reproducible [386, 406].

Los índices vasculares tridimensionales reflejan la vascularización de una determinada zona en un determinado momento, y además lo que analizan está en constante cambio, es por eso que están sujetos a sesgos relacionados con estos dos conceptos, tiempo y movimiento.

El PD es muy sensible al movimiento, es posible reducir su sesgo con inmovilización de la sonda ecográfica y pidiéndole a la paciente que no se mueva. El tiempo es más difícil de controlar; la adquisición del volumen se realiza durante la sístole y la diástole, y es de suponer que el flujo es más alto

durante la sístole que durante la diástole. En caso de la eco 3D se acepta que durante ambos fenómenos se compensan mutuamente y al final la adquisición de volumen representa una media de la vascularización real [398].

Otra de las limitaciones del estudio 3DPD-VOCAL radica en la elección de los parámetros ecográficos adecuados para cada tipo de situación. Se ha visto que cualquiera de los tres índices varía según usemos alto PRF, bajo WMF, etc [399]. Es por eso que se recomienda una estandarización en el estudio [407].

Se ha visto también que el valor de los índices varía dependiendo de la distancia entre transductor y lesión, de manera que cuanto más alejado, menores son los índices [400]

Las limitaciones específicas de la técnica de delineación manual están basadas en la inclusión de vasos y estructuras que no deberían constar como los vasos ilíacos (tienen mucho IF), en el uso de tiempos de adquisición cortos (se pierde la información de los vasos más pequeños), en la imposibilidad de delinear todo el tumor [406], y en el cálculo de la vascularización en la superficie del volumen seleccionado.

Se añade un sesgo intrínseco conforme a que el operador elige el área seleccionada en base a la eco B-mode, 2DPD y 3D. Una forma de evitar esto sería coger como representativa la zona con índices más altos.

La utilidad de un índice vascular u otro viene determinada por el objetivo del estudio, así en situaciones donde queramos estudiar neovascularización, el indicador ideal sería el IV (ya que se correlaciona bien con el MVD que usan los patólogos), y en situaciones donde queramos estudiar el volumen sanguíneo (estudios endometriales, estudios medicina reproductiva, estudios perfusión placentaria, etc.) el mejor indicador sería el IF.

2. HIPÓTESIS

Los índices de vascularización usando el 3DPD-sistema VOCAL se encuentran más elevados en casos de masas anexiales complejas ecográficamente sospechosas malignas que en las masas complejas benignas.

Existe un punto de corte que nos permite discriminar entre las pacientes con cáncer de ovario y las que tienen lesiones benignas dentro del grupo de pacientes con masa anexial con áreas sólidas y vascularización central.

La aplicación de la estrategia diagnóstica primaria (clínica y ecografía B-mode) y secundaria (ecografía Doppler bidimensional) genera una tasa de FP que se ve reducida por la aplicación de la ecografía tridimensional con 3DPD de manera estadísticamente significativa.

Existe una buena correlación para el cálculo de los índices vasculares tridimensionales entre un ecografista experto y uno no experto en el estudio de masas anexiales complejas usando el sistema VOCAL con la técnica de delineación manual.

El cáncer de ovario presenta síntomas de alarma precoces, por lo que puede ser diagnosticado mediante la anamnesis dirigida de manera fiable y segura.

3. OBJETIVOS

3.1. Valorar la capacidad de los índices vasculares tridimensionales para diagnosticar el cáncer de ovario dentro de pacientes afectas de masas anexiales con áreas sólidas y vascularización central.

3.2. Establecer unos puntos de corte de los índices vasculares tridimensionales que nos permitan diagnosticar con baja tasa de FP el cáncer de ovario dentro del grupo de pacientes con masas anexiales complejas y vascularización central.

3.3. Demostrar que la encuesta de síntomas desarrollada por Goff es útil para diagnosticar el cáncer de ovario en población de alto riesgo de padecerlo.

3.4. Conocer el grado de correlación entre un ecografista experto y uno no experto en el estudio de masas anexiales complejas usando el sistema VOCAL con delineación manual.

4. METODOLOGÍA

1. PACIENTES:

El reclutamiento de pacientes se ha realizado en los Servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Sant Joan de Deu (HSJD) y la Clínica Universitaria de Navarra (CUN) entre Enero 2007 y Junio 2008.

Los criterios de inclusión son:

1. Mujeres.
2. Presencia de masa anexial sospechosa a la ecografía B-mode y estudio Doppler 2D (áreas sólidas y vascularización central).
3. Opción quirúrgica (independientemente de la vía).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que rechazan participar en el estudio.
2. Pacientes con masas anexiales sólidas y vascularizadas en que no se contempla la cirugía por otros motivos (edad avanzada, desea intervención en otro centro, etc.).

Para el cálculo de la muestra se han valorado los estudios de Geomini [370], así encontramos que para obtener diferencias estadísticamente significativas con un valor de confianza de 0.95 y una mínima potencia de 0.8 en el estudio del IV, IF, e IVF necesitaríamos una muestra mínima de 98 personas esperando que la distribución en el grupo de malignos y benignos sea comparable.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Transversal

Prospectivo

Colaborativo.

3. EQUIPAMIENTO:

3.1. UNIDAD ECOGRAFÍAS. SERVICIO OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA HSJD:

Sistema de información clínica GEHOS v9.4 SP6d Magic Software Enterprises Ltd.

Ecógrafo General Electrics Voluson E8 con sonda vaginal y abdominal tridimensionales.

Software de trabajo GE Medical System 4D View[®] v.5.0. (GE Healthcare, Milwaukee, WI). Se usaron los presets ecográficos definidos por el grupo MISUS [407].

3.2 ECOGRAFÍAS. SERVICIO OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA CUN:

Sistema de información clínica CUN[®]

Ecógrafo General Electrics Voluson Expert 730 con sonda vaginal y abdominal tridimensionales.

Software de trabajo GE Medical System 4D View[®] v. 5.0. (GE Healthcare, Milwaukee, WI). Se usaron los presets ecográficos definidos por el grupo MISUS [407].

4. CRONOLOGÍA:

Las pacientes fueron derivadas a cualquiera de los dos centros por parte de sus médicos generales o bien procedían de hospitales de menor complejidad que ante la sospecha de neoplasia de ovario las remitían para valorar tratamiento integral.

Dentro del protocolo de primera visita tanto de la CUN como del HSJD a estas pacientes se les realiza una ecografía transvaginal. El reclutamiento de

las pacientes se inició con la demostración de una lesión anexial con áreas sólidas y vascularización central en la Unidad de Ecografías. En este momento se informó a la paciente sobre el estudio y se entregó un consentimiento informado (ver anexo 1).

Se realizó una anamnesis obstétrico- ginecológica general y otra dirigida en la unidad de ecografías usando la encuesta de Goff et col [216] y se entregó a las pacientes una copia del cuestionario para que lo rellene (ver anexo 2).

Una vez demostrada la presencia de masa anexial sospechosa con la ecografía B-mode usando los parámetros recomendados por MISUS (Potencia 100%, Ganancia -1, Mapa grises M5, Curva dinámica C7, Persistencia P2, Realce E2) se documentó el estudio con la ecografía bidimensional y tras esto se realizó una exploración Doppler completa, con Doppler espectral y Power Doppler según los parámetros de MISUS (Potencia 100%, Ganancia 0,8, Frecuencia media, Calidad normal, Filtro pared B1, PRF 0,6) [407]. El estudio Doppler-espectral se hizo en tres vasos diferentes tomando el de PSV más elevado y el de IR más bajo. Ver figuras 1, 2 y 3.



Figura 1: Imagen B-mode de una masa anexial compleja

Tras esto se realiza una captura volumétrica con Power-Doppler usando el sistema VOCAL preferentemente en fase folicular precoz y se señalará por escrito la zona medida para afinar su análisis anatomopatológico, los parámetros usados fueron el ángulo de volumen suficiente para englobar la lesión sólida, un umbral de 20, calidad A1 y mezcla del 100%.

Tras la adquisición volumétrica se transfieren los datos del estudio con el estándar DICOM (Digital Imaging Communication in Medicine) a un disco duro extraíble conectado a un ordenador portátil.

Los volúmenes adquiridos se almacenan como Archivos de Volumen Cartesiano (*.vol) y las imágenes se almacenan comprimidas en formato *.jpg [408].

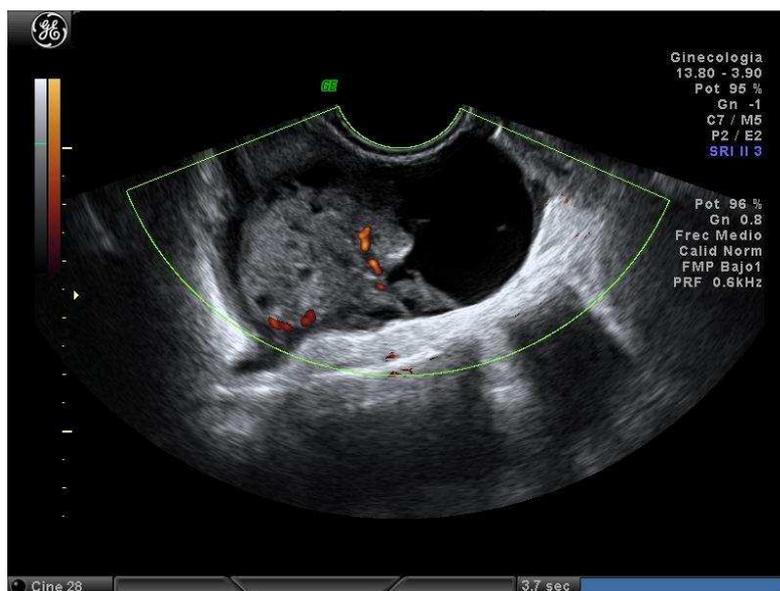


Figura 2: Imagen con Power Doppler color.

La intervención se realiza en el centro de origen de la paciente según el protocolo de cada centro. Dentro del estudio preoperatorio básico, se miden también los niveles de CA 125 sérico utilizando enzima inmunoensayo con un anticuerpo monoclonal (Cobas-Core CA-125-II[®], Laboratories Roche, Basel, Switzerland).

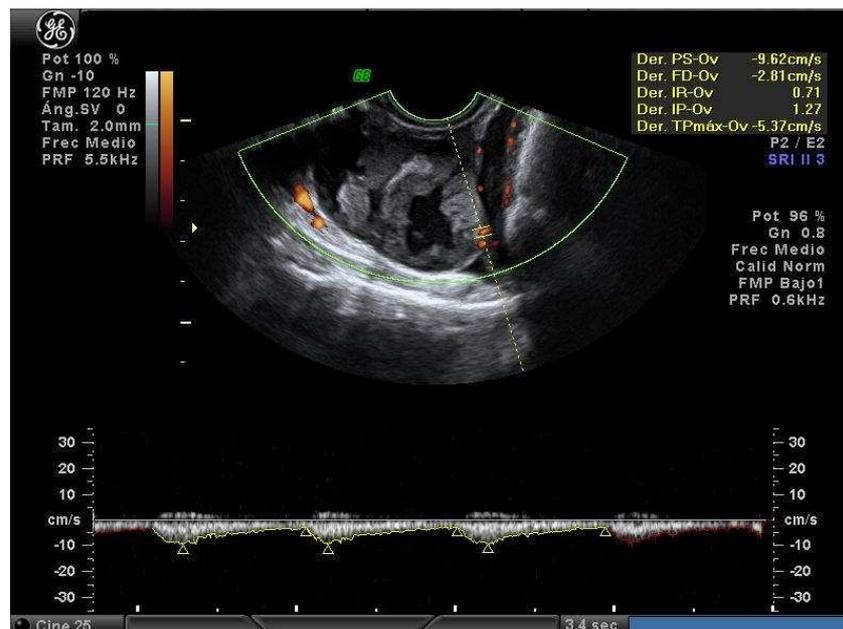


Figura 3: Estudio Doppler pulsado

En el análisis histológico se intenta considerar la zona registrada con la ecografía volumétrica. Se establece el tipo histológico, grado diferenciación, y origen en cada centro hospitalario. Para clasificar el tipo y grado tumorales se usa la clasificación histológica de la OMS [409].

Una vez finalizado el proceso quirúrgico y el procesado de las muestras, se establece el estadio tumoral según la clasificación de la FIGO [76].

5. PROCESADO OFF-LINE CON SISTEMA VOCAL:

Una vez recogidos todos los casos se proceden a la manipulación de la misma. El programa utilizado para calcular los índices vasculares con el sistema VOCAL ha sido el 4D View[®].

El sistema VOCAL permite seleccionar un área dentro de un volumen almacenado y calcular los índices vasculares dentro de dicha área. La forma de seleccionar el área puede ser con cubos, esferas o manual. En nuestro caso optamos por realizar una delineación manual del área sólida más vascularizada (previamente visualizada con 2DPD).

La representación gráfica de los volúmenes almacenados con el 4D View[®] se muestra en la Figura 4. De manera aleatoria se escoge como referencia para trabajar la imagen A y la modalidad Color/Color Surface en la renderización.

Al trabajar con volúmenes y por tanto ser un concepto tridimensional, la delineación manual debe realizarse en todo el perímetro de la lesión, para eso se realiza una rotación del objeto cada 9° para los 180° de rotación posibles.

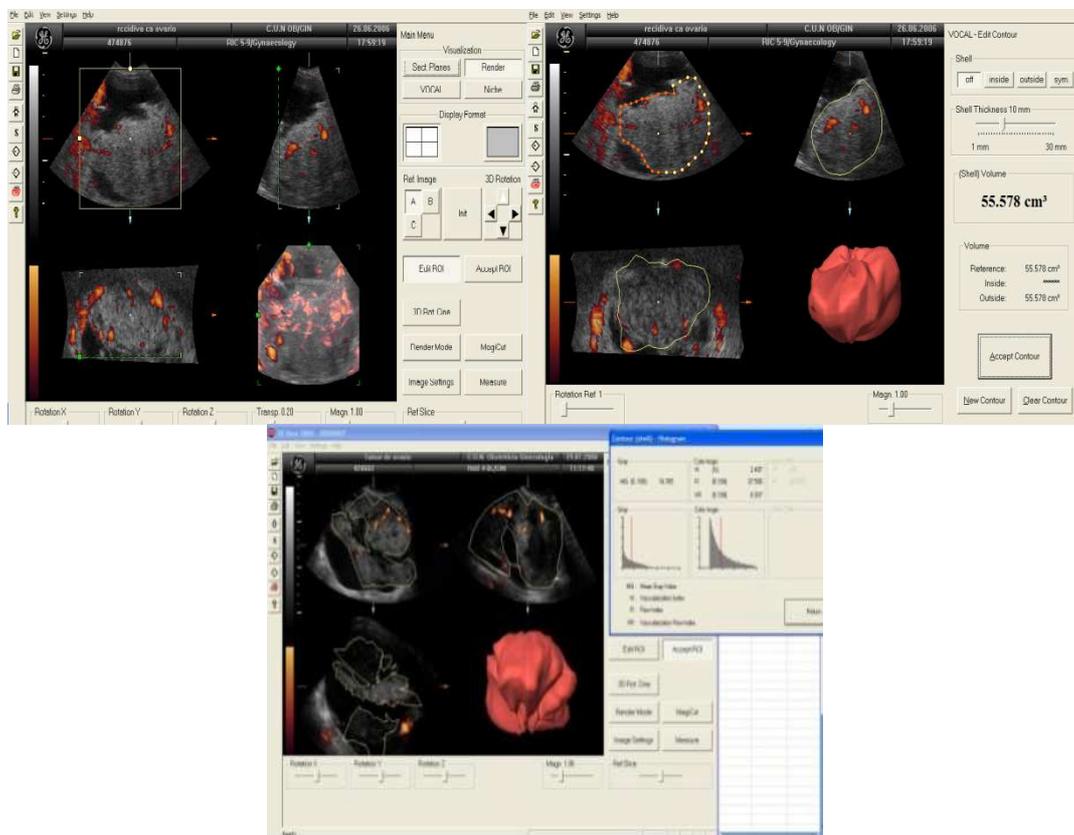


Figura 4: Representación Gráfica Análisis de Volúmenes. a) Volumen capturado. b) Delineación manual y volumen total delineado. c) Histograma con los índices.

De manera preliminar al trabajo actual se llevó a cabo un estudio de cálculo de la variabilidad intra e interobservador para el cálculo de los índices de 3DPD mediante la delimitación manual y la rotación de 9°. El objetivo

principal de este estudio es conocer la capacitación del investigador principal para usar dicha tecnología. En el estudio preliminar se compararon los índices vasculares en una serie corta de tumores malignos de ovario tras el procesado informático por un ecografista experto y uno no experto.

Los resultados obtenidos revelaron que la delineación manual de un volumen almacenado es reproducible, tanto intra como inter-observador (Figura 5).

Table 4. Intraobserver Reproducibility for Observer A

Parameter	Measurements	Mean Difference	95% CI Mean Difference	Intra-CC	95% CI Intra-CC
Volume, cm ³	24	-6.180	-15.215 to 2.825	0.984	0.945 to 0.995
VI, %	24	-2.905	-5.791 to -0.029	0.972	0.902 to 0.992
FI	24	-0.414	-0.806 to -0.023	0.998	0.994 to 1.000
VFI	24	-1.348	-2.875 to 0.178	0.987	0.955 to 0.996

CI indicates confidence interval; and Intra-CC, intraclass correlation coefficient.

Table 5. Intraobserver Reproducibility for Observer B

Parameter	Measurements	Mean Difference	95% CI Mean Difference	Intra-CC	95% CI Intra-CC
Volume, cm ³	24	2.831	-10.327 to 15.991	0.967	0.884 to 0.990
VI, %	24	-0.784	-2.025 to 0.456	0.987	0.956 to 0.996
FI	24	-0.261	-2.231 to 1.709	0.975	0.912 to 0.993
VFI	24	-0.151	-0.747 to 0.446	0.992	0.972 to 0.998

CI indicates confidence interval; and Intra-CC, intraclass correlation coefficient.

Table 6. Interobserver Reproducibility Between Observers

Parameter	Measurements	Mean Difference	95% CI Mean Difference	Inter-CC	95% CI Inter-CC
Volume, cm ³	24	1.853	-6.056 to 9.761	0.988	0.957 to 0.996
VI, %	24	1.313	-0.806 to 3.432	0.954	0.840 to 0.987
FI	24	-3.888	-7.097 to 0.680	0.924	0.736 to 0.978
VFI	24	0.304	-0.679 to 1.287	0.973	0.905 to 0.992

Figura 5: Tablas de correlación inter e intraobservador

6. ESTUDIO ESTADÍSTICO:

Todos los datos obtenidos y considerados como variables a estudio fueron almacenados y estudiados con el paquete de software estadístico SPSS v15.0[®] (SPSS Inc, Chicago, IL).

6.1. VARIABLES A ESTUDIO:

Anamnesis: Se consideran variables cualitativas el estado hormonal, antecedentes familiares de interés (cánceres ginecológicos, etc.), antecedentes personales de interés (tratamientos cánceres ginecológicos) y la paridad de la paciente (nulipara, un hijo, más de un hijo)

De manera cuantitativa se considera la edad de la paciente, la edad de la menarquia.

Se considera a una paciente en estado menopáusico si presenta amenorrea de una año de evolución o bien si está histerectomizada y tiene más de 50 años.

Sintomatología de la paciente: se clasifica el grado de sospecha de manera cualitativa entre “sospechoso” y “no sospechoso” de manera cualitativa según encuesta de Goff [216].

Exploración física: se clasifica entre “exploración sospechosa” y “no sospechosa” [221].

Determinación de marcadores tumorales: CA 125 en U/mL. Se codifica como variable cuantitativa continua y también tomando el límite de 35 U/mL de manera cualitativa según sea mayor o menor de dicho valor.

ECO B-mode: medida de la lesión y del ovario en los tres ejes del espacio así como el cálculo del volumen total del tumor según la fórmula del elipsoide prolato ($D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$) todas las variables son cuantitativas continuas.

Se registra la presencia o ausencia de ascitis de manera cualitativa según [260].

También se establece un clasificación del patrón ecográfico de la lesión con B-mode según los criterios de IOTA en sólido, unilocular sólido, multilocular, no clasificable [260].

Se clasifica también el lado de la tumoración y si es bilateral o no de manera cualitativa.

ECO Power Doppler 2D y estudio Doppler espectral: Se registra el “mapa vascular” subjetivo según sean lesiones poco vascularizadas, moderadamente vascularizadas o muy vascularizadas de manera cualitativa.

Los índices Doppler 2D como el IP, IR y PSV de la lesión se miden en tres ocasiones y consideramos la de mayor velocimetría y menor resistencia tomando como límites de referencia $PSV > 10\text{cm/s}$ e $IR \leq 0,45$. Se registran los valores de manera cuantitativa continua y se agrupan de manera cualitativa en cuatro categorías (Alta Velocidad/Alta Resistencia, Baja Velocidad/Baja Resistencia, Alta Velocidad/Baja Resistencia, Baja Velocidad/Alta Resistencia).

ECO Power Doppler 3D (sistema VOCAL): se realiza el análisis del área de la lesión vascularizada según lo visto previamente con Doppler 2D, tras la delineación manual se calcula el histograma y se obtienen los valores IV, IF, y VIF. La codificación es en variables cuantitativas continuas.

Anatomía patológica: Se crean variables cualitativas para el tipo histológico (maligno primario/maligno metastásico/benigno/borderline), grado de diferenciación (moderado, poco, muy diferenciado).

Estadio FIGO: se codifican los estadios FIGO de manera cualitativa.

6.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

De manera preliminar se realiza una valoración descriptiva de los valores de las variables descritas previamente.

Para las variables cuantitativas se calcularon según la dispersión de la distribución de los valores la media, la desviación estándar y los intervalos de confianza en caso de variables con valores de distribución normal. Se calculó la mediana y el rango intercuartil en caso de variables con valores que no seguían una distribución normal.

Para las variables cualitativas se calcularon el número de los casos y el porcentaje de los mismos.

En caso de las variables cuantitativas se comprobó si la distribución de los valores seguía una distribución normal o no según el test del estadístico de Kolmogorov-Smirnov.

6.3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

Las variables cualitativas de dos categorías se compararon mediante el test de Chi-cuadrado. En caso de necesitar comparar las diferentes categorías de una variable entre sí se usó la prueba F de Fisher.

La comparación entre variables cuantitativas de distribución normal y las cualitativas se realiza usando el test ANOVA de una vía con el test post-hoc de Bonferroni.

