

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

**APLICACIÓN DE LA ECOGRAFÍA  
TRIDIMENSIONAL Y DE LA ANGIOGRAFÍA  
POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL AL ESTUDIO  
DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES  
COMPLEJAS**

**TESIS DOCTORAL**

**INMACULADA ORENSANZ FERNÁNDEZ**

**Madrid, 2008**

**Don José Manuel Bajo Arenas, Catedrático de Obstetricia y Ginecología, miembro del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid como director del Proyecto de Tesis presentado por Doña Inmaculada Orensanz Fernández, con el título :**

**“APLICACIÓN DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL Y DE LA ANGIOGRAFÍA POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL AL ESTUDIO DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES COMPLEJAS.”**

**INFORMA QUE:**

El trabajo presentado por Doña Inmaculada Orensanz Fernández realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, se firma la presente en Madrid, a 7 de Abril de 2008.

Prof. Dr. Don José Manuel Bajo Arenas.

**Don Tirso Pérez Medina, Doctor en Obstetricia y Ginecología, miembro del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid como director del Proyecto de Tesis presentado por Doña Inmaculada Orensanz Fernández, con el título :**

**“APLICACIÓN DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL Y DE LA ANGIOGRAFÍA POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL AL ESTUDIO DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES COMPLEJAS.”**

**INFORMA QUE:**

El trabajo presentado por Doña Inmaculada Orensanz Fernández realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, se firma la presente en Madrid, a 7 de Abril de 2008.

Dr. Tirso Pérez Medina

DEDICADO A:

*Mis padres, Luis e Inmaculada, a mi hermana Ana, y a Javi.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi primer agradecimiento es para el Doctor Bajo Arenas, por haber creído en mí desde el primer momento que llegué al hospital y por haberme dado tantas oportunidades durante la Residencia

Al Doctor Izquierdo González, por su ayuda y confianza en todo momento, y por prestarme el material gráfico para desarrollar este trabajo.

Muchas gracias al Doctor Pérez Medina, por haber confiado en mí, por su apoyo y paciencia, por sus continuos ánimos con este proyecto y con el resto de mi formación como ginecóloga, por haber sabido estimularme sin agobios en este trabajo, por su personalidad, y por ser un ejemplo de cómo conciliar la vida laboral y personal.

Muchas gracias al Doctor San Frutos y al Doctor Salazar por haberme tutelado y guiado a lo largo de mi residencia, por haberme empujado para seguir adelante, por todo lo que he aprendido de vosotros, y por los buenos momentos que hemos vivido en estos años, en el trabajo y fuera de él.

Muchas gracias al Doctor Valero de Bernabé, por su ayuda y paciencia en mis inicios con la ecografía tridimensional. Muchas gracias al Doctor San Martín, por enseñarme mis primeras nociones de oncología ginecológica, por su cariño y por sus consejos en el ámbito personal.

Muchas gracias a todos los Adjuntos que me habéis acompañado en el Hospital Universitario Santa Cristina a lo largo de mi residencia: a la Dra. Álvarez, Dra. Rodríguez, Dra. Barbancho, Dr. Herranz, Dra. Payá, Dra. Cámara, Dra. Díaz Miguel, Dra. Soto, Dra. López... Muchas gracias por todo lo que me habéis enseñado, por haberme animado y ayudado en momentos difíciles, y por el tiempo que hemos compartido. Aunque ya no estemos en el mismo servicio, para mí ha sido una época que recordaré con mucho cariño.