En caso de no ser distribuciones normales se utiliza el test de la U de Mann-Whitney para comparar dos grupos y el test de Kruskal-Wallis en la comparación de más de dos grupos.

Se consideró un nivel de significación $p < 0,05$ para todos los test empleados.

Una vez establecida la significación estadística de la valoración de los índices vasculares tridimensionales se determinan los puntos de corte que manteniendo una buena sensibilidad (mínimo del 90%) tienen la más alta especificidad. La prueba utilizada para este cálculo es la curva ROC.

7. ASPECTOS ÉTICOS:

Dentro del proceso de tratamiento de las pacientes afectadas por una masa anexial compleja y manejadas bajo la sospecha de cáncer de ovario, participar en este estudio no supone más molestia que hacerse a nivel preoperatorio una ecografía 3DPD al mismo equipamiento que se realiza la ecografía transvaginal o abdominal protocolizada. El estudio ecográfico es inocuo y de corta duración.

En el caso de las pacientes tratadas en la CUN y el HSJD esta exploración se hará en el mismo momento que se realice la ecografía diagnóstica.

Se entregará a la paciente una copia del consentimiento informado para que lo lea y lo firme en caso de que acepte participar en el estudio (ver anexo 1).

Existe aprobación por parte del Comité de Ética del HSJD y de la CUN.

8. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN:

No se necesita financiación para la compra de equipamiento ecográfico ya que está presente en ambos servicios y ha sido financiado con los fondos respectivos de cada hospital.

No se contempla ningún beneficio económico directo para los investigadores participantes en el estudio.

No se contempla ningún beneficio económico directo para las pacientes participantes en el estudio.

9. RECOGIDA DE DATOS:

La recogida de datos se hace en base a los sistemas de información clínica descritos en los diferentes hospitales (GEHOS[®] y CUN[®]), y se registran en una tabla de recogida de datos.

5. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES:

El tamaño muestral final ha sido de 143 pacientes con una edad media de 50,3 años y todas de raza blanca. En nueve casos se encontraron masas anexiales bilaterales, siendo en un caso tumoraciones benignas, en otro caso metastásico de estómago y en otro tumores bilaterales (estadío FIGO >II), ver tabla 3.

Se encontraban en período fértil el 46,2% de las pacientes (66 casos) y el 53,8% (77 casos) eran menopáusicas. La edad media de la menarquía fueron los 12,7 años.

En el 51,1% de los casos (24 pacientes) las pacientes presentaban algún antecedente personal de historia de cáncer ginecológico (ovario, endometrio o mama).

Habían tenido algún hijo el 74,2% de las pacientes y eran nulíparas el 25,8%.

La sintomatología de las pacientes se estudió según la clasificación de síntomas de Goff. El 29,9% de las pacientes presentaba sintomatología sospechosa (38 pacientes), el 22% presentaba sintomatología inespecífica no sospechosa de neoplasia de ovario y el 48% (un total de 61 pacientes) no presentaba ningún tipo de sintomatología.

La exploración abdominal y pélvica destacó la gran prevalencia de la presencia de ascitis (68 pacientes, que supone un 48% del total y un 91% del grupo de exploración sospechosa). En global, presentaban exploración sospechosa un total de 74 pacientes (57,4%).

El Ca 125 se midió en U/mL, la distribución de sus valores es asimétrica, su valor medio (mediana) es de 111 U/mL con un rango intercuartil de 486,10 U/mL e intervalo de 5-20791 U/mL.

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES:

2.1. PARÁMETROS 2D:

Las tumoraciones estaban en el anejo derecho en el 52% de los casos y en el izquierdo en el 48%.

El diámetro máximo medio tiene también una distribución asimétrica, su valor medio (mediana) fue de 72cm, con un rango intercuartil de 50cm y un intervalo de 4-251cm.

Con la fórmula del elipsoide prolato ($\text{volumen} = D^1 \times D^2 \times D^3 \times \pi/6$) se realizó un cálculo del volumen total de la lesión. Su distribución es asimétrica, su valor medio (mediana) es de $134,93\text{cm}^3$, el rango intercuartil es de $387,8\text{cm}^3$, y el intervalo de $0,02-4212\text{cm}^3$.

Según la clasificación de IOTA [260], los tumores se clasificaron en sólidos (78 casos), unilocular sólido (30 casos), multilocular sólido (43 casos) y en un caso no se pudo establecer el patrón ya que presentaba características intermedias.

Según el patrón bidimensional Power Doppler, el “mapa color” se catalogó de manera subjetiva en tumores muy vascularizados (79 casos), moderadamente vascularizados (40 casos) y poco vascularizados (33 casos).

El estudio velocimétrico reveló una distribución normal de los tres índices vasculares 2D; el IP medio es de 0,78 (desviación típica de 0,36), el IR medio es de 0,49 (desviación típica de 0,14), y la PSV media de 16,02cm/s (desviación típica de 10,07cm/s). Ver figura 5.

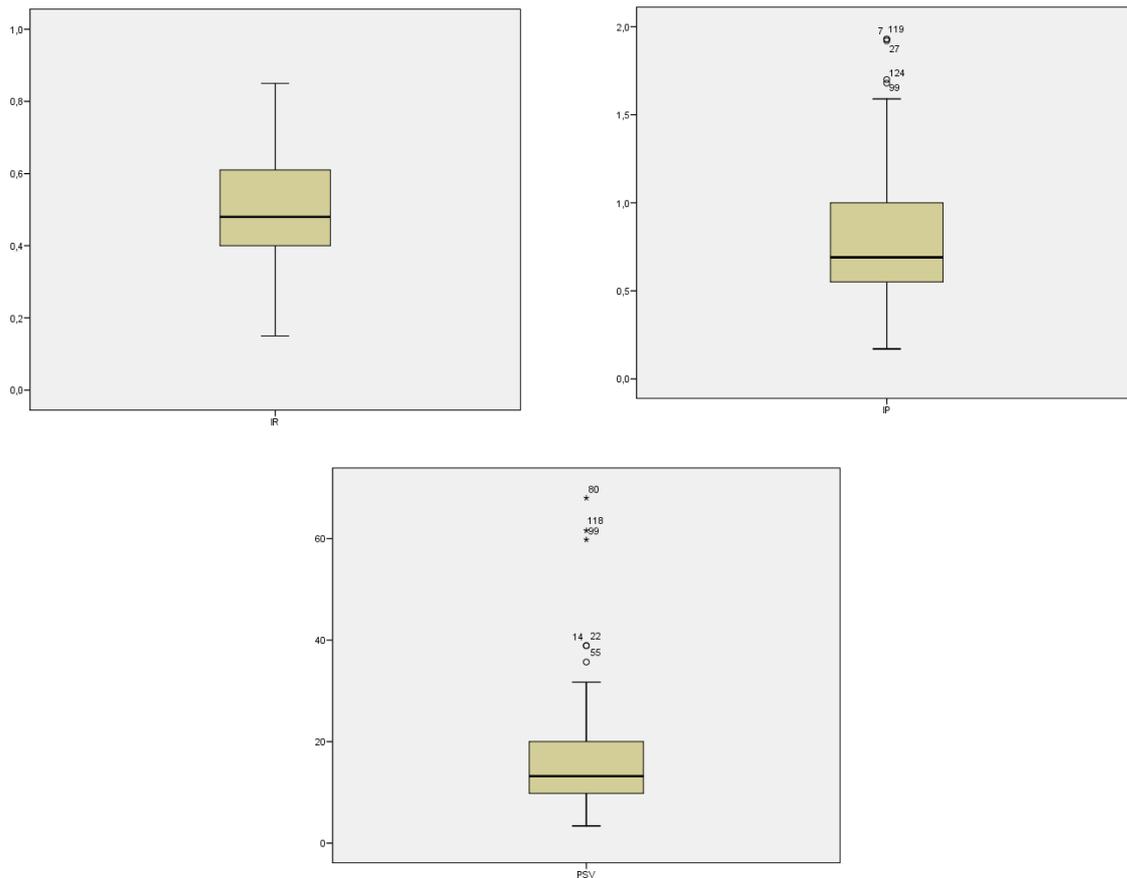


Figura 5: a) Distribución del IR. b) Distribución del IP. c) Distribución del PSV

Si se agrupan los índices en función de los valores de referencia de IR 0,45 y PSV 10cm/s se obtienen cuatro categorías divididas de la siguiente forma: BajaV/BajaR 36 casos (26,5%), BajaV/AltaR 18 casos (13,2%), AltaV/AltaR 63 casos (46,3%), AltaV/BajaR 19 casos (14%).

2.2. PARÁMETROS 3D:

Los parámetros vasculares tridimensionales medidos fueron el IV, IF e IVF.

La distribución de valores del IV e IVF no sigue una distribución normal, en cambio la distribución del IF sí que es una distribución normal. La

distribución de valores de los tres índices se puede ver en la tabla 1 y en la figura 6.

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS VASCULARES 3D

IV (%)	MEDIANA	7,42
	MÍNIMO-MÁXIMO	0,03-43,14
	AMPLITUD INTERCUARTIL	11,031
IF	MEDIA	32,95
	INTERVALO DE CONFIANZA	31,8-34,10
	DESV. TÍPICA.	7,19
IVF	MEDIANA	2,43
	MÍNIMO-MÁXIMO	0,005-14,33
	AMPLITUD INTERCUARTIL	4,52

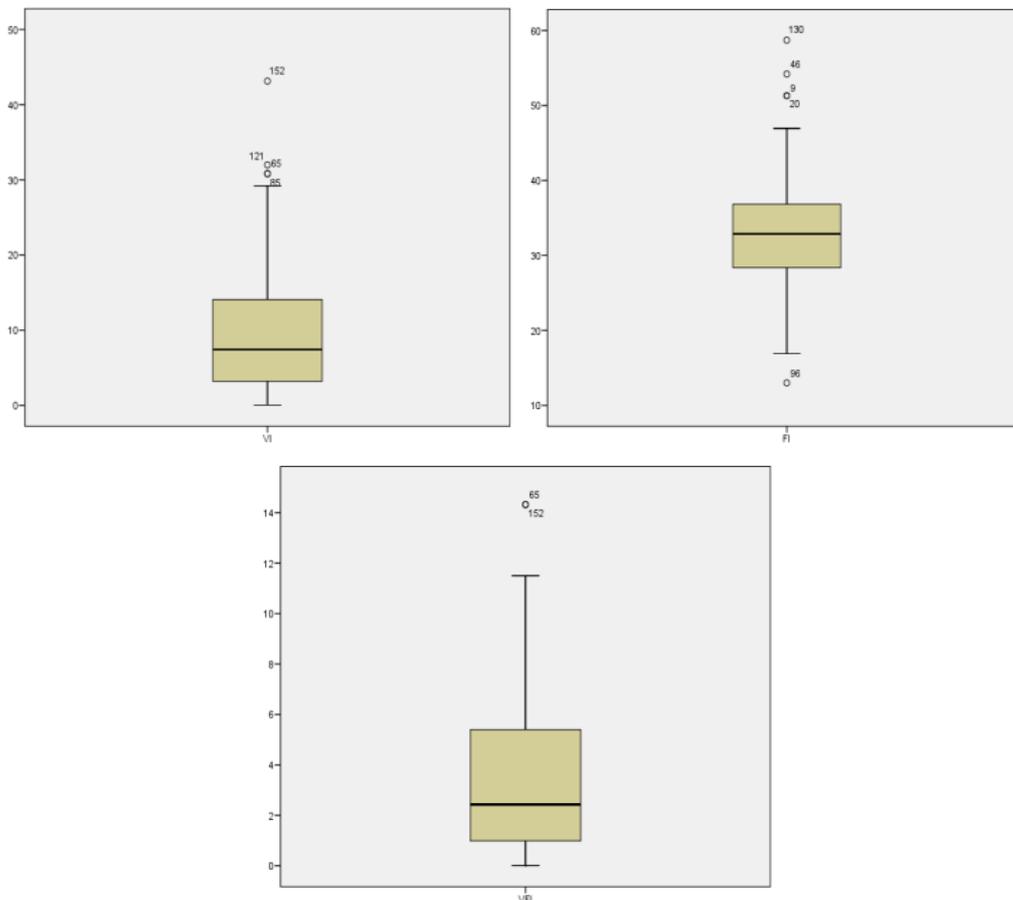


Figura 6: a) Distribución del IV. b) Distribución del IF. c) Distribución del IVF

2.3. HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN:

Del total de tumores (n=152) el 74,3% son malignos (113 casos) y el 25,7% son benignos (39 casos).

La subclasificación del tipo tumoral se puede ver en la tabla 2.

TABLA 2: CLASIFICACIÓN DEL TIPO TUMORAL

	RECuento	%
MALIGNO PRIMARIO	79	51,97
MALIGNO METASTASICO	25	16,44
BDL	9	5,92
SUBTOTAL	113	74,33
BENIGNO	39	25,65
TOTAL	152	100

La histología de los tumores bilaterales se puede ver en la tabla 3.

TABLA 3: TUMORES BILATERALES

	HISTOLOGÍA	GRADO DIFERENCIACIÓN	FIGO
1	CISTADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR	INDIFERENCIADO	IIIC
2	CISTADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR	BIEN DIFERENCIADO	IIIC
3	CISTADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR	INDIFERENCIADO	IIIC
4	CISTADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR	.	IIIB
5	CISTADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR	MODERADO	.
6	ENDOMETRIOSIS	.	.
7	CISTADENOCARCINOMA MUCINOSO	INDIFERENCIADO	IIIC
8	CISTADENOCARCINOMA MUCINOSO	INDIFERENCIADO	IIIC
9	MM GÁSTRICO		

Los subtipos de tumores benignos se pueden ver en la tabla 4.

TABLA 4: TUMORES BENIGNOS

		RECuento	%
EPITELIAL SEROSO	CISTOADENOMA SEROSO	3	
	CISTADENOFIBROMA SEROSO	2	12,82
EPITELIAL MUCINOSO	CISTADENOMA MUCINOSO	4	
	CISTADENOFIBROMA MUCINOSO	1	12,82
CORDONES SEXUALES	TUMOR DE LA GRANULOSA	1	
	FIBROMA/TECOMA	6	17,94
CELULAS GERMINALES	TERATOMA MADURO	8	
	STRUMA OVARIUM	2	25,64
LESIONES PSEUDOTUMORALES	QUISTE SIMPLE/HEMORRÁGICO	5	
	ABSCESO	2	
	ENDOMETRIOSIS	4	
	HEMATOMA	1	30,76
TOTAL		39	100

Los subtipos de tumores malignos se pueden ver en la tabla 5.

TABLA 5 : TUMORES MALIGNOS

		RECuento	%
EPITELIALES SEROSOS	CISTADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR	51	45,13
	CISTADENOCARCINOMA MUCINOSO	20	17,69
EPITELIALES ENDOMETRIOIDES	CISTADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE	9	
	SARCOMA ESTROMAL	1	8,84
OTROS EPITELIALES	ADENOCARCINOMA CELULAS CLARAS	2	
	CARCINOMA INDIFERENCIADO	3	4,42
CORDONES SEXUALES	SERTOLI-LEYDIG	1	0,88
CELULAS GERMINALES	TERATOMA INMADURO	1	0,88
METÁSTASIS		25	22,12
TOTAL		113	100

Los tumores metastásicos suponen el 22,12% del total de tumores malignos, su división por órganos de origen puede verse en la tabla 6:

TABLA 6: TUMORES METASTÁSICOS

MAMA	2
PULMON	1
RECTO	4
ENDOMETRIO	2
LINFOMA	1
GASTRICO	4
INTESTINAL	9
HEPATOCARCINOMA	1
SARCOMA RETROPERITONEAL	1
TOTAL	25

La extensión tumoral se catalogó según los criterios de FIGO. No se registró el estadio FIGO en siete casos pertenecientes al grupo de “malignos primarios” [76], y se puede ver en la tabla 7.

TABLA 7: ESTADIOS FIGO

	Recuento	%
IA	21	25,93
IC	3	3,70
IIA	1	1,23
IIB	4	4,94
IIC	2	2,47
IIIB	2	2,47
IIIC	39	48,15
IV	6	7,41
No Estadificados	3	3,70
TOTAL	81	100

3. COMPARACIÓN SEGÚN HISTOLOGÍA:

3.1. CARACTERIZACIÓN PACIENTES:

a) Edad: la comparación de la media de edad con los grupos tumorales maligno/benigno y los diferentes subtipos de maligno refleja diferencias estadísticamente significativas como se ven en las tablas 8, 9 y en la figura 7.

TABLA 8: COMPARACIÓN EDAD CON TIPO TUMORAL

	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA AL 95%	
				LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
MALIGNO	105,00	52,59	14,37	49,81	55,37
BENIGNO	38,00	44,29	11,65	40,46	48,12
TOTAL	143	50,38	14,15	48,05	52,72

$p=0,002$ (ANOVA)

Dentro de los subgrupos de tumores malignos, sólo se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad entre tumores malignos primarios y benignos y entre tumores malignos primarios y BDL.

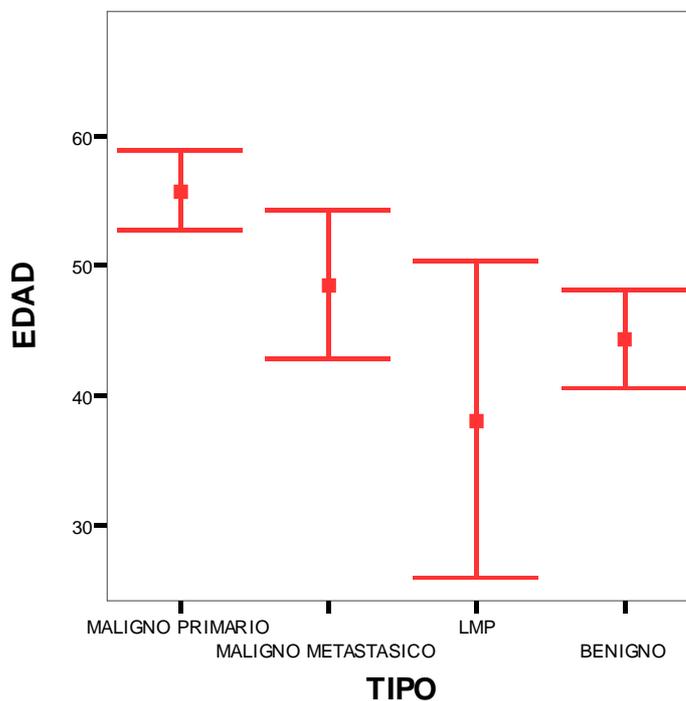
TABLA 9: COMPARACIÓN EDAD CON SUBTIPO TUMORAL

	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA AL 95%	
				LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
A.MALIGNO PRIMARIO	72	55,76	13,01	52,71	58,82
B.MALIGNO METASTASICO	24	48,50	13,80	42,67	54,33
C.BDL	9	38,11	16,09	25,74	50,48
D.BENIGNO	38	44,29	11,65	40,46	48,12
TOTAL	143	50,38	14,15	48,05	52,72

A vs C $p=0,001$ (ANOVA)

A vs D $p=0,000$ (ANOVA)

Figura 7:



Comparación entre edad y subtipos tumorales

b) Paridad: se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que nulíparas y las que han tenido uno o más hijos en relación al tipo tumoral. Ver tabla 10.

TABLA 10: COMPARACIÓN PARIDAD Y TIPO TUMORAL

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
NULIPARA	Recuento	18	14	32
	%	19,78	42,42	25,81
≥ UN HIJO	Recuento	73	19	92
	%	80,22	57,58	74,19
TOTAL	Recuento	91	33	124
	%	100	100	100

p=0,012 (Chi-Cuadrado Pearson)

c) Estado menopáusico: la comparación entre el estado menopáusico y el tipo tumoral se puede ver en la tabla 11. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la comparación de ambos grupos.

TABLA 11: COMPARACIÓN CON SITUACIÓN HORMONAL

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
MENOPAUSIA	Recuento	65	12	77
	%	61,90	31,58	53,85
NO MENOPAUSIA	Recuento	40	26	66
	%	38,10	68,42	46,15
TOTAL	Recuento	105	38	143
	%	100	100	100

p=0,001 (Chi-Cuadrado Pearson)

d) Sintomatología de las pacientes: la comparación entre las pacientes con sintomatología sospechosa y no sospechosa y el tipo tumoral refleja diferencias estadísticamente significativas. Se demuestra que la exploración de los síntomas es una prueba más específica que sensible ya que del grupo “maligno” sólo el 36,7% tienen síntomas sospechosos y en cambio dentro del grupo “benigno” el 86,5% no tienen síntomas sospechosos. Ver tabla 12.

TABLA 12: ENCUESTA SÍNTOMAS Y TIPO TUMORAL

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
SOSPECHOSO	Recuento	33	5	38
	%	36,67	13,51	29,92
NO SOSPECHOSO	Recuento	57	32	89
	%	63,33	86,49	70,08
TOTAL	Recuento	90	37	127
	%	100	100	100

p=0,007 (Chi-Cuadrado Pearson)

e) Exploración física: las diferencias entre la exploración física y el tipo tumoral también son estadísticamente significativas como se ve en la tabla 13

también es una prueba más equilibrada en cuanto sensibilidad y especificidad que la encuesta de síntomas.

TABLA 13: COMPARACIÓN ENTRE EXPLORACIÓN FÍSICA Y TIPO TUMORAL

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
SOSPECHOSA	Recuento	61	13	74
	%	63,54	39,39	57,36
NO SOSPECHOSA	Recuento	35	20	55
	%	36,46	60,61	42,64
TOTAL	Recuento	96	33	129
	%	100	100	100

p=0,014 (Chi-Cuadrado Pearson)

f) CA 125 (U/mL): Se observan diferencias estadísticamente significativas entre la dispersión de los valores dentro del grupo de benignos y de malignos. Ver tabla 14.

TABLA 14: VALORES CA 125 (U/mL) EN AMBOS GRUPOS

	MALIGNO	BENIGNO
MEDIANA*	248,2	19,5
RANGO INTERCUARTIL	660,24	24,8
MÍNIMO-MÁXIMO	8,20-20791	5-147

* p=0,000 (U de Mann-Whitney)

En caso de establecer el límite de niveles plasmáticos de Ca 125 en 35 U/mL y compararlo con el tipo histológico también se ven diferencias estadísticamente significativas, de modo que en el 92% de los malignos el Ca 125 se encuentra

> 35 U/mL y sólo está elevado por encima de ese valor en el 7,2% de los benignos. Ver tabla 15.

TABLA 15: COMPARACIÓN CON LOS LÍMITES DEL CA 125

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
<35 U/mL	Recuento	77	6	83
	%	77,78	24,00	66,94
>35 U/mL	Recuento	22	19	41
	%	22,22	76,00	33,06
TOTAL	Recuento	99	25	124
	%	100	100	100

$p=0,000$ (Chi-Cuadrado Pearson)

3.2. MORFOLOGÍA TUMORAL:

a) Diámetro máximo y volumen tumoral: no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la comparación entre el diámetro máximo, el volumen tumoral y el tipo tumoral benigno/maligno. Ver tabla 16.

TABLA 16: COMPARACIÓN ENTRE PARÁMETROS 2D Y MALIGNIDAD

		N	RANGO PROMEDIO	SIGNIFICACIÓN
D1	MALIGNO	108	75,25	0,55
	BENIGNO	39	70,52	
	TOTAL	147		
PROLATO	MALIGNO	106	75,43	0,24
	BENIGNO	39	66,37	
	TOTAL	145		

b) Ascitis: la presencia de ascitis en el estudio ecográfico es un marcador bastante específico ya que dentro del grupo de los benignos, el

76,3% no tenían ascitis. La presencia de ascitis no es una prueba muy sensible ya que sólo está presente en el 57,8% de los casos de malignidad. Ver tabla 17.

TABLA 17: PRESENCIA DE ASCITIS

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
SI	Recuento	59	9	68
	%	57,84	23,68	48,57
NO	Recuento	43	29	72
	%	42,16	76,32	51,43
TOTAL	Recuento	102	38	140
	%	100	100	100

p=0,000 (Chi-Cuadrado Pearson)

c) Patrón ecográfico bidimensional: se observan diferencias estadísticamente significativas con una significación global de p=0,009 para la comparación entre el patrón de la lesión (sólido/unilocular sólido/multilocular sólido) y el tipo histológico.

Usando la prueba F de Fischer se llega a la conclusión que las diferencias son significativas al comparar el grupo de sólido vs. unilocular sólido y el grupo sólido vs. multilocular sólido, pero no al comparar unilocular sólido vs. multilocular sólido. Ver tabla 18.

TABLA 18: COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DEL PATRÓN ECOGRÁFICO B-MODE

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
A. SOLIDO	Recuento	66	12	78
	%	58,41	30,77	51,32
B. UNILOCLAR SOLIDO	Recuento	18	12	30
	%	15,93	30,77	19,74
C. MULTILOCLAR SOLIDO	Recuento	29	14	43
	%	25,66	35,90	28,29
D. NO CLASIFICABLE	Recuento	0	1	1
	%	0,00	2,56	0,66
TOTAL	Recuento	113	39	152
	%	100	100	100

Significación global $p=0,009$ (Chi-Cuadrado Pearson)

A vs. B $p=0,009$ (F de Fisher)

A vs. C $p=0,037$ (F de Fisher)

B vs. C $p= 0,62$ (F de Fisher)

3.3. PARÁMETROS DOPPLER 2D:

a) Mapa color: se observan diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes categorías de mapa color (muy vascularizado, moderadamente vascularizado, poco vascularizado) y el tipo maligno/benigno.

Dentro del análisis de subgrupos se encuentra que la diferencia se da entre el grupo de tumores muy vascularizado vs. moderado, y muy vascularizados vs. poco vascularizados. Ver tabla 19.

b) Índices vasculares 2D (IP, IR, PSV): no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los diferentes índices con el tipo ni el subtipo tumoral.

TABLA 19: COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DEL MAPA COLOR

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
A.MUCHA VASCULARIZACION	Recuento	73	6	79
	%	64,60	15,38	51,97
B.MODERADA VASCULARIZACION	Recuento	26	14	40
	%	23,01	35,90	26,32
C.POCA VASCULARIZACION	Recuento	14	19	33
	%	12,39	48,72	21,71
TOTAL	Recuento	113	39	152
	%	100	100	100

Significación global $p=0,000$ (Chi-Cuadrado Pearson)

A vs. B $p=0,0004$ (F de Fisher)

A vs.C $p=0,0001$ (F de Fisher)

B vs.C $p=0,06$ (F de Fisher)

3.4. ÍNDICES VASCULARES 3DPD:

De manera preliminar al estudio principal se llevó a cabo un estudio con el fin de valorar la reproducibilidad inter e intraobservador entre dos observadores ecografistas, uno experto (J.L.A) y otro inexperto (D.R.M). Los resultados obtenidos en dicho estudio se muestran en el anexo 3.

TABLA 20: RESUMEN DE LA COMPARACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES VASCULARES 3D Y EL TIPO TUMORAL

		MALIGNO	BENIGNO
IV (%)	Mediana*	9,36	3,3
	Rango intercuartil	11,31	5,61
	Mínimo-Máximo	0,03-43,14	0,04-16,66
IF	Media**	34,31	28,95
	Desviación típica	6,5	7,7
	Intervalo confianza	33,11-35,52	26,45-31,45
IVF	Mediana***	3,23	1,15
	Rango intercuartil	4,43	2,27
	Mínimo-Máximo	0,01-14,33	0,01-11,50

* $p=0,000$ (U de Mann-Whitney)

** $p=0,000$ (ANOVA)

*** $p=0,000$ (U de Mann-Whitney)

La comparación de los diferentes índices con el tipo y subtipo tumoral puede verse de forma resumida en las tablas 20 y 21.

a) Índice de flujo (IF): la comparación de los valores del IF con el tipo tumoral (benigno/maligno) mediante el análisis de la varianza muestra una significación estadísticamente significativa con una “p” global de 0,000. El análisis con las subcategorías de tumores muestra una relación estadísticamente significativa entre maligno primario y benigno, entre maligno metastásico y benigno a pesar de haber gran solapamiento de valores como se puede ver en la figura 8. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de BDL con el resto de grupos para el IF. Ver tabla 22.

TABLA 21: RESUMEN DE LA COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES VASCULARES 3D Y LOS SUBTIPOS TUMORALES

		MALIGNO PRIMARIO	MALIGNO MM	BDL	BENIGNO
IV (%)	Mediana*	9,40	11,10	8,50	3,30
	Rango intercuartil	12,62	9,62	9,12	5,60
	Mínimo-Máximo	0,88-43,14	0,03-30,83	0,48-13,30	0,04-16,66
IF	Media**	34,54	34,66	30,59	28,95
	Desviación típica	6,29	7,08	5,81	7,70
	Intervalo confianza	33,59-36,39	30,56-36,41	26,12-35,06	26,45-31,45
IVF	Mediana***	3,43	3,00	2,27	1,15
	Rango intercuartil	4,57	3,91	3,05	2,27
	Mínimo-Máximo	0,23-14,33	0,01-14,32	0,12-4,50	0,01-11,50

* p=0,000 (Kruskal-Wallis)

** p=0,000 (ANOVA)

*** p=0,000 (Kruskal-Wallis)

TABLA 22: COMPARACIÓN DE LOS VALORES DEL IF ENTRE LOS DIFERENTES SUBTIPOS TUMORALES

SUBIPO TUMORAL	SUBTIPO TUMORAL	SIGNIFICACIÓN
MALIGNO PRIMARIO	Maligno metastásico	1,00
	BDL	0,60
	Benigno	0,000*
MALIGNO METASTÁSICO	Maligno primario	1,00
	BDL	0,76
	Benigno	0,008*
BDL	Maligno primario	0,60
	Maligno metastásico	0,76
	Benigno	1,00
BENIGNO	Maligno primario	0,000*
	Maligno metastásico	0,000*
	BDL	1,00

* Hay significación estadística

b) Índice de vascularización (IV): se observan diferencias estadísticamente significativas a la hora de comparar las medianas del IV en

los grupos de tumores malignos y benignos con la prueba U de Mann-Whitney. El desglose en subcategorías tumorales refleja también diferencias estadísticamente significativas entre maligno primario y benigno, maligno metastásico y benigno, pero no al analizar los malignos entre sí ni al analizar el grupo de BDL con el resto de grupos. Ver tabla 21 y figura 9.

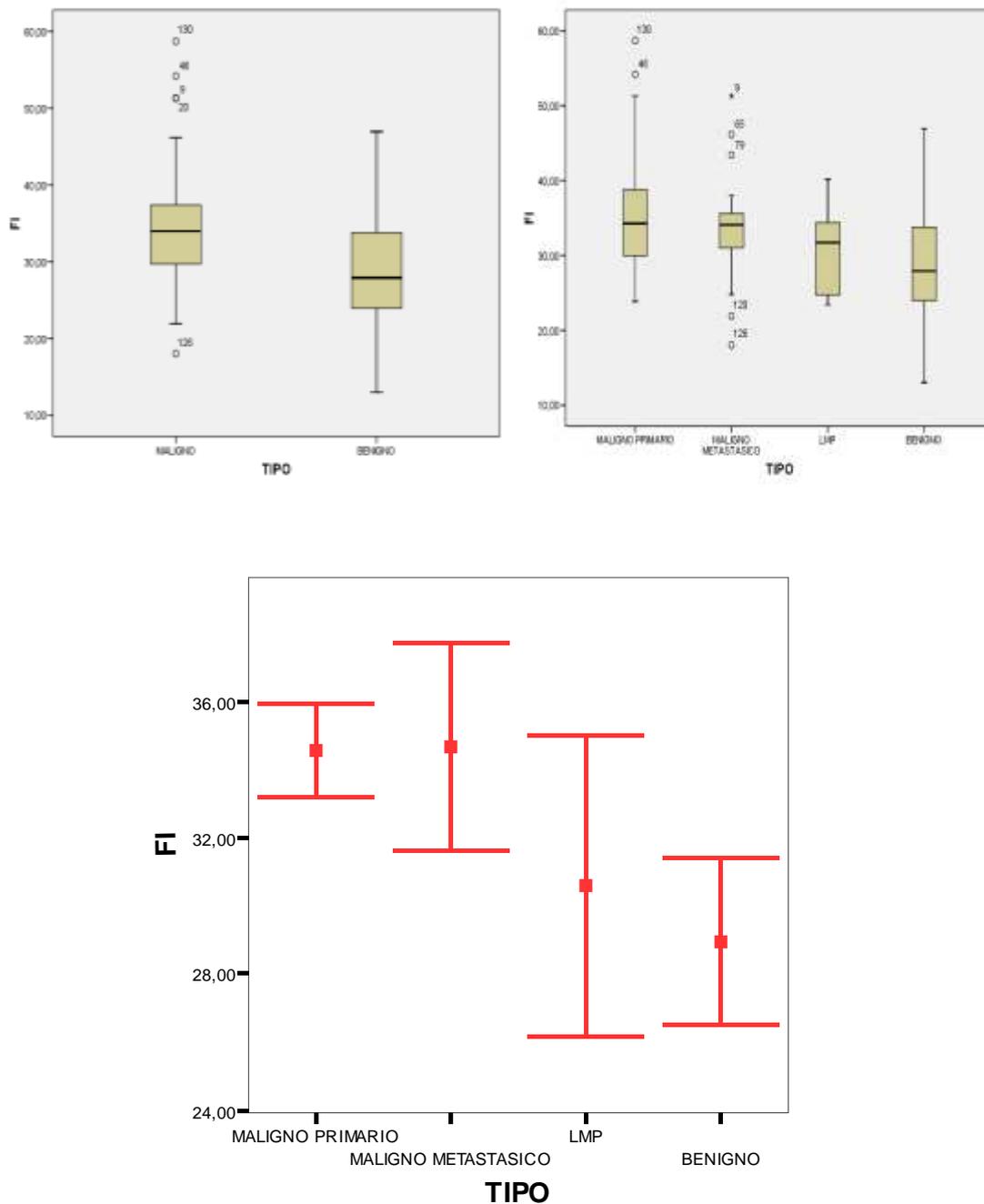


Figura 8: a) Distribución del IF entre tipo tumoral. b) Distribución del IF entre los subtipos tumorales. c) Análisis comparativo del IF entre los subtipos tumorales

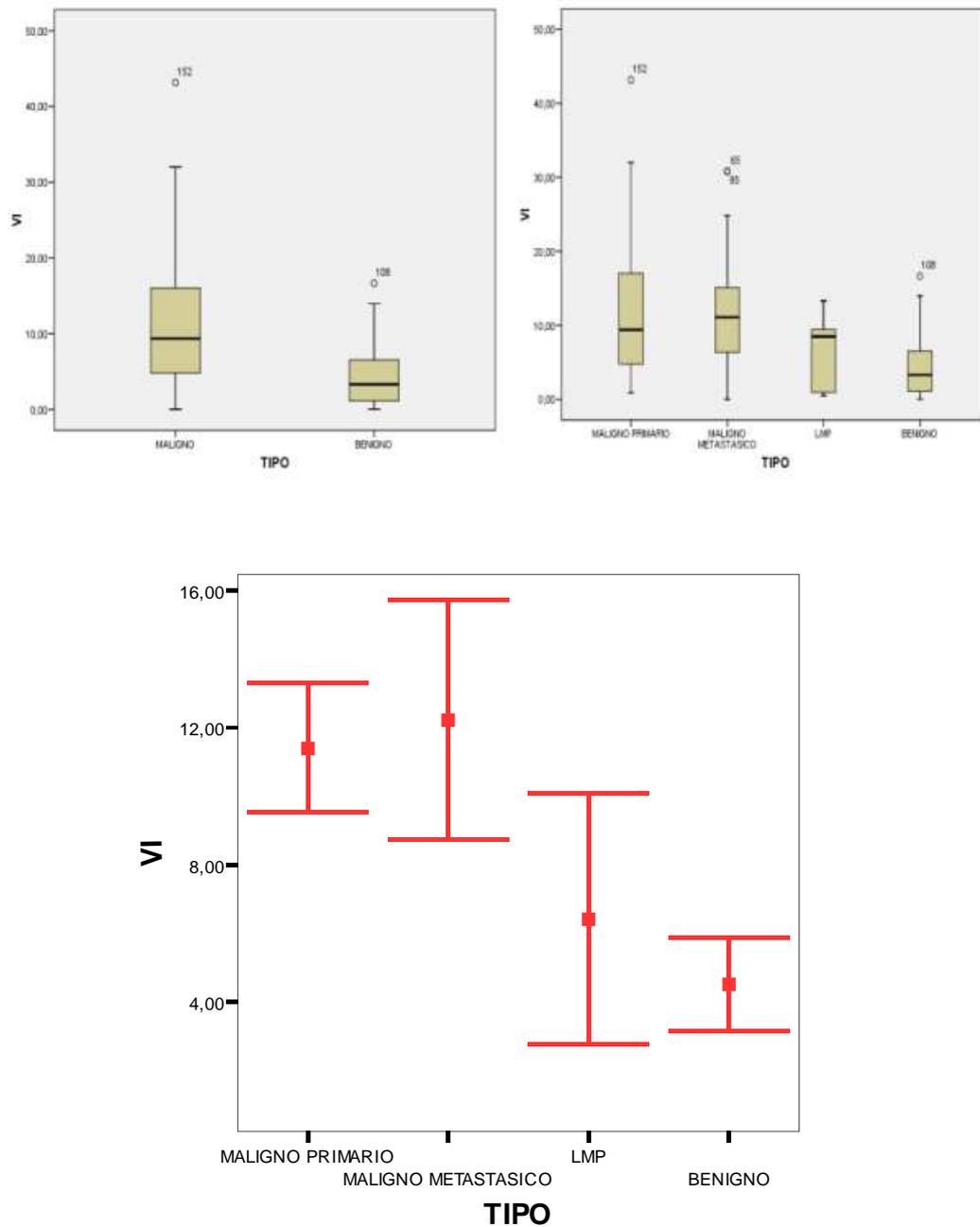


Figura 9: a) Distribución del IV entre tipo tumoral. b) Distribución del IV entre los subtipos tumorales. c) Análisis comparativo del IV entre los subtipos tumorales

c) Índice de vascularización-flujo (IVF): el comportamiento del IVF es similar al IV, se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de malignos y benignos. En el desglose de los subtipos también se encuentran diferencias estadísticamente significativas sobre todo al

comparar maligno primario y benigno, maligno metastásico y benigno. En este caso también se encuentran diferencias al comparar maligno primario y BDL. Ver tabla 21 y figura 10.

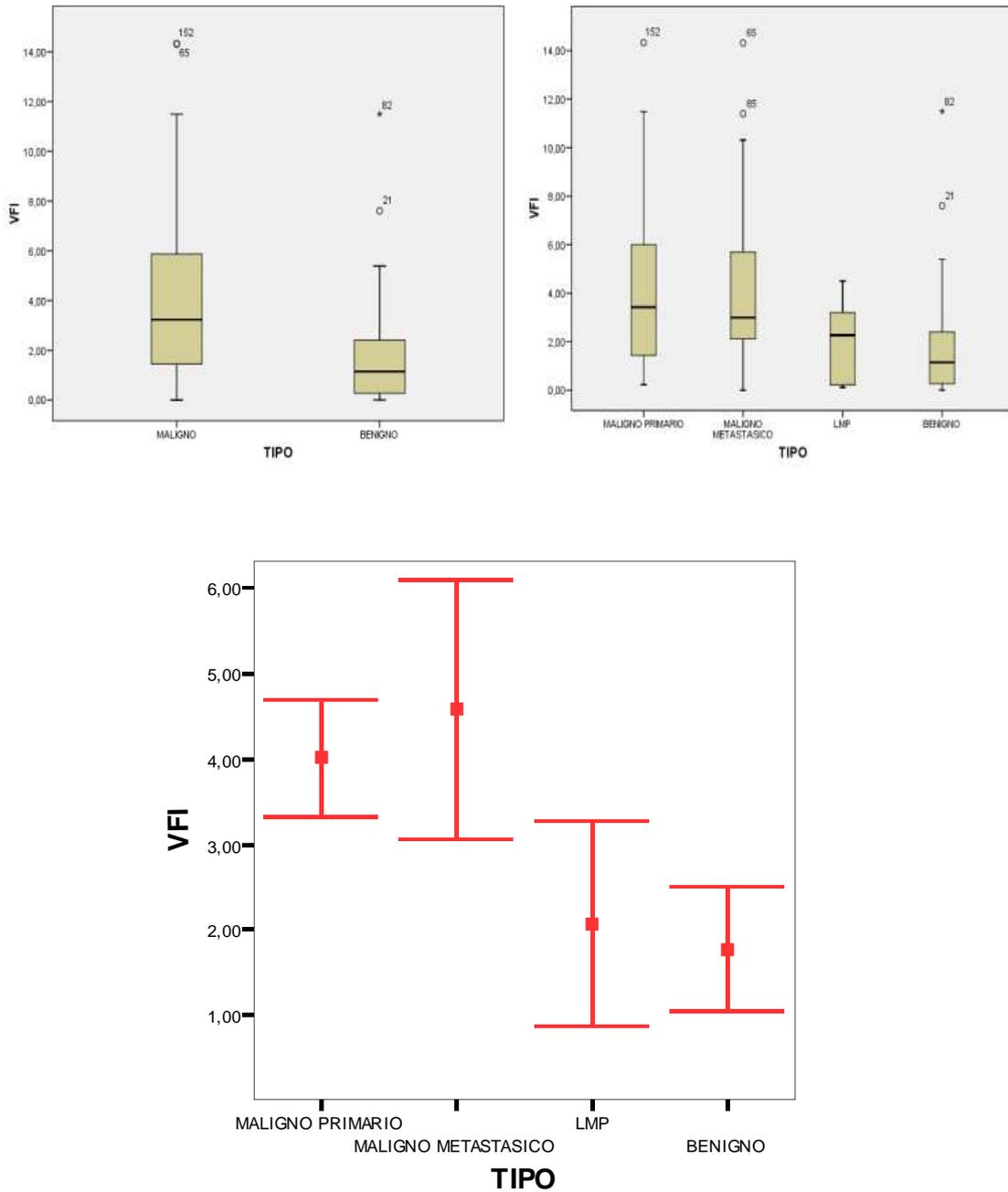


Figura 10: a) Distribución del IVF entre tipo tumoral. b) Distribución del IVF entre los subtipos tumorales. c) Análisis comparativo del IVF entre los subtipos tumorales

3.5. DETERMINACIÓN PUNTOS DE CORTE:

Una vez establecido que los tres índices vasculares tridimensionales se pueden comparar de manera estadísticamente significativa entre los tumores malignos y benignos se procede al trazado de tres curvas ROC con el fin de intentar establecer unos puntos de corte que manteniendo una buena sensibilidad (>90%) nos den también una buena especificidad (Tasa de FP no superior al 70%).

En la tabla 23 se pueden ver los puntos de corte y los valores más próximos que nos han llevado a elegir los respectivos puntos de corte. La curva ROC y los valores del área bajo la curva (AUC) se pueden ver en la figura 11.