Muchísimas gracias a todos mis compañeros de residencia. Muchas gracias al Doctor de la Fuente, por su colaboración y apoyo continuo a lo largo de estos cuatro años, y porque vas a ser un estupendo profesional; muchas gracias a mis residentes mayores, desde la Dra. Bueno (aunque sólo hayas sido mi residente mayor durante mes y medio), Doctoras Iniesta y Redondo, Doctoras. Archilla y Engels, y Doctoras. Gómez y Martínez Lara, por haberme enseñado tantas cosas, por haberme guiado y cuidado, y por ser modelos a seguir de esfuerzo y superación personal; y muchas gracias a mis residentes pequeños, al Doctor Zapardiel, Doctoras Herrero y Kazlauskas, y Doctoras Martín Arias y Pérez, porque también me habéis animado y cuidado en estos años, por las veces que me habéis cubierto en quirófano para que este proyecto saliese adelante y por haberme apoyado en todo momento. Muchísimas gracias a todos, por todo lo vivido dentro y fuera del trabajo.

Muchas gracias a las enfermeras y auxiliares de la planta de Ginecología por haberme facilitado en todo momento las historias de las pacientes.

Muchas gracias al personal de quirófano (anestelistas, enfermeras y auxiliares) que habéis colaborado activamente en la adquisición de imágenes para este proyecto.

Muchas gracias a las secretarias del Servicio de Ginecología, Paloma, Juani y Raquel, por su paciencia y colaboración desinteresada a la hora de proporcionarme todo el material que he necesitado.

Muchas gracias al personal del Servicio de Archivos, por su disponibilidad y ayuda

Muchas gracias a mis padres, por todo lo que me habéis dado en la vida, por haberme enseñado todo, por demostrarme que con esfuerzo todo se consigue, y por haberme transmitido vuestro gusto por la ciencia. Muchas gracias a mi hermana, por todos los consejos que me has dado a lo largo de la carrera e inicios de mi vida profesional, por haber estado siempre a mi lado, y por todas tus muestras de cariño. Muchas gracias a Javi, por tu continuo ánimo y apoyo, por todos los buenos momentos que me haces pasar, y por todo lo que me quieres.

Por último muchas gracias a la Funcación de Investigación y Docencia en Obstetricia y Ginecología (FIDOG) y a la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de la Princesa, cuya colaboración ha hecho posible esta tesis doctoral.

## INDICE

<b>Lista de tablas figuras y abreviaturas.....</b>	<b>11</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>19</b>
1 El ovario .....	20
1.1 Anatomía.....	20
1.2 Histología.....	23
1.3 Anatomía Patológica.....	26
1.3.1 Clasificación de los tumores ováricos.....	26
1.3.2 Tumores del epitelio.....	27
2 Cáncer de Ovario.....	32
2.1 Epidemiología.....	32
2.1.1 Incidencia .....	33
2.1.2 Supervivencia.....	34
2.2 Clínica.....	35
2.3 Diagnóstico .....	37
2.3.1 Métodos de imagen .....	39
2.3.2 Marcadores tumorales .....	43
2.3.3 Anatomía Patológica .....	47
2.4 Estadificación: .....	47
2.5 Tratamiento .....	52
2.5.1 Tratamiento quirúrgico.....	53
2.5.2 Quimioterapia.....	58
2.5.3 Radioterapia .....	63
2.5.4 Hormonoterapia.....	64
2.5.5 Tratamientos biológicos .....	64
3 Introducción al estudio del funcionamiento y aplicaciones de la ecografía...	65
3.1 Ecografía bidimensional .....	65
3.2 Ecografía tridimensional.....	78
<b>Hipótesis y Objetivos .....</b>	<b>94</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>96</b>
4 Material.....	97