TABLA 23: PUNTOS DE CORTE DEL IV, IF, IVF

		SENSIBILIDAD	1 - ESPECIFICIDAD
IV (%)	1,431	0,91	0,72
	1,517	0,91	0,69
	<i>Punto de corte 1,556</i>		
	1,5765	0,91	0,67
	1,6595	0,90	0,67
IF	23,975	0,96	0,74
	25,0935	0,94	0,69
	<i>Punto de corte 25,212</i>		
	25,391	0,94	0,67
	25,701	0,93	0,67
IVF	0,286	0,94	0,74
	0,3165	0,94	0,72
	<i>Punto de corte 0,323</i>		
	0,3555	0,93	0,72
	0,406	0,93	0,69

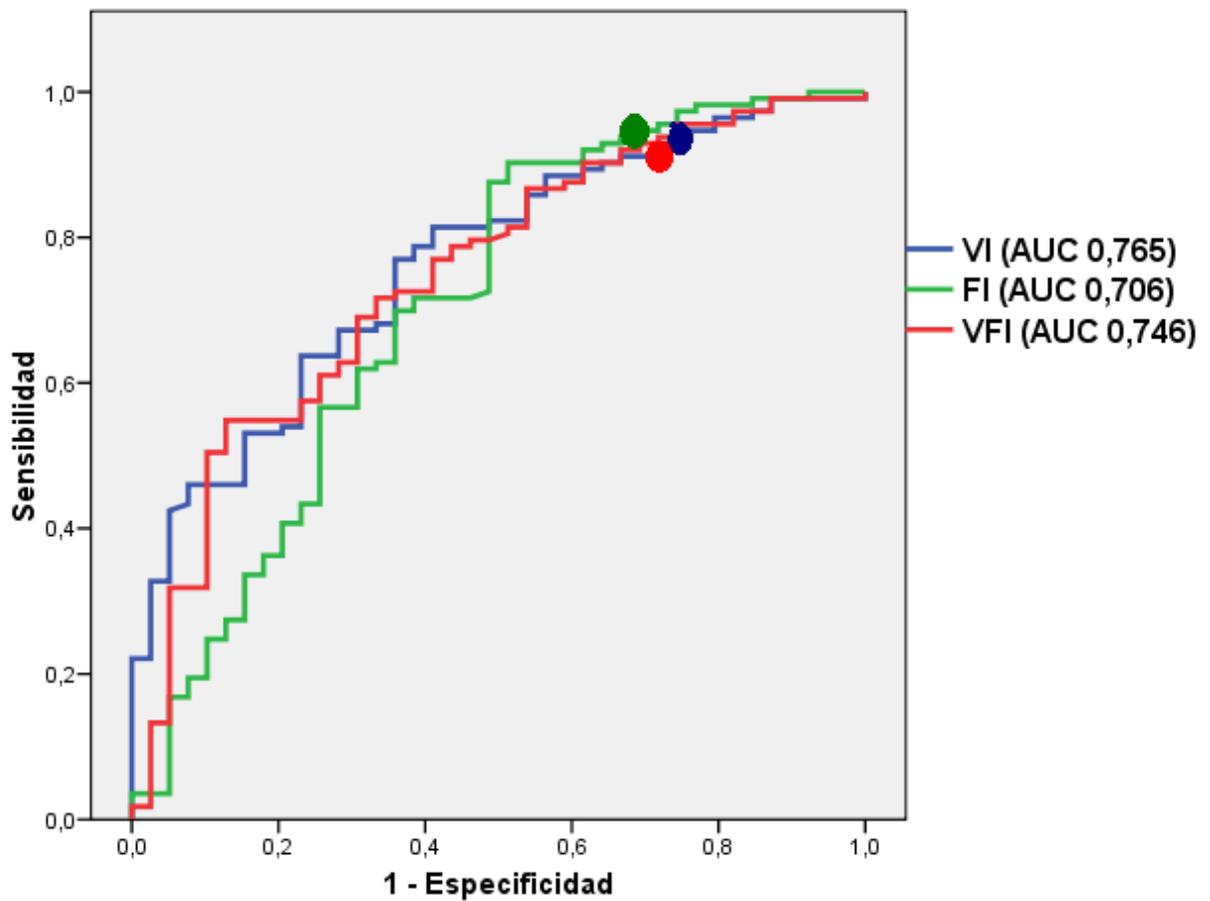


Figura 11: Curva ROC de la distribución de los tres índices 3DPD

Para comprobar la bondad de dichos puntos de corte se construye una tabla de contingencia 2x2 con los valores superiores e inferiores a los puntos de corte y se compara con la variable del tipo histológico. En los tres casos se observan diferencias estadísticamente significativas por lo que son puntos que discriminan bien la diferencia entre maligno y benigno. Ver tabla 24.

TABLA 24: BONDAD DE LOS PUNTOS DE CORTE

			MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
Vicutoff (%)*	≥1,55	Recuento	104	26	130
		%	91,15	66,67	84,87
	<1,55	Recuento	9	13	22
		%	8,85	33,33	15,13
	TOTAL	Recuento	113	39	152
		%	100	100	100
Ficutoff**	≥25,212	Recuento	108	27	135
		%	93,81	69,23	87,50
	<25,212	Recuento	7	13	20
		%	6,19	30,77	12,50
	TOTAL	Recuento	113	39	152
		%	100	100	100
VFicutoff***	≥0,323	Recuento	106	28	134
		%	93,81	71,79	88,16
	<0,323	Recuento	7	11	18
		%	6,19	28,21	11,84
	TOTAL	Recuento	113	39	152
		%	100	100	100

* p=0,001 (Chi-Cuadrado Pearson)

**p=0,000 (Chi-Cuadrado Pearson)

***p=0,001 (Chi-Cuadrado Pearson)

4. VALORACIÓN GLOBAL:

Después de haber analizado todos los parámetros por separado y después de haber calculado la potencia diagnóstica de cada prueba aislada, en la tabla 25 se puede ver cual es la S, E, VPP, VPN, likelihood ratio positiva (LR+), likelihood ratio negativa (LR-), Odds Ratio y potencia global de las pruebas clínicas usadas en este estudio y las de el estudio ecográfico con 3DPD.

TABLA 25: TABLA RESUMEN DE LA POTENCIA DIAGNÓSTICA DE LAS DIFERENTES PRUEBAS

	IV	IF	IVF	VASOS	EF	GOFF	MENOP	CA125_35
SENSIBILIDAD	0,92	0,95	0,93	0,83	0,63	0,36	0,61	0,77
ESPECIFICIDAD	0,33	0,33	0,33	0,76	0,6	0,86	0,68	0,76
VPP	0,8	0,81	0,8	0,92	0,82	0,87	0,84	0,93
VPN	0,59	0,72	0,65	0,57	0,36	0,36	0,39	0,46
LR+	1,38	1,43	1,4	3,49	1,61	2,71	1,96	3,24
IC de la LR+	1,09-1,73	1,14-1,79	1,12-1,76	1,70-7,05	1,02-2,52	1,14-6,40	1,19-3,20	1,6-6,5
LR-	0,23	0,13	0,18	0,21	0,6	0,73	0,55	0,29
IC de la LR-	0,11-0,51	0,05-0,34	0,08-0,43	0,12-0,35	0,41-0,88	0,59-0,89	0,40-0,77	0,19-0,44
PROBABILIDAD POST-TEST + (%)	80	80	79	92	82	87	84	54
PROBABILIDAD POST-TEST - (%)	41	35	39	42	64	64	61	54
OR	5,77	10,8	0,18	16,51	2,68	3,7	1,59	11,08
POTENCIA GLOBAL	0,77	0,8	0,78	0,6	0,63	0,51	0,64	0,77

6. DISCUSIÓN

1. IMPACTO DE LA EDAD DE LAS PACIENTES:

El cáncer de ovario es una enfermedad cuya importancia sanitaria ha ido en aumento recientemente; supone la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en nuestro medio habiendo superado al cáncer de endometrio. El impacto sobre la supervivencia de la población es mayor en mujeres con edades superiores a 45 años y menopáusicas, y aunque a nivel europeo nos encontramos dentro de los países con baja incidencia, en diez años tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de ovario se han duplicado.

En nuestra serie de casos, igual que en otras series [31], se observa una edad media superior en el grupo de tumores malignos que en el grupo de tumores benignos, con una edad media de 52 y 44 años respectivamente.

Cuando se desglosan los diferentes subtipos tumorales se observa que tanto los tumores BDL como los tumores benignos son de aparición en edades más tempranas que los malignos y que entre ellos no se observan diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados son compatibles con la evidencia existente en la actualidad [42].

2. ANTECEDENTES PERSONALES Y FACTORES REPRODUCTIVOS:

La paridad es también un hecho determinante en el desarrollo de cáncer de ovario. Está demostrado que la multiparidad es un factor protector del cáncer de ovario e incluso se puede calcular el porcentaje de protección que cada parto supone sobre el total [26], pero en nuestro caso observamos lo contrario, la mayor parte de cánceres de ovario se encuentran en el grupo de multíparas. Al observar las lesiones benignas, también vemos que son mayores

en el grupo de múltiparas por lo que nuestro resultado no debe ser valorado ya que hay una gran diferencia muestral entre el grupo de nulíparas y múltiparas.

En nuestra serie la presencia de antecedentes familiares, la historia clínica del uso de THS, o la presencia de antecedentes personales de otros cánceres ginecológicos es un hecho residual que en ningún momento ha reflejado interés para el estudio analítico.

En nuestro estudio se consideró menopáusica a la paciente amenorreica de más de un año de evolución y a las pacientes hysterectomizadas con edad superior a los 50 años. Al igual que en otros estudios se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de pacientes menopáusicas entre el grupo maligno y benigno [31]. Nuestro estudio es el primero que valora la potencia diagnóstica del estudio del estado hormonal y lo compara con la ecografía bidimensional dentro del grupo de pacientes con alta sospecha de padecer cáncer de ovario. Los resultados obtenidos reflejan que el conocimiento del estado hormonal tiene poco impacto sobre la estrategia diagnóstica (S de 0,61 y E de 0,68). A pesar de los resultados, no debemos olvidar que es una información muy útil (más específica que sensible) y que no se debe pasar por alto en la anamnesis de una paciente oncológica.

3. TIPO Y SUBTIPOS TUMORALES:

Dentro del grupo de los benignos, los más frecuentes son las lesiones pseudotumorales, éstas engloban abscesos, quistes hemorrágicos, endometriosis y un hematoma (cualquiera de ellos puede presentar un área sólida en su interior pero el hecho que un hematoma presente vascularización central indica que debía haber algún tipo de coágulo organizado y tabicado que

diese la falsa imagen de área sólida), tras las lesiones pseudotumorales se observan los tumores de células germinales (destaca la presencia de ocho teratomas), los terceros son los tumores epiteliales y por último los tumores de los cordones sexuales.

Dentro del grupo de los tumores malignos el subtipo predominante son los tumores epiteliales, tras estos los tumores metastático y por último los tumores de los cordones sexuales y los de células germinales. Nuestros resultados concuerdan con la bibliografía existente ya que los tumores epiteliales suponen más del 90% de los tumores malignos primarios del ovario [409]. Al mismo tiempo, dentro de los tumores epiteliales los más frecuentes son los tumores serosos que los mucinosos y son minoritarios los tumores de células claras y los carcinomas indiferenciados. Destaca en nuestra serie sobre otras el gran número de tumores mucinosos [22].

La presencia de metástasis ováricas nos hace pensar mayoritariamente en tumores primarios gastrointestinales (en nuestro caso colon, recto y estómago) y en tumores primarios mamarios. Destaca en nuestra serie que hay el mismo número de tumores metastáticos de mama y endometrio y en general hay un gran porcentaje de tumores metastáticos (superior al 5-6% descrito en otras series [410])

Los tumores BDL suponen una pequeña parte de la muestra (9/113), pero nuestros resultados son concordantes con el resto de autores ya que no superan el 10% del total de tumores malignos [42] y la mayor parte de los mismos (siete casos) son de tipo seroso y sólo dos son mucinosos) [43].

El grado de extensión de la enfermedad respeta la evidencia existente, salvo excepciones como los estudios de screening o los estudios que trabajan

sobre el cáncer de ovario inicial, la mayor parte de estudios reflejan una frecuencia de extensión en el estadio III de alrededor del 50% (en nuestro caso es del 50,62%) y del estadio II del 10% (en nuestro caso es del 8,61 %) [76].

4. ESTUDIO DE LA SINTOMATOLOGÍA. UTILIDAD DE LA ENCUESTA DE SÍNTOMAS:

La manera más objetiva que existe en la actualidad para valorar la presencia de síntomas relacionados con el cáncer de ovario es utilizar la encuesta de síntomas desarrollada por el grupo de Goff [216]. Esta encuesta está planteada para el uso a nivel poblacional y screening, está orientada para los médicos de asistencia primaria y en el ámbito norteamericano. Su uso es de forma autoadministrada, sin interferencias por parte del personal sanitario en ninguna de las respuestas.

Uno de los objetivos de este estudio es demostrar que el cáncer de ovario no es una enfermedad silente y que se puede realizar un diagnóstico más precoz de lo que se realiza habitualmente.

El uso de la encuesta en nuestro caso ha sido diferente de los creadores. Primero nuestro objetivo no es el screening en población general, sino conocer la utilidad de la misma en la población de pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de ovario; segundo no hemos utilizado ninguna puntuación, pero sí hemos usado sus mismos criterios para definir una anamnesis como sospechosa (presencia de dolor pélvico/abdominal, urgencia miccional, aumento del perímetro abdominal, pesadez postprandial presentes > 12 días/mes y < un año).

Los resultados obtenidos reflejan que en nuestra población (española y altamente sugestiva de cáncer de ovario) es una prueba más específica que sensible (E 0,86 y S 0,36) y que los resultados son peores que los publicados por los autores, sobre todo en sensibilidad (S 0,79 y E 0,90) [216]. Cabe destacar que los resultados originales son los mismos que les han llevado a crear la encuesta, y ésta todavía no está validada prospectivamente en otra serie diferente. En nuestro caso se mantiene la especificidad, es fácil pensar que una vez que se encuentra un resultado negativo de la encuesta lo lógico es considerar a la paciente como sana. La sensibilidad en nuestro caso es baja e incluso en el estudio original no es muy alta. Los autores originales plantean el uso de la encuesta de síntomas en población general para screening, pero nosotros creemos que, a pesar de ser un instrumento de trabajo bien diseñado, esta prueba no debería usarse en screening en nuestra población ya que la sensibilidad es pobre incluso en población de alto riesgo para cáncer de ovario. Esta parte del estudio tiene una limitación, es un estudio retrospectivo de síntomas de pacientes que ya saben que tienen sospecha de cáncer de ovario (pero que todavía no están operadas y no tienen el diagnóstico definitivo) y eso puede condicionar su respuesta. Pero, al mismo tiempo es más exacto que el estudio de Goff, ya que su estudio usa casos-contróles históricos, las anamnesis son diferidas en el tiempo (en el post-operatorio tardío), tienen un número de casos similar al nuestro y las encuestas están realizadas únicamente a pacientes que ya saben que tienen un cáncer de ovario y no una masa anexial compleja. Nuestra opinión es que la encuesta realizada de manera diferida condiciona su propia validez ya que las respuestas de las pacientes con cáncer de ovario, después de haber sido diagnosticadas, no

puede ser la misma que la de una paciente todavía no operada u operada y con resultado de benignidad.

5. POTENCIA DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA:

Además de la anamnesis, la exploración física tiene un gran valor en el estudio de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario, sobre todo en las pacientes posmenopáusicas, principalmente por su mayor incidencia de cáncer de ovario. Todas nuestras pacientes fueron examinadas por ginecólogos expertos en oncología ginecológica mediante exploración abdominal, tacto vaginal y tacto rectal si procedía, pero fueron diferentes exploradores según el centro de origen de la paciente. Se consideraron sospechosas la presencia de ascitis en la exploración, masas pélvicas gigantes o masas pélvicas sólidas, fijas, de contornos irregulares. Existen pocos estudios bien diseñados que valoren la importancia de la exploración física en el diagnóstico de cáncer de ovario [221, 228] y no existe ninguno que lo haga en una serie como la nuestra. Nuestros resultados (S 0,63 y E 0,60) son superiores en sensibilidad a los anteriores pero no en especificidad, lo cual nos indica que la exploración física por sí misma no es una prueba muy exacta para descartar malignidad en un grupo de pacientes de alto riesgo de padecer cáncer de ovario.

6. UTILIDAD DEL CA 125:

Los marcadores tumorales se han convertido en una prueba imprescindible en la evaluación de las masas anexiales sospechosas de malignidad incluso se han propuesto como parte del panel de pruebas recomendadas para el screening de cáncer de ovario [235]. En nuestro estudio

hemos utilizado la medición plasmática del CA 125 tanto en valores absolutos (U/mL) como tomando como punto de corte 35 U/mL.

Si bien sabemos que el CA 125 es un marcador que también está elevado en otras circunstancias que pueden ser concomitantes a una paciente con sospecha de malignidad (1% población sana, 6% pacientes con enfermedades benignas del ovario, 28% de pacientes con neoplasias no ginecológicas) [240], hoy en día es el único marcador ampliamente utilizado en el estudio de pacientes con cáncer de ovario tanto para valorar citorreductibilidad [234] como el pronóstico [95]. No era objetivo de nuestro estudio estudiar la utilidad del CA 125 como factor pronóstico ni como factor predictor de citorreductibilidad sino simplemente como su valor para el diagnóstico de malignidad.

La elección del punto de corte de 35 U/mL se ha explicado con anterioridad, es el punto de corte que mantiene mejor relación S/E en todos los estadios tumorales, sobre todo en pacientes posmenopáusicas y está universalmente aceptado.

Los valores del CA 125 no siguen una distribución normal. A pesar de que existe un rango de distribución muy amplio tanto en el grupo de tumores malignos como en el grupo de tumores benignos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Con el establecimiento del punto de corte de 35 U/mL se consiguieron unos valores para detectar malignidad de S 0,77 y 0,76, que son discretamente mejores que los conocidos hasta la fecha [223]. Según un estudio publicado recientemente, se ha visto que si se compara el estudio ecográfico bidimensional (presencia de ascitis, diámetro máximo de la lesión, presencia de áreas sólidas) con el análisis del CA 125, éste último ofrece peores resultados [411]. Nuestros hallazgos se

explican por la diferente selección de la muestra, ya que en nuestro caso las pacientes son a priori de alto riesgo de padecer cáncer y en el estudio referido las pacientes son seleccionadas sólo en base a presentar una masa anexial sin ser específicamente pacientes de alto riesgo de cáncer.

La elección de un punto de corte fijo para los valores del CA 125 es difícil ya que en las diferentes situaciones clínicas nos puede interesar tener mejor sensibilidad o mejor especificidad. Para una prevalencia de cáncer de ovario en mujeres posmenopáusica de alta, lo ideal es tener una sensibilidad de la técnica para detectar estadios precoces del 75% y una especificidad del 99,7% con el fin de tener un VPP lo más bajo posible y así evitar el mayor número de laparotomías inútiles para acabar diagnosticando un cáncer de ovario [234].

7. CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA BIDIMENSIONAL:

Durante mucho tiempo se ha utilizado únicamente la caracterización ecográfica como instrumento diagnóstico en el caso del cáncer de ovario [113]. La morfología tumoral catalogada con la ecografía bidimensional (B-mode) es una forma fácil y rápida de caracterizar los tumores. Los criterios de clasificación más aceptados actualmente son los del grupo de IOTA [260], hemos usado estos criterios porque además de ser sencillos de usar tienen una validación prospectiva tanto en manos expertas como inexpertas [412]. La base de nuestro estudio son las tumoraciones sólidas o con áreas sólidas y que presentan vascularización central así que dentro de la clasificación de IOTA nos centramos sobre las sólidas, uniloculares sólidas (quísticas con algún área sólida) y multiloculares sólidas (como las anteriores pero con varios lóculos).

Los problemas más habituales de la técnica B-mode derivan de la heterogeneidad en la morfología de muchas lesiones como son los endometriomas, quistes hemorrágicos, tumores dermoides, miomas pediculados, adenomas mucinosos y adenofibromas.

También tiene limitaciones a la hora de determinar el grado de invasión para diferenciar entre tumores malignos borderline o tumores invasivos estadios precoces [267].

Hay estudios que le dan mejores resultados a la ecografía B-mode en manos expertas [268], pero también hay autores que le dan un valor nulo a la modalidad B-mode aislada [269].

Nuestros resultados reflejan diferencias estadísticamente significativas globales entre los tres tipos tumorales y el grado de maligno/benigno, pero haciendo un análisis más exhaustivo se observa que las diferencias están entre las tumoraciones sólidas y las que presentan algún lóculo, pero no entre uniloculares y multiloculares, así, vemos que casi el 60% de las tumoraciones malignas son sólidas y que el 65% de las tumoraciones benignas presentan algún grado de quistificación. Estos resultados son acordes con el hecho de que la presencia de áreas sólidas es el indicador aislado más potente para determinar la malignidad de una masa anexial [272, 273]. Se ha calculado una S 0,92 y una E 0,94 para la presencia de áreas sólidas [274, 275].

En nuestro caso no se observan diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre tumores BDL y tumores malignos primarios para el estudio clínico, ecográfico con B-mode ni por supuesto con el estudio Doppler espectral. En algunos casos, como es el estudio del IVF sí que se han encontrado diferencias y se explica a continuación. Los estudios más recientes

sobre la eco B-mode nos dicen que es posible catalogar con un buen grado de confianza a los tumores BDL y que esto permite hacer una diferenciación muy exacta con los tumores malignos y benignos [271], pero en nuestro caso no ha sido así, seguramente debido al reducido tamaño muestral de tumores BDL.

En el estudio del diámetro tumoral máximo y en el estudio del volumen tumoral usando la fórmula del elipsoide prolato no se observaron diferencias estadísticamente significativas. La evidencia encontrado hasta la actualidad respecto al tamaño y volumen tumorales es contradictoria, hay estudios que propugna que el diámetro máximo no se tenga en cuenta a la hora de valorar las masas anexiales [276] y hay otros como el grupo IOTA que a este parámetro le da mucha importancia [411]. El único interés del estudio del volumen ovárico es en estrategias de screening ecográfico de cáncer de ovario donde es un parámetro que da muy buenos resultados [278].

La presencia de ascitis hallado en el estudio ecográfico ha sido bastante alta, estaba presente en el 48% de los casos totales y en el 91% de los casos en los que la exploración física era sospechosa. La forma de medirla ha sido siguiendo las indicaciones del grupo IOTA [260]. A pesar de que ha sido un hallazgo frecuente y que se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tumores malignos y benignos la S es baja, de 0,57. Su presencia es un hallazgo más específico que sensible ya que dentro del grupo de benignos (39 casos) sólo estaba presente en 9 casos (E 0,76). El grupo IOTA otorga mucha más importancia a la presencia de ascitis y a otros patrones ecográficos B-mode que, por ejemplo, a la determinación de marcadores tumorales como el Ca 125.

8. UTILIDAD DEL MAPA COLOR BIDIMENSIONAL:

La utilización del mapa color con 2DPD nos permite catalogar las tumoraciones en muy, moderado o poco vascularizadas. En nuestro caso se observan diferencias estadísticamente significativas globales entre todos los grupos. Realizando un análisis bimodal se observan diferencias estadísticamente significativas entre tumores muy y poco vascularizados y entre tumores muy y moderadamente vascularizados. No se observan diferencias entre tumores poco vascularizados y moderadamente vascularizados. Si estudiamos únicamente la relación entre los tumores muy y poco vascularizados vemos que la potencia para el diagnóstico de cáncer de ovario según el mapa color 2DPD es de S 0,83, E 0,76, VPP 0,92 y VPN 0,57.

Los resultados de la utilidad del mapa color son muy controvertidos, existen autores que sí han encontrado utilidad en su estudio [282], y los hay que no encuentran que aporte nada a la eco B-mode [283].