4.1	Selección de pacientes .....	97
4.2	Descripción de pacientes.....	98
5	Métodos .....	100
5.1	Obtención de datos.....	100
5.1.1	Estudio ecográfico.....	101
5.1.2	Determinaciones analíticas.....	120
5.2	Recogida de datos .....	120
5.2.1	Descripción de las variables.....	121
5.3	Análisis estadístico.....	123
	<b>Resultados.....</b>	<b>127</b>
6	Análisis descriptivo .....	128
6.1	Descripción de pacientes.....	128
6.2	Descripción de las masas estudiadas.....	132
6.3	Situación clínica de las pacientes.....	133
7	Estudio morfológico de las tumoraciones con ecografía bidimensional y tridimensional .....	134
8	Estudio de la vascularización de las masas .....	141
8.1	Estudio de la vascularización de las masas con ecografía bidimensional y Doppler bidimensional .....	141
8.1.1	Estudio de los índices Doppler pulsado en función del origen histológico de la tumoración .....	142
8.1.2	Estudio de los índices Doppler pulsado en función del estadio de enfermedad	145
8.1.3	Estudio de los índices Doppler pulsado en función de la afectación ganglionar	149
8.1.4	Estudio de los índices Doppler pulsado en función del tumor primario	151
8.2	Estudio de la vascularización de las masas con ecografía tridimensional y Power Doppler tridimensional.....	153
8.2.1	Estudio de los índices APD3D en función del origen histológico de la tumoración	153
8.2.2	Estudio de los índices APD3D en función del estadio de enfermedad.	156

8.2.3	Estudio de los índices APD3D en función de la afectación ganglionar	159
8.2.4	Estudio de los índices APD3D en función del tumor primario.....	162
9	Capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional vs ecografía tridimensional.....	164
9.1	Comparación de la capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional con la ecografía tridimensional.....	164
9.2	Grado de acuerdo entre ecografía bidimensional y tridimensional.....	165
10	Capacidad de la ecografía tridimensional para predecir volúmenes.....	166
11	Estudio de los marcadores tumorales.....	171
	<b>Discusión.....</b>	<b>176</b>
	<b>Conclusiones.....</b>	<b>188</b>
	<b>Bibliografía.....</b>	<b>191</b>

# **Lista de tablas figuras y abreviaturas**

---

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Supervivencia del cáncer de ovario en función del momento del diagnóstico.....	34
Tabla 2: Sistema de puntuación de masas anexiales. Sassone/Timor-Trisch, 1991 .	71
Tabla 3: Sistema de puntuación de masas anexiales. Ferrazi, 1996 .....	71
Tabla 4: Sistema de puntuación de masas anexiales. Bajo, 2002 .....	71
Tabla 5: Sistema de puntuación de masas anexiales. Alcázar, 2003 .....	72
Tabla 6: estudio de la vascularización de las masas anexiales. Fleischer .....	75
Tabla 7: Índices angiopowerDoppler tridimensional .....	91
Tabla 8: Sistema de puntuación de masas anexiales. Bajo, 2002 .....	104
Tabla 9: estudio de la vascularización de las masas anexiales. Fleischer .....	107
Tabla 10: Sistema de puntuación de masas anexiales con ecografía tridimensional. Kurjak 2002. ....	114
Tabla 11: Características morfológicas de las tumoraciones estudiadas .....	137
Tabla 12: Índices Doppler en función del origen histológico de la tumoración....	143
Tabla 13: Índices Doppler en función del grado de enfermedad.....	145
Tabla 14: Índices Doppler en función de la afectación ganglionar .....	149
Tabla 15: Índices Doppler en función del tumor primario .....	151
Tabla 16: Índices APD3D en función del origen de la tumoración.....	154
Tabla 17: Índices APD3D en función del grado de enfermedad.....	157
Tabla 18: Índices APD3D en función de la afectación ganglionar .....	160
Tabla 19: Índices APD3D en función del tumor primario .....	162
Tabla 20: IV en función del tumor primario.....	163
Tabla 21: Capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional y tridimensional.	165
Tabla 22: Coeficiente de Pearson entre el volumen de la tumoración estimado por eco 3D y volumen real de la tumoración en función del origen de la tumoración.....	167
Tabla 23: Coeficiente de Pearson entre el volumen de la tumoración estimado por eco 3D y volumen real de la tumoración en función del grado de enfermedad .....	170
Tabla 24: Valores de los marcadores tumorales en función del origen de la tumoración.....	172

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Aparato genital femenino ..... 21

Figura 2: Visión laparoscópica de la pelvis femenina ..... 21

Figura 3: Vascularización del aparato genital femenino ..... 23

Figura 4: Corte histológico de un ovario ..... 24

Figura 5: Ciclo ovárico ..... 25

Figura 6: Tumor seroso de ovario..... 28

Figura 7: Cuerpos de Psamoma ..... 29

Figura 8: Tumor mucinoso de ovario ..... 29

Figura 9: Tumor endometriode de ovario..... 30

Figura 10: Adenocarcinoma de células claras de ovario ..... 31

Figura 11: Tumor de Brenner de ovario ..... 31

Figura 12: Carcinoma indiferenciado de ovario ..... 32

Figura 13: ascitis en paciente con tumoración ovárica ..... 36

Figura 14: cáncer de ovario ..... 36

Figura 15: infiltración intestinal por cáncer de ovario..... 36

Figura 16: TC tumoración ovárica..... 40

Figura 17: Radiografía tras enema de bario..... 41

Figura 18: RM tumoración pélvica..... 42

Figura 19: Radiografía de tórax ..... 42

Figura 20: Tumoración ovárica vista por laparoscopia ..... 43

Figura 21: Colonoscopia..... 43

Figura 22: Lavado y aspiración de líquido abdominal para citología ..... 54

Figura 23: Extirpación de masa tumoral..... 54

Figura 24: Histerectomía ..... 54

Figura 25: Apendicectomía..... 54

Figura 26: Palpación hepática para descartar metástasis ..... 54

Figura 27: Biopsias estadificación.....	54
Figura 28: Linfadenectomía pélvica.....	55
Figura 29: Omentectomía.....	55
Figura 30: Cistoadenoma de ovario.....	70
Figura 31: Carcinoma de ovario.....	70
Figura 32: Onda de flujo de tumoración anexial compleja.....	73
Figura 33: Imagen multiplanar de tumoración anexial compleja.....	79
Figura 34: Correspondencia entre planos.....	80
Figura 35: Vista de tumoración anexial en modo superficie.....	81
Figura 36: Tumoración anexial vista en modo nicho.....	81
Figura 37: Reconstrucción de tumoración anexial con VOCAL e histograma vascular.....	82
Figura 38: Modo angiopower Doppler 3D.....	83
Figura 39: Visualización de la vascularización con modo inverso.....	84
Figura 407: Modo render.....	87
Figura 41: Distintas formas de procesado de imagen.....	88
Figura 42: Proporción de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas.....	99
Figura 43: Motivo de consulta.....	100
Figura 44: Ecógrafo Voluson 730 Pro.....	102
Figura 45: Posición de las pacientes durante la ecografía.....	102
Figura 46: Imagen tridimensional dividida en vóxeles.....	112
Figura 47: Índices angiopower Doppler tridimensional.....	117
Figura 48: Distintos cortes para la reconstrucción de la tumoración.....	119
Figura 49: Reconstrucción de tumoración.....	119
Figura 50: Histograma vascular.....	119
Figura 51: Reconstrucción de tumoración anexial y foto de la misma tras su extirpación.....	119
Figura 52: Edad media de las pacientes.....	128
Figura 53: Lateralidad de la masa.....	130
Figura 54: Número de hijos de las pacientes estudiadas.....	130
Figura 43: Motivo de consulta Figura 55: Motivo de consulta.....	131