La utilidad de esta técnica radica en que no se basa en la dirección del flujo sino en la cantidad del mismo, es muy sensible para detectar vasos de pequeño calibre, es ángulo independiente y no se ve afectada por la ganancia de la exploración ni por. Las limitaciones de esta modalidad están relacionadas con que es una prueba de interpretación subjetiva, que su juicio diagnóstico se encuentra sesgado por el juicio que también se hace en base a la información B-mode previa al mapa color, que la única información que se puede sacar de ella es la cantidad y localización del flujo y no nos da información sobre direccionalidad.

9. CONTROVERSIA SOBRE EL DOPPLER ESPECTRAL:

La aplicación del estudio Doppler espectral a las masas ováricas nos permite estudiar con más detalle los parámetros hemodinámicos de la misma. Existen varias modalidades de estudio Doppler, dependiendo de qué parámetro de la onda de flujo se estudie, tenemos los índices de resistencia, pulsatilidad y velocidad de flujo (PSV y TAMXV).

El análisis de la onda en caso de neovascularización es diferente al de los vasos normales principalmente porque hay shunts arteriovenosos, áreas de estenosis y dilatación y los neovasos no tienen capa muscular con lo que la impedancia es menor, el flujo diastólico mayor y un flujo diferencial sístole-diástole menor [289]. Con el crecimiento tumoral los vasos se comprimen con facilidad en el centro del tumor y puede llegar a haber un aumento ficticio de la impedancia del flujo por este motivo con menor apariencia de vascularización del centro del tumor respecto a la periferia. Los dos índices más utilizados, que no los más útiles, son el IR y el IP, ambos aumentan con el aumento de la resistencia distal al punto de medida y ambos se correlacionan bien entre sí.

Nuestros análisis de los índices vasculares 2D muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en ninguna comparación realizada, por eso y según la bibliografía consultada creemos que el estudio del Doppler espectral carece de valor clínico en el estudio del cáncer de ovario [301-303].

Dentro de la estrategia diagnóstica del cáncer de ovario nos encontramos que la pruebas descritas hasta el momento nos dejan una serie de “vacíos” a la hora de catalogar lesiones como los teratomas, los endometriomas, los quistes hemorrágicos [267], estas lesiones a menudo son catalogadas como malignas y por lo tanto la información que se le da a la

paciente y toda la estrategia terapéutica que sucede a continuación está basada, al menos inicialmente, en una cirugía radical citorreductora y un eventual tratamiento complementario posterior.

Además de las consecuencias personales que supone para una persona ser diagnosticada de cáncer de ovario sin tenerlo existen una serie de implicaciones sanitarias que también hay que destacar como la derivación de la paciente a un centro especializado en lugar de ser operada en su centro, la elección de la vía laparotómica para la cirugía en lugar de plantear la vía laparoscópica, la necesidad de estudio histopatológico intraoperatorio, etc.

En el caso del diagnóstico del cáncer de ovario surge la necesidad de o bien aumentar la batería de pruebas o bien de la elección de pruebas inicialmente más sensibles y otras progresivamente más específicas para así con la valoración global generar una especificidad aceptable que nos permita reducir los FP hasta un nivel adecuado. Esto se refleja en los postulados de Galen y Gambino [413].

Es importante por lo tanto tener una estrategia diagnóstica muy sensible para detectar todos los casos posibles, sobre todo si la enfermedad es tratable, también es necesario tener una estrategia muy específica ya que el cáncer es una enfermedad importante difícil de curar y cuya noticia supone un impacto vital importante, al mismo tiempo se necesita una estrategia con un elevado VPP ya que el tratamiento de los FP puede tener complicaciones graves.

Nuestro estudio parte de la base de que la elección de la muestra es de pacientes con masas anexiales con áreas sólidas y vascularización central. Este tipo de paciente es la paciente que llega a un centro de referencia diagnosticada de cáncer de ovario mediante eco B-mode, marcadores

tumorales, anamnesis y mapa color 2D. A priori estas pacientes están consideradas en sus centros como afectas de cáncer de ovario por lo tanto nosotros nos enfrentamos al reto de intentar refinar el diagnóstico con el fin de poder descartar una parte de masas complejas y vascularización central que son benignas y así evitar a dichas pacientes el impacto psicológico y quirúrgico que supone un diagnóstico como cáncer de ovario.

Existen varias formas de mejorar la especificidad de la técnica B-mode y así reducir los FP, una es la utilización del mapa color 2DPD [227, 414], otra el estudio de los índices velocimétricos del Doppler pulsado, pero su utilidad no es compartida por toda la comunidad científica.

10. MEJORÍA DE LA ESPECIFICIDAD USANDO EL 3DPD:

El siguiente paso para mejorar la especificidad después del estudio 2DPD es la aplicación de la ecografía 3D, concretamente el estudio de los índices vasculares con 3DPD. En nuestro caso no se ha valorado la aplicación de la ecografía 3D morfológica en el estudio de la morfología tumoral, a pesar de que se ha demostrado superior aumentando la E de la B-mode, sobre todo en la valoración de la infiltración en la cápsula ovárica/tumoral [5].

La base de nuestro estudio es realizar el análisis de la vascularización usando una combinación del PD y la 3D, de modo que en una unidad de volumen podemos calcular en cualquier sitio y momento el árbol vascular y conocer el histograma de la zona seleccionada para conocer el IV, IF e IVF. Nuestro principal objetivo es conocer la potencia diagnóstica de dichos índices con el fin de saber si podemos reducir la tasa de FP y así catalogar como

benignos algún tumor que se había catalogado como maligno con otras exploraciones.

La ecografía 3D presenta la ventaja de la reproducibilidad respecto a la eco 2D, dentro de nuestro estudio pero de manera preliminar usando una cohorte de pacientes diferente a la actual llevamos a cabo un estudio de reproducibilidad interobservador entre un examinador experto (J.L.A) y uno inexperto (D.R.M) para el cálculo de índices vasculares usando el sistema VOCAL con delineación manual y rotación a 9°. Los resultados reflejaron una buena reproducibilidad con ICC >0,95. Los estudios realizados hasta la fecha sobre reproducibilidad del sistema VOCAL no están basados en la medición de los índices con delineación manual sino con delineación de esferas o cubos. En todos los casos se demostró alto grado de reproducibilidad, tanto intra como interclase [415].

El explorador no puede ser ciego a exploraciones realizadas con anterioridad, la elección de la zona de “biopsia” se realiza en base a la B-mode (área sólida) y al mapa vascular (zona muy vascularizada) por eso siempre se introduce un pequeño sesgo en el análisis tridimensional,.

Una vez elegida la zona a analizar hay que decidir qué tipo de análisis se quiere hacer. En nuestro estudio hemos usado la delineación manual y no la delineación con esferas y/o cubos por diferentes motivos, primero refleja de manera más exacta la anatomía de la lesión en estructuras corporales, segundo no existía ningún estudio que catalogase las lesiones con delineación manual hasta la fecha, tercero en lesiones pequeñas el uso de cubos o esferas grandes provoca un error en la medición ya que contabiliza todo el volumen negro de alrededor y en el momento del análisis de los volúmenes no existía el

software adecuado para trabajar con esferas o cubos pequeños que permitiesen analizar el interior de un área sólida pequeña. Recientemente se ha demostrado que utilizando las esferas de 1cm^2 se tiene buenos resultados, similares a la

El uso de esferas es beneficioso ya que estandariza la medición del volumen, elimina los sesgos de elección del lugar a analizar, los sesgos derivados de la delineación manual, mantiene estable de la posición del área y permite comparaciones más exactas entre estudios. Es por eso que existen muchos estudios que demuestran la reproducibilidad de las mediciones con esferas y/o cubos [415] y solamente el nuestro se centra en el análisis con delineación manual.

Los resultados obtenidos para el cálculo de los índices vasculares con 3DPD refleja diferencias estadísticamente significativas entre todos los índices y la comparación entre maligno y benigno.

En el análisis del IV e IF se observan diferencias estadísticamente significativas entre malignos (tanto primarios como metastáticos) y benignos, pero no al comparar ninguna de estas categorías con los BDL. La explicación de este resultado es múltiple, por un lado, los tumores BDL comparten características tanto de tumores benignos como malignos, y por otro lado el tamaño muestral de tumores BDL es pequeño.

Según nuestros resultados la mayor parte de tumores malignos pertenece a la estirpe epitelial, siguiendo la misma distribución están los tumores borderline y como ya es sabido, el 75% de estos tumores ocurren sobre quistes ya conocidos [106, 416] esta progresión tumoral podría explicar también la falta de diferenciación entre tumores BDL y benignos. La falta de

diferenciación tumoral entre tumores malignos y borderline refleja que el comportamiento del tumor BDL es maligno en lo que se refiere a la actividad mitótica, irrigación vascular, etc. con la única peculiaridad de que no traspasa la membrana basal del epitelio.

El análisis del IVF presenta resultados similares pero con una excepción, se encuentran diferencias estadísticamente significativas al analizar los tumores malignos primarios y los BDL, la explicación de este hecho creemos que responde al azar, ya que al no haberse encontrado significación con los dos índices principales (IV e IF) nos parece que este hallazgo no aporta ningún significado relevante.

En contra de lo que se podía pensar, el análisis de la vascularización con cualquiera de los índices no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tumores metastáticos y los primarios de ovario. Los tumores metastáticos de ovario son tumores más agresivos y de más rápido crecimiento. Por eso podríamos pensar que su vascularización es mayor, pero por el mismo motivo, también son tumores con más áreas de necrosis y de hemorragia que son áreas no vascularizadas.

Una vez demostrada la diferencia estadísticamente significativa para la diferenciación entre maligno y benigno se puede trazar una curva ROC que nos permite seleccionar un punto de corte para cada índice. El resultado obtenido han sido curvas ROC aceptables con unas AUC de 0,75 para el IV, de 0,70 para el IF y de 0,74 para el IVF [417].

Al ser el cáncer de ovario una enfermedad cuyo impacto clínico es considerable establecimos una sensibilidad mínima de 0,90 y una tasa de FP máxima del 0,70.

Para calcular la bondad de los puntos de corte se realizaron comparaciones bimodales usando la prueba de Chi-Cuadrado. En todos los análisis se encontraron altas sensibilidades (superiores al 0,90) y bajas especificidades (0,33) según lo esperado

Una vez catalogada la potencia estadística de todas la pruebas realizadas, podemos ver que, excepto la determinación de CA 125 que tiene buena S y E, el resto de pruebas clínicas tienen una alta E y una baja S. Las pruebas diagnósticas ecográficas (mapa color e índices 3DPD) tienen alta S y baja E, pero son las pruebas que tienen mejor LR-.

Si se valoran aisladamente los resultados del estudio de los índices vasculares con 3DPD se puede pensar que los resultados son malos, pero es necesario contemplarlos teniendo en cuenta el tipo de muestra elegida. Las pacientes seleccionadas tienen hecho el diagnóstico de cáncer de ovario una vez que llegan a nuestro estudio, por lo tanto partimos de que la batería de pruebas previa tiene una S del 100% y E del 0% para detectar cáncer de ovario así el 100% son FP. Dentro de esta cohorte de pacientes finalmente hay un 25% casos que son benignos por lo que hay un error considerable en la estrategia diagnóstica utilizada previamente y no depende de la destreza del explorador sino que es intrínseco a la técnica.

Tras la aplicación de los puntos de corte descritos obtenemos una E del 0,30, por lo que seríamos capaces de recatalogar como benignos al 30% de los casos del estudio.

La valoración de las LR revela también información muy interesante respecto al estudio 3DPD. A pesar de que son parámetros complejos y poco intuitivo, su estudio es más útil que el de los VPP y VPN debido a su

inestabilidad respecto a la prevalencia de la enfermedad. Los resultados obtenidos sobre los valores de LR+ de los índices vasculares 3DPD no son significativos y son discretamente mejores en las variables clínicas y analíticas, en nuestro caso la probabilidad de tener la enfermedad sabiendo que han salido los índices patológicos sólo aumenta el riesgo de tener la enfermedad en 1,4 veces. Basándonos en la LR+ podemos calcular la probabilidad post-test de tener la enfermedad, los resultados son más homogéneos entre todas las pruebas excepto el nivel de CA 125 y muestran una probabilidad post-test positiva del 80%.

El análisis de la LR- es más interesante en el caso que nos ocupa ya que nuestro objetivo principal es catalogar de benignos tumores que anteriormente habían sido catalogados de malignos. La LR- de los índices vasculares es más significativa que el resto de pruebas, la probabilidad de tener la enfermedad en caso de que los índices salgan normales se reducen en 4 veces para el IV, en 7,6 veces para el IF, y en 5,5 para el IVF. La probabilidad post-test negativa es más baja también en el caso de los índices vasculares tridimensionales que en el resto de estudios, así la probabilidad de tener la enfermedad en caso de que la prueba sea negativa no supera en ningún caso el 40% lo que es aceptable.

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Nuestro estudio plantea varias limitaciones. La selección muestral puede resultar discutida ya que destaca que hayamos trabajado con masas anexiales sólidas o parcialmente sólidas y con vascularización central. Para entender la selección muestral hay que ponerse en la situación de un hospital de referencia donde llegan pacientes derivadas de otros centros con tumoraciones altamente

sospechosas de malignidad. Es por eso que nosotros consideramos a la eco 3D como una prueba de tercer nivel después de la B-mode y el mapa color (ambas están presentes en cualquier hospital básico o centro de salud). Entendemos que es una prueba cara y que necesita entrenamiento, por eso su aplicación generalizada en la clínica diaria es más limitada.

Existen autores que reconocen que se producen artefactos y sesgos en la adquisición de los volúmenes [319]. No se ha contemplado dicha posibilidad en el presente estudio y conviene destacar que la adquisición ha sido realizada en dos centros diferentes por dos personas diferentes, con lo que podría considerarse que la presencia de sesgos de adquisición es alta.

En el momento del análisis VOCAL se optó por la delineación manual por los motivos descritos con anterioridad. Una vez finalizado el trabajo se ha presentado bibliografía que usa esferas de 1cm^3 [415], dicha tecnología no estaba presente cuando se realizó el análisis de los volúmenes y creemos que un esfera tan pequeña es lo suficientemente pequeña para poder “biopsiar” alguna de las áreas sólidas que hemos analizado con la delineación manual. Este descubrimiento supera la limitación de las esferas y cubos de 3 y 5cm^3 que la mayor parte de las veces sobreestimaba volumen englobando el área sólida y la zona circundante.

Puede considerarse un sesgo la elección de la zona para biopsiar ya que hemos analizado el área sólida más vascularizada según los datos del mapa color 2DPD. La elección de dicha zona responde al motivo de que según los datos histológicos, la zona más vascularizada es la más activa tisularmente y por lo tanto la que presenta mayor actividad tumoral [147]. Al mismo tiempo es imposible que el investigador se mantenga ciego a la vascularización del área

sólida, ya que aunque el investigador no realice la exploración bidimensional o la adquisición de volúmenes, durante la delineación siempre se evidencia la vascularización. Otra posibilidad podría haber analizado varias zonas y elegir la que tuviera índices vasculares más alto, pero a nuestro juicio supondría mucho más trabajo sin estar claro que mejore el resultado.

Nuestro estudio demuestra la utilidad del estudio angiográfico con 3DPD para el diagnóstico del cáncer de ovario. Entendemos que es una técnica poco generalizable, cara y que necesita entrenamiento. También creemos que la población estudiada es la población más indicada para un estudio de estas características, ya que las pacientes con tumoraciones ováricas simples o sin áreas sólidas vascularizadas son valoradas con muy buenos resultados por la ecografía bidimensional.

De todas maneras creemos que con la aparición de esferas más pequeñas, con el aumento de la resolución de los ecógrafos y con la generalización progresiva de la técnica la modalidad 3DPD será una técnica mucho más disponible y por lo tanto los estudios posteriores mejorarán nuestros resultados.

7. CONCLUSIONES

1. En el grupo de pacientes con masas anexiales complejas, el uso de los puntos de corte descritos usando el 3DPD corrige el diagnóstico de malignidad en el 30% de los casos.

2. El punto de corte de 1,55% para el IV, del 25,12 para el IF y del 0,32 para el IVF son puntos fiables y reproducibles para detectar malignidad.

3. Los índices vasculares 3DPD permiten distinguir con seguridad los tumores malignos dentro del grupo de pacientes con tumoraciones anexiales con áreas sólidas vascularizadas.

4. No se recomienda el uso de la encuesta de síntomas de cáncer de ovario diseñada por Goff en la población española con alto riesgo de padecer cáncer de ovario.

5. El punto de corte del Ca 125 en 35 U/mL es fiable con buenos indicadores para la valoración de las pacientes con alta sospecha ecográfica de cáncer de ovario

6. La ecografía 3D y el estudio de los índices vasculares 3DPD es una técnica reproducible entre exploradores expertos e inexpertos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Zemlyn, S., *Comparison of pelvic ultrasonography and pneumography for ovarian size*. J Clin Ultrasound, 1974. **2**(4): p. 331-8.
2. Caballero Merino, R., *Tesis Doctoral: Estudio ecográfico y estudio Doppler sobre quistes y tumores de ovario*. 1995, Pamplona: Universidad de Navarra. p24-66.
3. Mercé, L.T., et al., [*Changes in the ovarian flow during the menstrual cycle: an echo-Doppler study*]. Rev Esp Fisiol, 1989. **45 Suppl**: p. 119-23.
4. Sladkevicius, P., L. Valentin, and K. Marsal, *Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1993. **3**(3): p. 199-208.
5. Kurjak, A., S. Kupesic, and V. Simunic, *Ultrasonic assessment of the peri- and postmenopausal ovary*. Maturitas, 2002. **41**(4): p. 245-54.
6. Fleischer, A.C., *Ultrasound imaging--2000: assessment of utero-ovarian blood flow with transvaginal color Doppler sonography; potential clinical applications in infertility*. Fertil Steril, 1991. **55**(4): p. 684-91.
7. Schiller, V.L. and E.G. Grant, *Doppler ultrasonography of the pelvis*. Radiol Clin North Am, 1992. **30**(4): p. 735-42.
8. Aleem, F., et al., *The characterization of flow signals from tubal and ovarian arteries using intraoperative continuous wave Doppler*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1994. **4**(4): p. 304-9.
9. Jokubkiene, L., et al., *Assessment of changes in volume and vascularity of the ovaries during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound*. Hum Reprod, 2006. **21**(10): p. 2661-8.
10. Fraser, H.M. and W.C. Duncan, *Vascular morphogenesis in the primate ovary*. Angiogenesis, 2005. **8**(2): p. 101-16.
11. Valentin, L., et al., *Uteroplacental and luteal circulation in normal first-trimester pregnancies: Doppler ultrasonographic and morphologic study*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(2): p. 768-75.
12. Parsons, A.K., *Imaging the human corpus luteum*. J Ultrasound Med, 2001. **20**(8): p. 811-9.
13. Reynolds, L.P., A.T. Grazul-Bilska, and D.A. Redmer, *Angiogenesis in the female reproductive organs: pathological implications*. Int J Exp Pathol, 2002. **83**(4): p. 151-63.

14. Thurston, G., *Role of Angiopoietins and Tie receptor tyrosine kinases in angiogenesis and lymphangiogenesis*. Cell Tissue Res, 2003. **314**(1): p. 61-8.
15. Shimada, T., et al., *Management of prenatal ovarian cysts*. Early Hum Dev, 2008. **84**(6): p. 417-20.
16. Ivarsson, S.A., K.O. Nilsson, and P.H. Persson, *Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls*. Arch Dis Child, 1983. **58**(5): p. 352-4.
17. Merce, L.T., et al., *Cyclic changes of the functional ovarian compartments: echographic assessment*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1990. **69**(4): p. 327-32.
18. Siegel, M.J. and J.T. Surratt, *Pediatric gynecologic imaging*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1992. **19**(1): p. 103-27.
19. Sladkevicius, P., L. Valentin, and K. Marsal, *Transvaginal gray-scale and Doppler ultrasound examinations of the uterus and ovaries in healthy postmenopausal women*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. **6**(2): p. 81-90.
20. Goldstein, S.R., *Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(6): p. 1498-501.
21. Kupesic, S. and B.M. Plavsic, *Early ovarian cancer: 3-D power Doppler*. Abdom Imaging, 2006. **31**(5): p. 613-9.
22. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2007*. CA Cancer J Clin, 2007. **57**(1): p. 43-66.
23. Smith, G. *Ovarian Cancer*. [www.google.com] 2006 [cited 2008; Available from: www.google.com].
24. Bray, F., et al., *Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000*. Int J Cancer, 2005. **113**(6): p. 977-90.
25. Espey, D.K., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives*. Cancer, 2007. **110**(10): p. 2119-52.
26. Holschneider, C.H. and J.S. Berek, *Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors*. Semin Surg Oncol, 2000. **19**(1): p. 3-10.

27. Taylor, A., et al., *Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. **21**(4): p. 378-85.
28. Edwards, B.K., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(19): p. 1407-27.
29. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2003*. *CA Cancer J Clin*, 2003. **53**(1): p. 5-26.
30. Sankaranarayanan, R. and J. Ferlay, *Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006. **20**(2): p. 207-25.
31. Kasprzak, L., W.D. Foulkes, and A.N. Shelling, *Forth nightly review: hereditary ovarian carcinoma*. *BMJ*, 1999. **318**(7186): p. 786-9.
32. Minelli, L., et al., *Gynaecological cancers in Umbria (Italy): trends of incidence, mortality and survival, 1978-1998*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. **115**(1): p. 59-65.
33. Pinheiro, P.S., et al., *Cancer incidence and mortality in Portugal*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(17): p. 2507-20.
34. Black, R.J., et al., *Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990*. *Eur J Cancer*, 1997. **33**(7): p. 1075-107.
35. Mortality-Database. *World Health Organization Mortality Database*. 2001 [cited; Available from: www.depdb.iarc.fr/who/mortality.htm].
36. Llacer, A. *Años potenciales de vida perdidos por causa 1989-1998*. 2002 [cited; Available from: www.cne.isciii.es/mortal/APVPcau8998.htm].
37. Perez-Gomez, B., et al., *Accuracy of cancer death certificates in Spain: a summary of available information*. *Gac Sanit*, 2006. **20 Suppl 3**: p. 42-51.
38. Cusido, M., et al., *Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain*. *Gynecol Oncol*, 2007. **104**(3): p. 617-22.
39. Crayford, T.J., et al., *Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening*. *Lancet*, 2000. **355**(9209): p. 1060-3.

40. Jacobs, I.J. and U. Menon, *Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer*. Mol Cell Proteomics, 2004. **3**(4): p. 355-66.
41. Koonings, P.P., et al., *Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review*. Obstet Gynecol, 1989. **74**(6): p. 921-6.
42. Barakat, R.R., *Borderline tumors of the ovary*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1994. **21**(1): p. 93-105.
43. Jordan, S., A. Green, and P. Webb, *Benign epithelial ovarian tumours-cancer precursors or markers for ovarian cancer risk?* Cancer Causes Control, 2006. **17**(5): p. 623-32.
44. Reedy, M., et al., *Contribution of BRCA1 and BRCA2 to familial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study*. Gynecol Oncol, 2002. **85**(2): p. 255-9.
45. Lu, K.H., et al., *A population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in Jewish women with epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(1): p. 34-7.
46. Ford, D., et al., *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium*. Am J Hum Genet, 1998. **62**(3): p. 676-89.
47. Brinton, L.A., et al., *Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **176**(3): p. 572-9.
48. Pan, S.Y., et al., *A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. **13**(9): p. 1521-7.
49. Bosetti, C., et al., *Olive oil, seed oils and other added fats in relation to ovarian cancer (Italy)*. Cancer Causes Control, 2002. **13**(5): p. 465-70.
50. McCann, S.E., et al., *Risk of human ovarian cancer is related to dietary intake of selected nutrients, phytochemicals and food groups*. J Nutr, 2003. **133**(6): p. 1937-42.
51. Larsson, S.C., E. Giovannucci, and A. Wolk, *Dietary folate intake and incidence of ovarian cancer: the Swedish Mammography Cohort*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(5): p. 396-402.
52. Modugno, F., R.B. Ness, and G.O. Allen, *Alcohol consumption and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(6): p. 1336-43.

53. Zhang, M., et al., *Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer*. *Int J Cancer*, 2004. **112**(3): p. 465-9.
54. Rieck, G. and A. Fiander, *The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006. **20**(2): p. 227-51.
55. Zhang, M., et al., *Sedentary behaviours and epithelial ovarian cancer risk*. *Cancer Causes Control*, 2004. **15**(1): p. 83-9.
56. Hannan, L.M., et al., *Physical activity and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study in the United States*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. **13**(5): p. 765-70.
57. Franks, A.L., et al., *Cigarette smoking and the risk of epithelial ovarian cancer*. *Am J Epidemiol*, 1987. **126**(1): p. 112-7.
58. Terry, P.D., et al., *Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(8): p. 1157-64.
59. Kurian, A.W., et al., *Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors?* *Gynecol Oncol*, 2005. **96**(2): p. 520-30.
60. Myers, E.R., et al., *Effectiveness of assisted reproductive technology (ART)*. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2008(167): p. 1-195.
61. BMS. *Managing the menopause*. 2004 [cited; Available from: www.the-bmsorg/consensushtm].
62. Rodriguez, C., et al., *Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women*. *JAMA*, 2001. **285**(11): p. 1460-5.
63. Anderson, G.L., et al., *Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial*. *JAMA*, 2003. **290**(13): p. 1739-48.
64. Weiss, N.S., et al., *Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1982. **68**(1): p. 95-8.
65. Guidozi, F. and A. Daponte, *Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial*. *Cancer*, 1999. **86**(6): p. 1013-8.
66. Purdie, D., et al., *Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study*. *Survey of Women's Health Study Group*. *Int J Cancer*, 1995. **62**(6): p. 678-84.

67. Risch, H.A., *Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(23): p. 1774-86.
68. Tung, K.H., et al., *Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(7): p. 629-38.
69. Gross, T.P. and J.J. Schlesselman, *The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(3): p. 419-24.
70. Bourne, T.H., et al., *Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging*. BMJ, 1993. **306**(6884): p. 1025-9.
71. Cramer, D.W., et al., *Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer*. Lancet, 1998. **351**(9096): p. 104-7.
72. De Palo, G., et al., *Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence*. Gynecol Oncol, 2002. **86**(1): p. 24-7.
73. Piver, M.S., et al., *Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry*. Cancer, 1993. **71**(9): p. 2751-5.
74. Ekerhovd, E., et al., *Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(2): p. 48-54.
75. Kjaer, S.K., et al., *Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women*. Int J Epidemiol, 2004. **33**(3): p. 596-602.
76. Pecorelli, S., Ngan, H., Hacker, F. *Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers*. 2006 [cited; Available from: http://www.figo.org/docs/staging_booklet.pdf].
77. Berchuck, A., et al., *Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(4): p. 910-25.

78. Nguyen, H.N., et al., *National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system*. *Cancer*, 1993. **72**(10): p. 3007-11.
79. Silverberg, S.G., *Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma*. *Curr Top Pathol*, 1989. **78**: p. 85-109.
80. Carney, M.E., et al., *A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not?* *Gynecol Oncol*, 2002. **84**(1): p. 36-42.
81. Vergote, I.B., et al., *Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse*. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. **169**(1): p. 40-52.
82. Berchuck, A., et al., *Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer*. *Cancer Res*, 1990. **50**(13): p. 4087-91.
83. Kohler, M.F., et al., *Mutation and overexpression of p53 in early-stage epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1993. **81**(5 (Pt 1)): p. 643-50.
84. Rubin, S.C., et al., *Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(19): p. 1413-6.
85. Omura, G.A., et al., *Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(7): p. 1138-50.
86. Thigpen, T., et al., *Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience*. *Cancer*, 1993. **71**(2 Suppl): p. 606-14.
87. Tingulstad, S., et al., *Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(5 Pt 1): p. 885-91.
88. Hoskins, W.J., et al., *The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma*. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. **170**(4): p. 974-9; discussion 979-80.
89. Schwartz, P.E., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival*. *Gynecol Oncol*, 1999. **72**(1): p. 93-9.

90. Nelson, B.E., A.T. Rosenfield, and P.E. Schwartz, *Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma*. J Clin Oncol, 1993. **11**(1): p. 166-72.
91. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer*. Oncology (Williston Park), 2005. **19**(12): p. 1615-22; discussion 1623-30.
92. Chi, D.S., et al., *The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol, 2000. **77**(2): p. 227-31.
93. Alcazar, J.L. and M. Jurado, *Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on menopausal status, ultrasound morphology, and color Doppler findings*. Gynecol Oncol, 1998. **69**(2): p. 146-50.
94. Bristow, R.E., et al., *A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography*. Cancer, 2000. **89**(7): p. 1532-40.
95. Nagele, F., et al., *Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1995. **86**(2): p. 259-64.
96. Creasman, W.T., et al., *Second-look laparotomy in the patient with minimal residual stage III ovarian cancer (a Gynecologic Oncology Group Study)*. Gynecol Oncol, 1989. **35**(3): p. 378-82.
97. Darai, E., et al., *Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996. **66**(2): p. 141-5.
98. Bell, D.A. and R.E. Scully, *Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases*. Cancer, 1994. **73**(7): p. 1859-64.
99. Fathalla, M.F., *Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?* Lancet, 1971. **2**(7716): p. 163.
100. Bailey, C.L., et al., *The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age*. Gynecol Oncol, 1998. **69**(1): p. 3-7.
101. Cramer, D.W. and W.R. Welch, *Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis*. J Natl Cancer Inst, 1983. **71**(4): p. 717-21.
102. Helzlsouer, K.J., et al., *Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer*. JAMA, 1995. **274**(24): p. 1926-30.

103. Parmley, T.H. and J.D. Woodruff, *The ovarian mesothelioma*. Am J Obstet Gynecol, 1974. **120**(2): p. 234-41.
104. Dubeau, L., *The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes?* Gynecol Oncol, 1999. **72**(3): p. 437-42.
105. Cuatrecasas, M., et al., *K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases*. Cancer, 1997. **79**(8): p. 1581-6.
106. Horiuchi, A., et al., *Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinicopathological approach*. Gynecol Oncol, 2003. **88**(3): p. 309-17.
107. Toki, T., et al., *Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: a histopathologic and immunocytochemical study*. Int J Gynecol Pathol, 1996. **15**(1): p. 45-53.
108. Scully, R.E., *Pathology of ovarian cancer precursors*. J Cell Biochem Suppl, 1995. **23**: p. 208-18.
109. Borgfeldt, C. and E. Andolf, *Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(4): p. 395-400.
110. Malpica, A., et al., *Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(4): p. 496-504.
111. Valentin, L. and D. Akrawi, *The natural history of adnexal cysts incidentally detected at transvaginal ultrasound examination in postmenopausal women*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **20**(2): p. 174-80.
112. Valentin, L., *Prospective cross-validation of Doppler ultrasound examination and gray-scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **14**(4): p. 273-83.
113. Valentin, L., *Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **14**(5): p. 338-47.
114. Aubert, J.M., et al., *Simple adnexal cysts in postmenopausal women: conservative management*. Maturitas, 1998. **30**(1): p. 51-4.

115. Conway, C., et al., *Simple cyst in the postmenopausal patient: detection and management*. J Ultrasound Med, 1998. **17**(6): p. 369-72; quiz 373-4.
116. Guerriero, S., et al., *The diagnosis of functional ovarian cysts using transvaginal ultrasound combined with clinical parameters, CA125 determinations, and color Doppler*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **110**(1): p. 83-8.
117. Hall, D.A. and K.A. McCarthy, *The significance of the postmenopausal simple adnexal cyst*. J Ultrasound Med, 1986. **5**(9): p. 503-5.
118. Hilger, W.S., J.F. Magrina, and P.M. Magtibay, *Laparoscopic management of the adnexal mass*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(3): p. 535-48.
119. Hartge, P., et al., *Complex ovarian cysts in postmenopausal women are not associated with ovarian cancer risk factors: preliminary data from the prostate, lung, colon, and ovarian cancer screening trial*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(5): p. 1232-7.
120. MacKenna, A., et al., *Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study*. Hum Reprod, 2000. **15**(12): p. 2567-9.
121. Roman, L.D., *Small cystic pelvic masses in older women: is surgical removal necessary?* Gynecol Oncol, 1998. **69**(1): p. 1-2.
122. Steinkampf, M.P., K.R. Hammond, and R.E. Blackwell, *Hormonal treatment of functional ovarian cysts: a randomized, prospective study*. Fertil Steril, 1990. **54**(5): p. 775-7.
123. Alcazar, J.L., T. Errasti, and M. Jurado, *Blood flow in functional cysts and benign ovarian neoplasms in premenopausal women*. J Ultrasound Med, 1997. **16**(12): p. 819-24.
124. Kroon, E. and E. Andolf, *Diagnosis and follow-up of simple ovarian cysts detected by ultrasound in postmenopausal women*. Obstet Gynecol, 1995. **85**(2): p. 211-4.
125. Levine, D., et al., *Simple adnexal cysts: the natural history in postmenopausal women*. Radiology, 1992. **184**(3): p. 653-9.
126. Modesitt, S.C., et al., *Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(3): p. 594-9.

127. Granberg, S., A. Norstrom, and M. Wikland, *Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography*. *Gynecol Oncol*, 1990. **37**(2): p. 224-9.
128. Osterholzer, H.O., E.J. Streibel, and S.V. Nicosia, *Growth effects of protein hormones on cultured rabbit ovarian surface epithelial cells*. *Biol Reprod*, 1985. **33**(1): p. 247-58.
129. Auersperg, N., S.L. Maines-Bandiera, and H.G. Dyck, *Ovarian carcinogenesis and the biology of ovarian surface epithelium*. *J Cell Physiol*, 1997. **173**(2): p. 261-5.
130. Connolly, D.C., et al., *Female mice chimeric for expression of the simian virus 40 TAg under control of the MISIR promoter develop epithelial ovarian cancer*. *Cancer Res*, 2003. **63**(6): p. 1389-97.
131. Jacobs, I.J., et al., *Clonal origin of epithelial ovarian carcinoma: analysis by loss of heterozygosity, p53 mutation, and X-chromosome inactivation*. *J Natl Cancer Inst*, 1992. **84**(23): p. 1793-8.
132. Schorge, J.O., et al., *Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(11): p. 841-5.
133. Wan, M., et al., *Telomerase activity in benign and malignant epithelial ovarian tumors*. *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(6): p. 437-41.
134. Rasila, K.K., et al., *Angiogenesis in gynecological oncology-mechanism of tumor progression and therapeutic targets*. *Int J Gynecol Cancer*, 2005. **15**(5): p. 710-26.
135. Folkman, J., *What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?* *J Natl Cancer Inst*, 1990. **82**(1): p. 4-6.
136. Bergers, G. and L.E. Benjamin, *Tumorigenesis and the angiogenic switch*. *Nat Rev Cancer*, 2003. **3**(6): p. 401-10.
137. Holmgren, L., M.S. O'Reilly, and J. Folkman, *Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression*. *Nat Med*, 1995. **1**(2): p. 149-53.
138. Sharma, R.A., et al., *Angiogenesis as a biomarker and target in cancer chemoprevention*. *Lancet Oncol*, 2001. **2**(12): p. 726-32.
139. Folkman, J., *Fundamental concepts of the angiogenic process*. *Curr Mol Med*, 2003. **3**(7): p. 643-51.

140. Jain, R.K., *Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy*. Science, 2005. **307**(5706): p. 58-62.
141. Solomon, L.A., et al., *Maspin expression and localization impact on angiogenesis and prognosis in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(3): p. 385-9.
142. Suhonen, K.A., et al., *Quantification of angiogenesis by the Chalkley method and its prognostic significance in epithelial ovarian cancer*. Eur J Cancer, 2007. **43**(8): p. 1300-7.
143. Ogawa, S., et al., *Prognostic significance of microvessel density, vascular cuffing and vascular endothelial growth factor expression in ovarian carcinoma: a special review for clear cell adenocarcinoma*. Cancer Lett, 2002. **176**(1): p. 111-8.
144. Birner, P., et al., *Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in epithelial ovarian tumors: its impact on prognosis and on response to chemotherapy*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(6): p. 1661-8.
145. Salvesen, H.B., et al., *Significance of CD 105 expression for tumour angiogenesis and prognosis in endometrial carcinomas*. APMIS, 2003. **111**(11): p. 1011-8.
146. Gadducci, A., et al., *Intratumoral microvessel density, response to chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced ovarian carcinoma*. Anticancer Res, 2003. **23**(1B): p. 549-56.
147. Amis, S.J., et al., *Microvessel quantification in benign and malignant ovarian tumors*. Int J Gynecol Cancer, 2005. **15**(1): p. 58-65.
148. Sladkevicius, P., L. Jokubkiene, and L. Valentin, *Contribution of morphological assessment of the vessel tree by three-dimensional ultrasound to a correct diagnosis of malignancy in ovarian masses*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(6): p. 874-82.
149. Zheng, J., et al., *Evaluation of growth, cell proliferation, and cell death in bovine corpora lutea throughout the estrous cycle*. Biol Reprod, 1994. **51**(4): p. 623-32.
150. Tamanini, C. and M. De Ambrogi, *Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum*. Reprod Domest Anim, 2004. **39**(4): p. 206-16.
151. Garcia, M., *Tesis Doctoral: Endometriosis y angiogénesis*. 2005, Pamplona: Universidad de Navarra. p38-79.

152. Fox, S.B., et al., *Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count, and computer image analysis*. J Pathol, 1995. **177**(3): p. 275-83.
153. Vermeulen, P.B., et al., *Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours*. Eur J Cancer, 2002. **38**(12): p. 1564-79.
154. Nguyen, M., et al., *Elevated levels of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth factor, in the urine of patients with a wide spectrum of cancers*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(5): p. 356-61.
155. Jeong, Y.Y., E.K. Outwater, and H.K. Kang, *Imaging evaluation of ovarian masses*. Radiographics, 2000. **20**(5): p. 1445-70.
156. Hata, K., et al., *Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie2 genes in normal ovary with corpus luteum and in ovarian cancer*. Oncology, 2002. **62**(4): p. 340-8.
157. Kohn, E.C., *Angiogenesis in ovarian carcinoma: a formidable biomarker*. Cancer, 1997. **80**(12): p. 2219-21.
158. Nishida, N., et al., *Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma*. Cancer, 2004. **101**(6): p. 1364-74.
159. Goodheart, M.J., et al., *Ovarian cancer p53 mutation is associated with tumor microvessel density*. Gynecol Oncol, 2002. **86**(1): p. 85-90.
160. Folkman, J., *Tumor angiogenesis*. Adv Cancer Res, 1985. **43**: p. 175-203.
161. Ueda, M., et al., *Vascular endothelial growth factor-C expression and invasive phenotype in ovarian carcinomas*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(9): p. 3225-32.
162. Toi, M., et al., *Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression*. Breast Cancer Res Treat, 1995. **36**(2): p. 193-204.
163. Orre, M. and P.A. Rogers, *VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, microvessel density and endothelial cell proliferation in tumours of the ovary*. Int J Cancer, 1999. **84**(2): p. 101-8.
164. Emoto, M., et al., *Angiogenesis in carcinosarcomas of the uterus: differences in the microvessel density and expression of vascular*

- endothelial growth factor between the epithelial and mesenchymal elements.* Hum Pathol, 1999. **30**(10): p. 1232-41.
165. Brustmann, H. and S. Naude, *Vascular endothelial growth factor expression in serous ovarian carcinoma: relationship with high mitotic activity and high FIGO stage.* Gynecol Oncol, 2002. **84**(1): p. 47-52.
166. Offersen, B.V., M. Borre, and J. Overgaard, *Quantification of angiogenesis as a prognostic marker in human carcinomas: a critical evaluation of histopathological methods for estimation of vascular density.* Eur J Cancer, 2003. **39**(7): p. 881-90.
167. Hata, K., et al., *Expression of thymidine phosphorylase in uterine sarcoma and uterine leiomyoma: association with microvessel density and Doppler blood flow analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **10**(1): p. 54-8.
168. Nakanishi, Y., et al., *The expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta associates with angiogenesis in epithelial ovarian cancer.* Int J Gynecol Pathol, 1997. **16**(3): p. 256-62.
169. Karavasilis, V., et al., *Clinicopathologic study of vascular endothelial growth factor, thrombospondin-1, and microvessel density assessed by CD34 in patients with stage III ovarian carcinoma.* Int J Gynecol Cancer, 2006. **16 Suppl 1**: p. 241-6.
170. Osada, R., et al., *Expression of semaphorins, vascular endothelial growth factor, and their common receptor neuropilins and allelic loss of semaphorin locus in epithelial ovarian neoplasms: increased ratio of vascular endothelial growth factor to semaphorin is a poor prognostic factor in ovarian carcinomas.* Hum Pathol, 2006. **37**(11): p. 1414-25.
171. Schoell, W.M., et al., *Tumor angiogenesis as a prognostic factor in ovarian carcinoma: quantification of endothelial immunoreactivity by image analysis.* Cancer, 1997. **80**(12): p. 2257-62.
172. Brawer, M.K., *Quantitative microvessel density. A staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma.* Cancer, 1996. **78**(2): p. 345-9.
173. Fitzgibbons, P.L., et al., *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999.* Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(7): p. 966-78.

174. Mehta, R., et al., *Independent association of angiogenesis index with outcome in prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(1): p. 81-8.
175. Eberhard, A., et al., *Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies*. Cancer Res, 2000. **60**(5): p. 1388-93.
176. Clarijs, R., et al., *Lack of lymphangiogenesis despite coexpression of VEGF-C and its receptor Flt-4 in uveal melanoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**(7): p. 1422-8.
177. Canis, M., et al., *Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2002. **14**(4): p. 423-8.
178. ACOG Comitee on Gynecologic Practice, A.C.o.O.a.G., *The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2002. **87**(3): p. 237-9.
179. Im, S.S., et al., *Validation of referral guidelines for women with pelvic masses*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(1): p. 35-41.
180. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
181. Elit, L., et al., *Outcomes in surgery for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2002. **87**(3): p. 260-7.
182. Tingulstad, S., F.E. Skjeldestad, and B. Hagen, *The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(3): p. 499-505.
183. Woodman, C., et al., *What changes in the organisation of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer?* Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(2): p. 135-9.
184. Wolfe, C.D., K. Tilling, and K.S. Raju, *Management and survival of ovarian cancer patients in south east England*. Eur J Cancer, 1997. **33**(11): p. 1835-40.
185. Olaitan, A., et al., *The surgical management of women with ovarian cancer in the south west of England*. Br J Cancer, 2001. **85**(12): p. 1824-30.
186. van der Burg, M.E., et al., *The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer*.

- Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med, 1995. 332(10): p. 629-34.*
187. O'Malley, C.D., et al., *Survival of Californian women with epithelial ovarian cancer, 1994-1996: a population-based study. Gynecol Oncol, 2003. 91(3): p. 608-15.*
188. Manolitsas, T.P. and J.M. Fowler, *Role of laparoscopy in the management of the adnexal mass and staging of gynecologic cancers. Clin Obstet Gynecol, 2001. 44(3): p. 495-521.*
189. Fanfani, F., et al., *A prospective randomized study of laparoscopy and minilaparotomy in the management of benign adnexal masses. Hum Reprod, 2004. 19(10): p. 2367-71.*
190. Eisenkop, S.M., et al., *The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol, 1992. 47(2): p. 203-9.*
191. Takiguchi, S., et al., *Influence of CO2 pneumoperitoneum during laparoscopic surgery on cancer cell growth. Surg Endosc, 2000. 14(1): p. 41-4.*
192. Jacobi, C.A., et al., *Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. Surgery, 1997. 121(1): p. 72-8.*
193. Canis, M., et al., *Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. Semin Surg Oncol, 2000. 19(1): p. 28-35.*
194. Childers, J.M., et al., *Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. Gynecol Oncol, 1995. 59(1): p. 25-33.*
195. Volz, J., et al., *The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth. Cancer, 1999. 86(5): p. 770-4.*
196. Altgassen, C., et al., *Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy. Obstet Gynecol, 2000. 95(3): p. 348-52.*
197. Canis, M., et al., *Tumor growth and dissemination after laparotomy and CO2 pneumoperitoneum: a rat ovarian cancer model. Obstet Gynecol, 1998. 92(1): p. 104-8.*

198. Sainz de la Cuesta, R., et al., *Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms*. *Obstet Gynecol*, 1994. **84**(1): p. 1-7.
199. Berek, J.S., *Ovarian cancer spread: is laparoscopy to blame?* *Lancet*, 1995. **346**(8969): p. 200.
200. Childers, J.M., A. Nasser, and E.A. Surwit, *Laparoscopic management of suspicious adnexal masses*. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. **175**(6): p. 1451-7; discussion 1457-9.
201. Dottino, P.R., et al., *Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women*. *Obstet Gynecol*, 1999. **93**(2): p. 223-8.
202. Havrilesky, L.J., et al., *Predictors of clinical outcomes in the laparoscopic management of adnexal masses*. *Obstet Gynecol*, 2003. **102**(2): p. 243-51.
203. Vergote, I., et al., *Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma*. *Lancet*, 2001. **357**(9251): p. 176-82.
204. Hopkins, M.P., et al., *The effect of various insufflation gases on tumor implantation in an animal model*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. **187**(4): p. 994-6.
205. Mayer, C., D.M. Miller, and T.G. Ehlen, *Peritoneal implantation of squamous cell carcinoma following rupture of a dermoid cyst during laparoscopic removal*. *Gynecol Oncol*, 2002. **84**(1): p. 180-3.
206. Tozzi, R., et al., *Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes*. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(1): p. 199-203.
207. Lee, S.W., et al., *Peritoneal irrigation with povidone-iodine solution after laparoscopic-assisted splenectomy significantly decreases port-tumor recurrence in a murine model*. *Dis Colon Rectum*, 1999. **42**(3): p. 319-26.
208. Mulvany, N., *Cytohistic correlation in malignant peritoneal washings. Analysis of 75 malignant fluids*. *Acta Cytol*, 1996. **40**(6): p. 1231-9.
209. Colgan, T.J., et al., *Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy*. *Gynecol Oncol*, 2002. **85**(3): p. 397-403.

210. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman, and H.J. Wang, *Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study*. Gynecol Oncol, 1998. **69**(2): p. 103-8.
211. Knudsen, U.B., et al., *Management of ovarian cysts*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(11): p. 1012-21.
212. Clough, K.B., et al., *Second look for ovarian cancer: laparoscopy or Laparotomy? A prospective comparative study*. Gynecol Oncol, 1999. **72**(3): p. 411-7.
213. Olson, S.H., et al., *Symptoms of ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 2001. **98**(2): p. 212-7.
214. Goff, B.A., et al., *Ovarian carcinoma diagnosis*. Cancer, 2000. **89**(10): p. 2068-75.
215. Smith, L.H., et al., *Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier?* Cancer, 2005. **104**(7): p. 1398-407.
216. Goff, B.A., et al., *Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection*. Cancer, 2007. **109**(2): p. 221-7.
217. Jacobs, I., et al., *Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography*. BMJ, 1993. **306**(6884): p. 1030-4.
218. Goff, B.A., et al., *Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics*. JAMA, 2004. **291**(22): p. 2705-12.
219. Padilla, L.A., D.M. Radosevich, and M.P. Milad, *Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs*. Int J Gynaecol Obstet, 2005. **88**(1): p. 84-8.
220. Day, S.C., et al., *Residents' perception of evaluation procedures used by their training program*. J Gen Intern Med, 1990. **5**(5): p. 421-6.
221. Padilla, L.A., D.M. Radosevich, and M.P. Milad, *Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(4): p. 593-8.
222. Finkler, N.J., et al., *Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses*. Obstet Gynecol, 1988. **72**(4): p. 659-64.

223. Schutter, E.M., et al., *The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (CA 125, CA 15-3, and CA 72-4 antigens) in patients with a pelvic mass*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(2): p. 385-92.
224. Zanetta, G., et al., *Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors*. Gynecol Oncol, 2001. **81**(1): p. 63-6.
225. Kramer, B.S., et al., *A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers*. Cancer, 1993. **71**(2 Suppl): p. 589-93.
226. Schutter, E.M., et al., *Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA 125, and serum CA 72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study*. Gynecol Oncol, 1998. **69**(1): p. 56-63.
227. Alcazar, J.L., et al., *Transvaginal color Doppler ultrasonography and CA-125 in suspicious adnexal masses*. Int J Gynaecol Obstet, 1999. **66**(3): p. 255-61.
228. Roman, L.D., et al., *Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer*. Obstet Gynecol, 1997. **89**(4): p. 493-500.
229. Castillo, G., J.L. Alcazar, and M. Jurado, *Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(3): p. 965-9.
230. Rulin, M.C. and A.L. Preston, *Adnexal masses in postmenopausal women*. Obstet Gynecol, 1987. **70**(4): p. 578-81.
231. Andolf, E. and C. Jorgensen, *Cystic lesions in elderly women, diagnosed by ultrasound*. Br J Obstet Gynaecol, 1989. **96**(9): p. 1076-9.
232. Hogdall, E.V., et al., *CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(3): p. 508-15.
233. Ugrinska, A., et al., *Circulating tumor markers and nuclear medicine imaging modalities: breast, prostate and ovarian cancer*. Q J Nucl Med, 2002. **46**(2): p. 88-104.

234. Gadducci, A., et al., *Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer*. Biomed Pharmacother, 2004. **58**(1): p. 24-38.
235. Jacobs, I.J., et al., *Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study*. BMJ, 1996. **313**(7069): p. 1355-8.
236. Bast, R.C., Jr., et al., *Early detection of ovarian cancer: promise and reality*. Cancer Treat Res, 2002. **107**: p. 61-97.
237. Urban, N., *Specific keynote: ovarian cancer risk assessment and the potential for early detection*. Gynecol Oncol, 2003. **88**(1 Pt 2): p. S75-9; discussion S80-3.
238. McIntosh, M.W. and N. Urban, *A parametric empirical Bayes method for cancer screening using longitudinal observations of a biomarker*. Biostatistics, 2003. **4**(1): p. 27-40.
239. Rosen, D.G., et al., *Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2005. **99**(2): p. 267-77.
240. Pauler, D.K., et al., *Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(5): p. 489-93.
241. Meyer, T. and G.J. Rustin, *Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer*. Br J Cancer, 2000. **82**(9): p. 1535-8.
242. Makar, A.P., *Prognostic studies in cancer of the ovary an fallopian tube with emphasis on the CA 125 antigen and c-erbB-2 oncogen*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1995(79): p. 238-40.
243. Gotlieb, W.H., et al., *CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(3): p. 541-6.
244. Sehouli, J., et al., *Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study*. Anticancer Res, 2003. **23**(2A): p. 1115-8.

245. Hogdall, C.K., et al., *The role of serum tetranectin, CA 125, and a combined index as tumor markers in women with pelvic tumors*. Gynecol Oncol, 1995. **56**(1): p. 22-8.
246. Robertson, D.M., et al., *Combined inhibin and CA125 assays in the detection of ovarian cancer*. Clin Chem, 1999. **45**(5): p. 651-8.
247. Devine, P.L., et al., *Serum mucin antigens CASA and MSA in tumors of the breast, ovary, lung, pancreas, bladder, colon, and prostate. A blind trial with 420 patients*. Cancer, 1993. **72**(6): p. 2007-15.
248. McIntosh, M.W., et al., *Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol, 2004. **95**(1): p. 9-15.
249. Cane, P., et al., *Tumor marker trends in asymptomatic women at risk for ovarian cancer: relevance for ovarian cancer screening*. Gynecol Oncol, 1995. **57**(2): p. 240-5.
250. Tuxen, M.K., G. Soletormos, and P. Dombernowsky, *Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer*. Cancer Treat Rev, 1995. **21**(3): p. 215-45.
251. Granberg, S. and M. Wikland, *Comparison between endovaginal and transabdominal transducers for measuring ovarian volume*. J Ultrasound Med, 1987. **6**(11): p. 649-53.
252. Gemer, O., S. Segal, and A. Kopmar, *Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(6): p. 583-5.
253. Caspi, B., et al., *Pathognomonic echo patterns of benign cystic teratomas of the ovary: classification, incidence and accuracy rate of sonographic diagnosis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996. **7**(4): p. 275-9.
254. Valentin, L., *Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(1): p. 71-89.
255. Joshi, M., et al., *Ultrasound of adnexal masses*. Semin Ultrasound CT MR, 2008. **29**(2): p. 72-97.
256. Schelling, M., et al., *Combined transvaginal B-mode and color Doppler sonography for differential diagnosis of ovarian tumors: results of a*

- multivariate logistic regression analysis*. *Gynecol Oncol*, 2000. **77**(1): p. 78-86.
257. Sassone, A.M., et al., *Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy*. *Obstet Gynecol*, 1991. **78**(1): p. 70-6.
258. Rodriguez, M.H., et al., *The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal ovarian size and morphology*. *Am J Obstet Gynecol*, 1988. **159**(4): p. 810-4.
259. Timmerman, D., et al., *A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **181**(1): p. 57-65.
260. Timmerman, D., et al., *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. **16**(5): p. 500-5.
261. Yazbek, J., et al., *Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(2): p. 124-31.
262. Boll, D., et al., *The pre-operative assessment of the adnexal mass: the accuracy of clinical estimates versus clinical prediction rules*. *BJOG*, 2003. **110**(5): p. 519-23.
263. Valentin, L., *Comparison of Lerner score, Doppler ultrasound examination, and their combination for discrimination between benign and malignant adnexal masses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. **15**(2): p. 143-7.
264. Timmerman, D., et al., *Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999. **13**(1): p. 11-6.
265. Valentin, L., et al., *Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis?* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **27**(4): p. 438-44.

266. Valentin, L., *Gray scale sonography, subjective evaluation of the color Doppler image and measurement of blood flow velocity for distinguishing benign and malignant tumors of suspected adnexal origin*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1997. **72**(1): p. 63-72.
267. Valentin, L., et al., *Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(4): p. 357-65.
268. Geomini, P.M., et al., *Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses?* Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 153-9.
269. Salem, S., L.M. White, and J. Lai, *Doppler sonography of adnexal masses: the predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **163**(5): p. 1147-50.
270. Mercé L.T, C.R., Barco M.J., *Patrones ecográficos y Doppler del cáncer de ovario*. Actualidad Obstetrico Ginecológica, 1996. **VIII**(3): p. 178-205.
271. Exacoustos, C., et al., *Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **25**(1): p. 50-9.
272. Tailor, A., et al., *Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **10**(1): p. 41-7.
273. Alcazar, J.L. and M. Jurado, *Prospective evaluation of a logistic model based on sonographic morphologic and color Doppler findings developed to predict adnexal malignancy*. J Ultrasound Med, 1999. **18**(12): p. 837-42.
274. Marret, H., et al., *Color Doppler energy prediction of malignancy in adnexal masses using logistic regression models*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **20**(6): p. 597-604.
275. Cohen, L.S., et al., *Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction*. Gynecol Oncol, 2001. **82**(1): p. 40-8.
276. DePriest, P.D., et al., *A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 1993. **51**(1): p. 7-11.

277. Sato, S., et al., *Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography*. *Cancer*, 2000. **89**(3): p. 582-8.
278. van Nagell, J.R., Jr., et al., *Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened*. *Cancer*, 2007. **109**(9): p. 1887-96.
279. van Nagell, J.R., Jr., et al., *The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2000. **77**(3): p. 350-6.
280. Farrell, T., et al., *The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an in vitro balloon and in vivo uterine model*. *BJOG*, 2001. **108**(6): p. 573-82.
281. Kinkel, K., et al., *Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis*. *Radiology*, 2005. **236**(1): p. 85-94.
282. Predanic, M., et al., *Color and pulsed Doppler sonography, gray-scale imaging, and serum CA 125 in the assessment of adnexal disease*. *Obstet Gynecol*, 1996. **88**(2): p. 283-8.
283. Botsis, D., et al., *Transvaginal color Doppler and CA125 as tools in the differential diagnosis of postmenopausal ovarian masses*. *Maturitas*, 1997. **26**(3): p. 203-9.
284. Bourne, T., et al., *Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer*. *BMJ*, 1989. **299**(6712): p. 1367-70.
285. Kurjak, A., et al., *Transvaginal color Doppler for the assessment of pelvic circulation*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1989. **68**(2): p. 131-5.
286. Kurjak, A. and M. Predanic, *New scoring system for prediction of ovarian malignancy based on transvaginal color Doppler sonography*. *J Ultrasound Med*, 1992. **11**(12): p. 631-8.
287. Sedelaar, J.P., et al., *Microvessel density: correlation between contrast ultrasonography and histology of prostate cancer*. *Eur Urol*, 2001. **40**(3): p. 285-93.
288. Zanetta, G., et al., *Pre-operative morphological and colour Doppler features of borderline ovarian tumours*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. **102**(12): p. 990-6.

289. Taylor, K.J., et al., *Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features*. Radiology, 1988. **166**(1 Pt 1): p. 57-62.
290. Kurjak, A., et al., *The assessment of ovarian tumor angiogenesis: what does three-dimensional power Doppler add?* Ultrasound Obstet Gynecol, 1998. **12**(2): p. 136-46.
291. Kurjak, A. and S. Kupesic, *Transvaginal color Doppler and pelvic tumor vascularity: lessons learned and future challenges*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. **6**(2): p. 145-59.
292. Alcázar, J.L., *Three-dimensional Static Ultrasound and 3D Power Doppler in Gynecologic Pelvic Tumors*, in *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*
A. Kurjak, Editor. 2003, Parthenon Publisher: London. p. 804-815.
293. Fleischer, A.C., et al., *Color Doppler sonography of ovarian masses: a multiparameter analysis*. J Ultrasound Med, 1993. **12**(1): p. 41-8.
294. Weiner, Z., D. Beck, and J.M. Brandes, *Transvaginal sonography, color flow imaging, computed tomographic scanning, and CA 125 as a routine follow-up examination in women with pelvic tumor: detection of recurrent disease*. J Ultrasound Med, 1994. **13**(1): p. 37-41.
295. Kawai, M., et al., *Differential diagnosis of ovarian tumors by transvaginal color-pulse Doppler sonography*. Gynecol Oncol, 1994. **54**(2): p. 209-14.
296. Caruso, A., et al., *Transvaginal color Doppler ultrasonography in the presurgical characterization of adnexal masses*. Gynecol Oncol, 1996. **63**(2): p. 184-91.
297. Carter, J., et al., *Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(1): p. 125-30.
298. Schneider, V.L., et al., *Comparison of Doppler with two-dimensional sonography and CA 125 for prediction of malignancy of pelvic masses*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(6): p. 983-8.
299. Prompeler, H.J., et al., *Quantitative flow measurements for classification of ovarian tumors by transvaginal color Doppler sonography in postmenopausal patients*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1994. **4**(5): p. 406-13.

300. Hata, K., et al., *New pelvic sonoangiography for detection of endometrial carcinoma: a preliminary report*. Gynecol Oncol, 1992. **45**(2): p. 179-84.
301. Valentin, L., P. Sladkevicius, and K. Marsal, *Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(3): p. 425-33.
302. Bromley, B., H. Goodman, and B.R. Benacerraf, *Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(3): p. 434-7.
303. Tekay, A. and P. Jouppila, *Controversies in assessment of ovarian tumors with transvaginal color Doppler ultrasound*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1996. **75**(4): p. 316-29.
304. Hata, K., T. Hata, and M. Kitao, *Intratumoral peak systolic velocity as a new possible predictor for detection of adnexal malignancy*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(5): p. 1496-500.
305. Alcazar, J.L., M.L. Ruiz-Perez, and T. Errasti, *Transvaginal color Doppler sonography in adnexal masses: which parameter performs best?* Ultrasound Obstet Gynecol, 1996. **8**(2): p. 114-9.
306. Hata, K., et al., *Prognostic significance of ultrasound derived intratumoral peak systolic velocity in epithelial ovarian cancer*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **20**(2): p. 186-91.
307. Hamper, U.M., et al., *Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions*. AJR Am J Roentgenol, 1993. **160**(6): p. 1225-8.
308. Fleischer, A.C. and K.R. Brader, *Sonographic depiction of ovarian vascularity and flow: current improvements and future applications*. J Ultrasound Med, 2001. **20**(3): p. 241-50.
309. Kinkel, K., et al., *US characterization of ovarian masses: a meta-analysis*. Radiology, 2000. **217**(3): p. 803-11.
310. Merce, L.T., et al., *B-mode, utero-ovarian and intratumoural transvaginal colour Doppler ultrasonography for differential diagnosis of ovarian tumours*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998. **76**(1): p. 97-107.
311. Khan, K.S., P.F. Chien, and L.S. Dwarakanath, *Logistic regression models in obstetrics and gynecology literature*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(6): p. 1014-20.

312. Alcazar, J.L., et al., *A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(3): p. 685-92.
313. Guerriero, S., et al., *Comparison of conventional color Doppler imaging and power doppler imaging for the diagnosis of ovarian cancer: results of a European study*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(2): p. 299-304.
314. Kurjak, A., I. Zalud, and Z. Alfirevic, *Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound*. J Ultrasound Med, 1991. **10**(6): p. 295-7.
315. Downey, D.B. and A. Fenster, *Vascular imaging with a three-dimensional power Doppler system*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(3): p. 665-8.
316. Weskott, H.P., *Amplitude Doppler US: slow blood flow detection tested with a flow phantom*. Radiology, 1997. **202**(1): p. 125-30.
317. MacSweeney, J.E., D.O. Cosgrove, and J. Arenson, *Colour Doppler energy (power) mode ultrasound*. Clin Radiol, 1996. **51**(6): p. 387-90.
318. Taylor, A., et al., *Comparison of transvaginal color Doppler imaging and color Doppler energy for assessment of intraovarian blood flow*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(4): p. 561-7.
319. Jokubkiene, L., P. Sladkevicius, and L. Valentin, *Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **29**(2): p. 215-25.
320. Deane, C., *Placing value on pictures: what information is there in color flow images and how can we use it?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(3): p. 189-90.
321. Meyerowitz, C.B., et al., *Quantification of tumor vascularity and flow with amplitude color Doppler sonography in an experimental model: preliminary results*. J Ultrasound Med, 1996. **15**(12): p. 827-33.
322. Cosgrove, D.O., et al., *Breast diseases: color Doppler US in differential diagnosis*. Radiology, 1993. **189**(1): p. 99-104.
323. Gudmundsson, S., et al., *Factors affecting color Doppler energy ultrasound recordings in an in-vitro model*. Ultrasound Med Biol, 1998. **24**(6): p. 899-902.
324. Dubiel, M., et al., *Fetal and placental power Doppler imaging in normal and high-risk pregnancy*. Eur J Ultrasound, 1999. **9**(3): p. 223-30.

325. Downey, D.B. and A. Fenster, *Three-dimensional power Doppler detection of prostatic cancer*. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. **165**(3): p. 741.
326. Amso, N.N., et al., *Quantification of power Doppler energy and its future potential*. *Fertil Steril*, 2001. **76**(3): p. 583-7.
327. Manjunath, A.P., et al., *Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses*. *Gynecol Oncol*, 2001. **81**(2): p. 225-9.
328. Benacerraf, B.R., et al., *Sonographic accuracy in the diagnosis of ovarian masses*. *J Reprod Med*, 1990. **35**(5): p. 491-5.
329. Jacobs, I., et al., *A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990. **97**(10): p. 922-9.
330. Botta, G. and R. Zarcone, *Trans-vaginal ultrasound examination of ovarian masses in premenopausal women*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995. **62**(1): p. 37-41.
331. Lerner, J.P., et al., *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system*. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. **170**(1 Pt 1): p. 81-5.
332. Ferrazzi, E., et al., *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997. **10**(3): p. 192-7.
333. Tingulstad, S., et al., *Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996. **103**(8): p. 826-31.
334. Bailey, J., et al., *Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases?* *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16 Suppl 1**: p. 30-4.
335. Morgante, G., et al., *Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. **106**(6): p. 524-7.

336. Obeidat, B.R., et al., *Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses*. Int J Gynaecol Obstet, 2004. **85**(3): p. 255-8.
337. Tingulstad, S., et al., *The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(3): p. 448-52.
338. Zanetta, G., P. Vergani, and A. Lissoni, *Color Doppler ultrasound in the preoperative assessment of adnexal masses*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1994. **73**(8): p. 637-41.
339. Timor-Tritsch, L.E., et al., *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(3 Pt 1): p. 909-13.
340. Minaretzis, D., et al., *Ovarian tumors: prediction of the probability of malignancy by using patient's age and tumor morphologic features with a logistic model*. Gynecol Obstet Invest, 1994. **38**(2): p. 140-4.
341. Stein, S.M., et al., *Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray-scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **164**(2): p. 381-6.
342. Yamashita, Y., et al., *Characterization of sonographically indeterminate ovarian tumors with MR imaging. A logistic regression analysis*. Acta Radiol, 1997. **38**(4 Pt 1): p. 572-7.
343. Aslam, N., et al., *Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(1): p. 75-80.
344. Brown, D.L., et al., *Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features*. Radiology, 1998. **208**(1): p. 103-10.
345. Tailor, A., et al., *Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using an artificial neural network*. Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(1): p. 21-30.
346. Timmerman, D., et al., *Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **13**(1): p. 17-25.

347. Moszynski, R., et al., *Comparison of diagnostic usefulness of predictive models in preliminary differentiation of adnexal masses*. Int J Gynecol Cancer, 2006. **16**(1): p. 45-51.
348. Timmerman, D., et al., *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(6): p. 681-90.
349. *NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer*. JAMA, 1995. **273**(6): p. 491-7.
350. Jung, S.E., et al., *CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis*. Radiographics, 2002. **22**(6): p. 1305-25.
351. Togashi, K., *Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI*. Eur Radiol, 2003. **13 Suppl 4**: p. L87-104.
352. Kurtz, A.B., et al., *Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group*. Radiology, 1999. **212**(1): p. 19-27.
353. Tsili, A.C., et al., *Adnexal masses: accuracy of detection and differentiation with multidetector computed tomography*. Gynecol Oncol, 2008. **110**(1): p. 22-31.
354. Semelka, R.C., et al., *Primary ovarian cancer: prospective comparison of contrast-enhanced CT and pre-and postcontrast, fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation*. J Magn Reson Imaging, 1993. **3**(1): p. 99-106.
355. Troiano, R.N. and S. McCarthy, *Magnetic resonance imaging evaluation of adnexal masses*. Semin Ultrasound CT MR, 1994. **15**(1): p. 38-48.
356. Engelen, M.J., et al., *Distinguishing benign and malignant pelvic masses: the value of different diagnostic methods in everyday clinical practice*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **136**(1): p. 94-101.
357. Low, R.N. and J.S. Sigeti, *MR imaging of peritoneal disease: comparison of contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled and spin-echo imaging*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **163**(5): p. 1131-40.
358. Outwater, E.K. and C.J. Dunton, *Imaging of the ovary and adnexa: clinical issues and applications of MR imaging*. Radiology, 1995. **194**(1): p. 1-18.

359. Hata, K., et al., *A critical evaluation of transvaginal Doppler studies, transvaginal sonography, magnetic resonance imaging, and CA 125 in detecting ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1992. **80**(6): p. 922-6.
360. Komatsu, T., et al., *Adnexal masses: transvaginal US and gadolinium-enhanced MR imaging assessment of intratumoral structure*. *Radiology*, 1996. **198**(1): p. 109-15.
361. Sohaib, S.A., et al., *The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses*. *Clin Radiol*, 2005. **60**(3): p. 340-8.
362. Hawighorst, H., et al., *Angiogenesis of uterine cervical carcinoma: characterization by pharmacokinetic magnetic resonance parameters and histological microvessel density with correlation to lymphatic involvement*. *Cancer Res*, 1997. **57**(21): p. 4777-86.
363. Bonilla-Musoles, F., F. Raga, and N.G. Osborne, *Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses*. *Gynecol Oncol*, 1995. **59**(1): p. 129-35.
364. Kupesic, S., *The present and future role of three-dimensional ultrasound in assisted conception*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. **18**(3): p. 191-4.
365. Pellicer, A., et al., *Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography*. *Fertil Steril*, 1998. **70**(4): p. 671-5.
366. Jayaprakasan, K., et al., *The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. **29**(3): p. 335-41.
367. Fenster, A., et al., *Three-dimensional ultrasound imaging of the vasculature*. *Ultrasonics*, 1998. **36**(1-5): p. 629-33.
368. Fenster, A., D.B. Downey, and H.N. Cardinal, *Three-dimensional ultrasound imaging*. *Phys Med Biol*, 2001. **46**(5): p. R67-99.
369. Moskalik, A., et al., *Analysis of three-dimensional ultrasound Doppler for the detection of prostate cancer*. *Urology*, 2001. **57**(6): p. 1128-32.
370. Geomini, P.M., et al., *Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography*. *Obstet Gynecol*, 2006. **108**(5): p. 1167-75.

371. Raine-Fenning, N.J., et al., *The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. **21**(3): p. 283-91.
372. Riccabona, M., et al., *Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography*. *J Ultrasound Med*, 1995. **14**(12): p. 881-6.
373. Raine-Fenning, N.J., et al., *The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. **22**(6): p. 633-9.
374. Bordes, A., et al., *Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. **19**(1): p. 76-80.
375. Kyei-Mensah, A., et al., *Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements*. *Fertil Steril*, 1996. **65**(2): p. 371-6.
376. Kyei-Mensah, A., et al., *Transvaginal three-dimensional ultrasound: reproducibility of ovarian and endometrial volume measurements*. *Fertil Steril*, 1996. **66**(5): p. 718-22.
377. Testa, A.C., et al., *Angiographic power 3-dimensional quantitative analysis in gynecologic solid tumors: feasibility and reproducibility*. *J Ultrasound Med*, 2004. **23**(6): p. 821-8.
378. Testa, A.C., et al., *Does quantitative analysis of three-dimensional power Doppler angiography have a role in the diagnosis of malignant pelvic solid tumors? A preliminary study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **26**(1): p. 67-72.
379. Guimaraes Filho, H.A., et al., *XI VOCAL (eXtended Imaging VOCAL): a new modality for three-dimensional sonographic volume measurement*. *Arch Gynecol Obstet*, 2007. **276**(1): p. 95-7.
380. Leung, K.Y., et al., *Three-dimensional extended imaging: a new display modality for three-dimensional ultrasound examination*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **26**(3): p. 244-51.

381. Kalache, K.D., et al., *Three-dimensional multi-slice view: new prospects for evaluation of congenital anomalies in the fetus*. J Ultrasound Med, 2006. **25**(8): p. 1041-9.
382. Raine-Fenning, N., et al., *SonoAVC: a novel method of automatic volume calculation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(6): p. 691-6.
383. Homburg, R., *Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy*. Hum Reprod, 1996. **11**(1): p. 29-39.
384. Raine-Fenning, N. and A.C. Fleischer, *Clarifying the role of three-dimensional transvaginal sonography in reproductive medicine: an evidenced-based appraisal*. J Exp Clin Assist Reprod, 2005. **2**: p. 10.
385. Kurjak, A., et al., *Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler characterization of ovarian lesions*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**(4): p. 365-71.
386. Jarvela, I.Y., et al., *Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **21**(3): p. 277-82.
387. Hata, T., et al., *Three-dimensional ultrasonographic evaluation of ovarian tumours: a preliminary study*. Hum Reprod, 1999. **14**(3): p. 858-61.
388. Nelson, T.R., et al., *Sources and impact of artifacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**(4): p. 374-83.
389. Alcazar, J.L. and G. Castillo, *Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(3): p. 807-12.
390. Ritchie, C.J., et al., *Three-dimensional ultrasonic angiography using power-mode Doppler*. Ultrasound Med Biol, 1996. **22**(3): p. 277-86.
391. Jarvela, I.Y., et al., *Three-dimensional sonographic and power Doppler characterization of ovaries in late follicular phase*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **20**(3): p. 281-5.
392. Kupesic, S. and A. Kurjak, *Contrast-enhanced, three-dimensional power Doppler sonography for differentiation of adnexal masses*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(3): p. 452-8.

393. Guerriero, S., et al., *Three-dimensional quantification of tumor vascularity as a tertiary test after B-mode and power Doppler evaluation for detection of ovarian cancer*. J Ultrasound Med, 2007. **26**(10): p. 1271-8.
394. Kurjak, A., et al., *The detection of stage I ovarian cancer by three-dimensional sonography and power Doppler*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(2): p. 258-64.
395. Czekierdowski, A., et al., *[Three dimensional sonography and 3D power angiography in differentiation of adnexal tumors]*. Ginekol Pol, 2002. **73**(11): p. 1061-70.
396. Albrecht, T., et al., *Prolongation and optimization of Doppler enhancement with a microbubble US contrast agent by using continuous infusion: preliminary experience*. Radiology, 1998. **207**(2): p. 339-47.
397. Pairleitner, H., et al., *Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **14**(2): p. 139-43.
398. Raine-Fenning, N.J., et al., *Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(4): p. 551-9.
399. Schulten-Wijman, M.J., et al., *Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(4): p. 560-4.
400. Alcazar, J.L., *Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(4): p. 485-7.
401. Engmann, L., et al., *Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment*. Fertil Steril, 1999. **71**(1): p. 22-9.
402. Kupesic, S. and A. Kurjak, *Predictors of IVF outcome by three-dimensional ultrasound*. Hum Reprod, 2002. **17**(4): p. 950-5.
403. Wu, M.H., et al., *Three-dimensional power Doppler imaging of ovarian stromal blood flow in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **21**(5): p. 480-5.

404. Maymon, R., et al., *Three-dimensional vaginal sonography in obstetrics and gynaecology*. Hum Reprod Update, 2000. **6**(5): p. 475-84.
405. Raine-Fenning, N.J., et al., *The interobserver reliability of three-dimensional power Doppler data acquisition within the female pelvis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **23**(5): p. 501-8.
406. Alcazar, J.L., L.T. Merce, and M. Garcia Manero, *Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses*. J Ultrasound Med, 2005. **24**(5): p. 689-96.
407. Mercé, L.T., *Teoría y Práctica de la Ecografía y Angiografía Doppler Tridimensional en Obstetricia y Ginecología. Manual MISUS*, Habe, Editor. 2006: Madrid. p. 188-189.
408. Kratochwil, A., A. Lee, and A. Schoisswohl, *Networking of three dimensional sonography volume data*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**(4): p. 335-40.
409. Scully, R.E., *Classification of human ovarian tumors*. Environ Health Perspect, 1987. **73**: p. 15-24.
410. López-Abente, G., Pollán, M., Aragonés, N., Pérez-Gómez, B., *Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer*, in *Informes Anuales del Instituto de Salud Carlos III*, I.d.S.C. III, Editor. 2003: Madrid.
411. Timmerman, D., et al., *Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors*. J Clin Oncol, 2007. **25**(27): p. 4194-200.
412. Gramellini, D., et al., *Diagnostic accuracy of IOTA ultrasound morphology in the hands of less experienced sonographers*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008. **48**(2): p. 195-201.
413. Galen R.S., G.S.R., *Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses*. 1975, New York: J Wiley and Sons, Inc.
414. Sengoku, K., et al., *Evaluation of transvaginal color Doppler sonography, transvaginal sonography and CA 125 for prediction of ovarian malignancy*. Int J Gynaecol Obstet, 1994. **46**(1): p. 39-43.
415. Kudla, M.J., et al., *Spherical tissue sampling in 3-dimensional power Doppler angiography: a new approach for evaluation of ovarian tumors*. J Ultrasound Med, 2008. **27**(3): p. 425-33.

416. Link, C.J., Jr., E. Kohn, and E. Reed, *The relationship between borderline ovarian tumors and epithelial ovarian carcinoma: epidemiologic, pathologic, and molecular aspects*. Gynecol Oncol, 1996. **60**(3): p. 347-54.
417. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 1982. **143**(1): p. 29-36.

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO: “PAPEL DE LA BIOPSIA VASCULAR ECOGRÁFICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA MALIGNA. CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y ECOGRÁFICOS”

Este es un estudio clínico (un tipo de estudio de investigación). En los estudios clínicos participan solamente las personas que por libre voluntad desean hacerlo. Esté seguro en su decisión sobre participar en el estudio. Coméntelo con sus amigos y familiares.

Le están pidiendo que participe en este estudio porque usted tiene una masa anexial con signos ecográficos de sospecha de malignidad.

¿POR QUÉ SE ESTÁ LLEVANDO A CABO ESTE ESTUDIO?

El propósito de este estudio es demostrar la capacidad de una nueva técnica ecográfica (3D Power Doppler-sistema VOCAL) para detectar masas de ovario malignas y correlacionar los hallazgos con el análisis histológico.

FASES DEL ESTUDIO

Fase 1 del estudio: Historia clínica, Encuesta de síntomas, Exploración física, Ecografía 3D Power Doppler

Fase 2 del estudio: Procesado histológico de la muestra

Fase 3 del estudio: Estudio estadístico de los resultados y publicación.

¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN EL ESTUDIO?

Aproximadamente 100 personas participarán en el estudio

¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES DEL ESTUDIO?

Si usted participa en este estudio, tendrá que someterse a los siguientes exámenes y procedimientos:

Procedimientos que forman parte regular del cuidado y que se deben seguir aún cuando usted no participe en el estudio: historia clínica, exploración física, determinación marcadores tumorales

Procedimientos estándar que se hacen a todos los que participan en el estudio: estudio Doppler ecográfico.

Procedimientos que se están probando en este estudio: estudio ecográfico 3D Power Doppler-sistema VOCAL

¿POR CUÁNTO TIEMPO PERMANECERÉ EN EL ESTUDIO?

Permanecerá en el estudio el mismo tiempo que dure su seguimiento estándar en el hospital.

Usted puede dejar de participar en cualquier momento. Sin embargo, si usted decide retirarse del estudio, le aconsejamos que hable primero con su investigador y su médico.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DEL ESTUDIO?

Mientras esté participando en el estudio, usted no corre el riesgo de exponerse a ningún efecto secundario. Los únicos riesgos y efectos secundarios son los relacionados con la intervención quirúrgica a la que se va a someter

Para más información acerca de los riesgos y los efectos secundarios, pregúntele al investigador.

¿RECIBIRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Si usted acepta participar en este estudio, puede que obtenga o no beneficios médicos directos. Esperamos que la información que se obtenga como resultado de este estudio beneficie en el futuro a los pacientes con cáncer de ovario

Los posibles beneficios de participar en el estudio son los mismos que se obtienen al recibir la atención médica estándar en el Hospital Sant Joan de Deu.

¿SE MANTENDRÁ CONFIDENCIAL?

Se hará todo lo posible por mantener confidencial su información personal. No podemos garantizar confidencialidad absoluta. Su información personal se dará a conocer si así lo requiere la ley.

Las organizaciones que pueden inspeccionar o copiar el informe de su investigación para asuntos de garantía de calidad y análisis de datos incluyen grupos tales como: Hospital Universitari Sant Joan de Deu, Clínica Universitaria de Navarra, Hospital Universitari de Bellvitge, y Registro del Cáncer de Cataluña.

¿CUÁLES SON LOS COSTES?

El participar en este estudio no representará costos ni para usted, el Sistema Público de Salud ni su compañía de seguros

Usted no recibirá ninguna remuneración por participar en el estudio.

¿CUÁLES SON MIS DERECHOS COMO PARTICIPANTE?

La participación en el estudio es voluntaria. Usted puede escoger no participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento. El retirarse del estudio no le representará ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los que tiene derecho.

Le notificaremos sobre cualquiera nueva información que pueda afectar su salud, bienestar o interés por continuar en el estudio.

¿A QUIÉN DEBO LLAMAR SI TENGO UNA PREGUNTA O UN PROBLEMA?

Para preguntas acerca del estudio o por lesiones relacionadas con la investigación, comuníquese con el investigador. David Rodríguez Morante, Servicio de Ginecología del Hospital Sant Joan de Deu, o con el Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano del Servicio de Ginecología de la Clínica Universitaria de Navarra

FIRMA

Acepto participar en el estudio.

Participante _____ Fecha _____

ANEXO 2: ENCUESTA SÍNTOMAS

SINTOMA	¿HA PADECIDO ALGUNA VEZ EL SINTOMA? EN CASO AFIRMATIVO GRADUE LA INTENSIDAD						¿CUANTOS DIAS AL MES?						¿POR CUANTO TIEMPO? (MESES)						
	NO	LEVE	→			SEVERO	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
DOLOR																			
Bajo Vientre	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Abdominal	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Espalda	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
ALIMENTACION																			
Indigestion	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Pérdida apetito	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Sensación plenitud	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Náusea/vómito	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Pérdida de peso	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
ABDOMEN																			
Aumento volumen	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Palpación masa	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
URINARIO																			
Urgencia miccional	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Frecuencia miccional	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
INTESTINAL																			
Estreñimiento	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Diarrea	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
MENSTRUAL																			
Irregularidad	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Pérdida postmenopausica	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
INTERMENSTRUAL																			
Dolor bajo vientre	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Sangrado	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
VARIOS																			
Cansancio	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Edema piernas	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
Dificultad respiratoria	0	1	2	3	4	5	<1	1 o 2	3 a 6	7 a 12	13 a 19	≥20	<1	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 a 12	>12
ETIQUETA																			
																			Goff et cols, 2006

ANEXO 3: ARTÍCULO PRELIMINAR

Intraobserver and Interobserver Reproducibility of 3-Dimensional Power Doppler Vascular Indices in Assessment of Solid and Cystic-Solid Adnexal Masses

Juan Luis Alcázar, MD, David Rodríguez, MD, Pedro Royo, MD, Rosendo Galván, MD, Silvia Ajossa, MD, Stefano Guerriero, MD

Objective. The purpose of this study was to assess the intraobserver and interobserver reproducibility of 3-dimensional (3D) power Doppler angiography–derived vascular indices in evaluation of vascularized solid and cystic-solid adnexal masses. **Methods.** Stored 3D power Doppler angiographic volume data from 12 consecutive women with a diagnosis of a complex adnexal mass (6 cystic-solid and 6 solid) evaluated and treated at our institution were retrieved from our database for analysis. Two examiners performed the calculations blinded to each other. Calculations were performed offline in a computer using Virtual Organ Computer-Aided Analysis software (plane A, 9° rotation step) to assess volume and vascularization (vascularization index, flow index, and vascularization-flow index) from solid areas within the tumor. In all cases, a definitive histologic diagnosis was obtained. Intraobserver and interobserver reproducibility was assessed by calculating the intraclass and interclass correlation coefficients for each index. **Results.** All tumors proved to be malignant after surgical removal. Intraobserver reproducibility for both examiners and interobserver reproducibility were high for all indices (interclass correlation coefficient > 0.95). **Conclusions.** Three-dimensional power Doppler angiography is a reproducible technique for offline assessment of stored 3D volume data of vascularized adnexal masses. **Key words:** power Doppler sonography; reproducibility; 3-dimensional sonography.

Abbreviations

FI, flow index; 3D, 3-dimensional; 3D-PDA, 3-dimensional power Doppler angiography; VFI, vascularization-flow index; VI, vascularization index; VOCAL, Virtual Organ Computer-Aided Analysis.

Received September 4, 2007, from the Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universitaria de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain (J.L.A., P.R., R.G.); Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain (D.R.); and Department of Obstetrics and Gynecology, Ospedale San Giovanni di Dio, University of Cagliari, Cagliari, Italy (S.A., S.G.). Revision requested September 26, 2007. Revised manuscript accepted for publication October 2, 2007.

Address correspondence to Juan Luis Alcázar, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universitaria de Navarra, Avenida Pio XII 36, 31008 Pamplona, Spain.

E-mail: jalcazar@unav.es

Three-dimensional power Doppler angiography (3D-PDA) is a new technique that allows objective assessment of tumor vascularization by means of analysis of the power Doppler signal.¹

With Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL) software, 3 vascular indices from a given tissue volume can be estimated: vascularization index (VI), flow index (FI), and vascularization-flow index (VFI).¹

We proposed this technique as a method for predicting ovarian cancer in vascularized solid and cystic-solid adnexal masses because we found that all 3 of these vascular indices were significantly higher in the solid portions of malignant lesions compared with benign ones.² Subsequent studies have reported results similar to ours.³⁻⁵ However, the question of reproducibility of this technique in this clinical setting still needs to be solved.

ANEXO 4:

Three-Dimensional Power Doppler Vascular Sonographic Sampling for Predicting Ovarian Cancer in Cystic-Solid and Solid Vascularized Masses

Juan Luis Alcázar, MD, David Rodriguez, MD

Objective. The purpose of this study was to explore the role of 3-dimensional (3D) power Doppler (PD) sonography to discriminate between benign and malignant cystic-solid and solid vascularized adnexal masses and to define cutoff values for 3D PD indices to be used in a clinical setting. **Methods.** A total of 143 consecutive women (mean age, 50.4 years; range, 17–82 years) with diagnoses of cystic-solid or solid vascularized adnexal masses on B-mode and 2-dimensional PD sonography were evaluated by 3D PD sonography before surgery. Three-dimensional PD sonography was used to assess vascularization within papillary projections and solid areas with a virtual organ computer-aided analysis program. Three-dimensional PD vascular indices (vascularization index [VI], flow index [FI], and vascularization-flow index [VFI]) were automatically calculated. A definitive histologic diagnosis was obtained in each case. **Results.** A total of 113 masses (74%) were malignant, and 39 (26%) were benign. Morphologic evaluation revealed 30 unilocular solid masses (19.7%), 43 multilocular solid masses (28.3%), and 79 mostly solid masses (52%). The mean VI (9.365% versus 3.3%; $P < .001$), FI (34.318 versus 28.794; $P < .001$), and VFI (3.233 versus 1.15; $P < 0.01$) were significantly higher in malignant tumors. No differences were found in the resistive index, pulsatility index, and peak systolic velocity. Receiver operating characteristic analysis revealed an area under the curve of 0.77 (95% confidence interval, 0.69–0.85), 0.71 (0.60–0.81), and 0.75 (0.66–0.83) for the VI, FI and VFI, respectively. For reducing the false-positive rate by almost one-third, sensitivity values for the VI (cutoff, 1.556%), FI (25.212), and VFI (0.323) were 92%, 95%, and 93%, respectively. **Conclusions.** Three-dimensional PD vascular indices could be helpful for reducing the false-positive rate in cystic-solid and solid vascularized adnexal masses. **Key words:** adnexal mass; ovarian cancer; 3-dimensional power Doppler sonography.

Abbreviations

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; FI, flow index; PD, power Doppler; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; RI, resistive index; 3D, 3-dimensional; VFI, vascularization-flow index; VI, vascularization index; VOCAL, virtual organ computer-aided analysis

Received September 22, 2008, from the Department of Obstetrics and Gynecology Clínica Universitaria de Navarra, School of Medicine, University of Navarra, Pamplona, Spain (J.L.A.); and Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital San Joan de Deu, University of Barcelona, Barcelona, Spain (D.R.). Revision requested September 29, 2008. Revised manuscript accepted for publication October 7, 2008.

Address correspondence to Juan Luis Alcázar, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universitaria de Navarra, Avenida Pio XII 36, 31008 Pamplona, Spain.

E-mail: jalcazar@unav.es

The use of transvaginal B-mode sonography combined with conventional or power Doppler (PD) blood flow mapping as a sequential step has been shown to be very useful for discriminating between benign and malignant ovarian tumors.¹ When a cystic-solid or mostly solid mass with detectable blood flow and solid areas or thick papillary projections is detected, it should be categorized as “malignant” or “very highly suspicious.”¹ However, a considerable number of benign tumors such as cystadenofibroma and solid benign tumors may have this appearance.²

Recently, a new method to assess tumor vascularization has been developed: 3-dimensional (3D) PD sonography.³ This method allows an objective measurement of vascularity of a given region of interest by estimating 3 vascular indices (vascularization index [VI], flow index [FI], and vascularization-flow index [VFI]) within such region.

ANEXO 5: *The role of ovarian cancer symptom index, physical examination and power Doppler mapping for predicting ovarian cancer in suspicious adnexal masses on B-mode ultrasound.*

David Rodríguez, M.D* . Juan Luis Alcázar, M.D†.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the role of “ovarian symptom index”, physical examination and, power Doppler blood flow mapping in patients with suspicious complex vascularized adnexal masses

Methods: We evaluated 143 women between 2004 and 2008 because of the presence of complex and vascularized adnexal mass. In our centers patients were asked to complete the ovarian symptom index survey. After clinical evaluation physical examination was performed and after that we evaluated all patients using a Voluson Expert 730; with 2DPD we distinguished subjectively (“vascular map”) between low, moderate and high vascularization. All patients underwent surgery and tumor removal

Results: Patients mean age was 50.4 years old, 46% were premenopausal and 54% were postmenopausal. Nine borderline tumors and nine bilateral tumors were found. Histological findings were 113 malignant (74%), and 39 benign (26%). 48% patients were staged in IIIC. The significance found for ovarian symptom index was $p=0,007$ (Chi-square), for the physical examination was $p=0,014$ (Chi-square). The comparison between high vascularized tumors with 2DPD and low vascularized was $p=0,0001$ (Fisher test). Sensitivity and specificity for vascular map were 0,87 and 0,48, for physical examination 0,63 and 0,60, and for ovarian symptom index 0,77 and 0,76.

Conclusion: The use of vascular map has better sensitivity and better negative likelihood ratio than other tests for management of suspicious adnexal masses. Knowing that vascular map has gone pathological increases the risk of having the illness by 1.7 times. The probability of having the disease if they come out normal is reduced by four times.

ARTÍCULO ENVIADO A “GYNECOLOGIC ONCOLOGY”. PENDIENTE DE REVISIÓN.