Figura 56: Histología de las tumoraciones estudiadas.....	132
Figura 57: Situación clínica de las pacientes.....	134
Figura 58: Tumoración anexial benigna.....	138
Figura 59: Tumoración anexial maligna.....	138
Figura 60: Características de los límites de las tumoraciones.....	139
Figura 61: Características del contorno de las tumoraciones.....	139
Figura 62: Características de los tabiques de las tumoraciones.....	140
Figura 63: Características de la pared interna de las tumoraciones.....	140
Figura 64: Refringencia de las tumoraciones.....	141
Figura 65: Fibrotecoma.....	142
Figura 66: Tumor mucinoso de ovario de bajo potencial de malignidad.....	142
Figura 67: Cáncer de ovario estadio IIIc.....	143
Figura 68: IR en función del origen histológico de la tumoración.....	144
Figura 69: IP en función del origen histológico de la tumoración.....	144
Figura 70: IR en función del estadio de la enfermedad.....	146
Figura 71: IP en función del estadio de la enfermedad.....	146
Figura 72: IR medio en función del subtipo histológico del cáncer.....	147
Figura 73: IP medio en función del subtipo histológico del cáncer.....	148
Figura 74: IR en función de la afectación ganglionar.....	150
Figura 76: IP en función de la afectación ganglionar.....	150
Figura 76: IR en función del tumor primario.....	152
Figura 77: IP en función del tumor primario.....	152
Figura 78: Cistoadenoma gigante de ovario.....	153
Figura 79: Cáncer de ovario estadio Ia.....	153
Figura 80: Cáncer de ovario estadio IV.....	154
Figura 81: IV en función del origen histológico de la tumoración.....	155
Figura 82: IF en función del origen histológico de la tumoración.....	155
Figura 83: IVF en función del origen histológico de la tumoración.....	156
Figura 84: IV en función del estadio de la enfermedad.....	157
Figura 85: IF en función del estadio de la enfermedad.....	158
Figura 86: IVF en función del estadio de la enfermedad.....	158

Figura 87: IV en función de la afectación ganglionar .....	160
Figura 88: IF en función de la afectación ganglionar .....	161
Figura 89: IVF en función de la afectación ganglionar .....	161
Figura 90: IF en función del tumor primario .....	163
Figura 91: IVF en función del tumor primario .....	164
Figura 92: Ecografía bidimensional y tridimensional .....	166
Figura 93: Comparación volumen estimado con eco 3D-volumen real .....	167
Figura 94: Volumen estimado con eco3D-volumen real para tumoraciones .....	168
Figura 95: Volumen estimado con eco3D-volumen real para tumoraciones malignas .....	168
.....	
Figura 96: Ecografía tridimensional de tumoración ovárica .....	169
Figura 97: Reconstrucción de tumoración ovárica .....	169
Figura 98: Volumen eco3D-volumen real para cánceres en estadios precoces .....	170
Figura 99: Volumen eco3D-volumen real para cánceres en estadios avanzados ...	170
Figura 100: Ca 125 en función del origen histológico de la tumoración.....	172
Figura 101: CEA en función del origen histológico de la tumoración .....	173
Figura 102: Ca 19.9 en función del origen histológico de la tumoración.....	173
Figura 103: Ca125 en función del estadio de la enfermedad.....	174
Figura 104: CEA en función del estadio de la enfermedad.....	175
Figura 105: Ca 19.9 en función del estadio de la enfermedad.....	175

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**2D:** 2 Dimensiones

**3D:** 3 Dimensiones

**APD-3D:** Angio Power Doppler Tridimensional

**ASC:** American Society of Cancer.

**ACS:** American Colleague of Surgeons

**cc:** Centímetros cúbicos

**cm:** Centímetros

**CP:** Coeficiente de Pearson

**dB:** Decibelios

**FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

**HT:** Hormonoterapia

**Hz:** Hertzios

**IP:** Índice de Pulsatilidad

**IR:** Índice de Resistencia

**IV:** Índice de Vascularización

**IF:** Índice de Flujo

**IVF:** Índice de Vascularización Flujo

**MG:** Mean Grey (gris medio)

**MHz:** Megahercios

**mL:** Mililitros

**mm:** Milímetros

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PD:** Power Doppler

**QT:** Quimioterapia

**RM:** Resonancia magnética

**ROI:** Region of interest (región de interés)

**RT:** Radioterapia

**SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

**SERAM:** Sociedad Española de Radiología Médica

**TC:** Tomografía computarizada

**US:** Ultrasonidos

**VOCAL:** Virtual Organ **CAL**culacion o Volume **CAL**culacion

# Introducción

---

# 1 El ovario

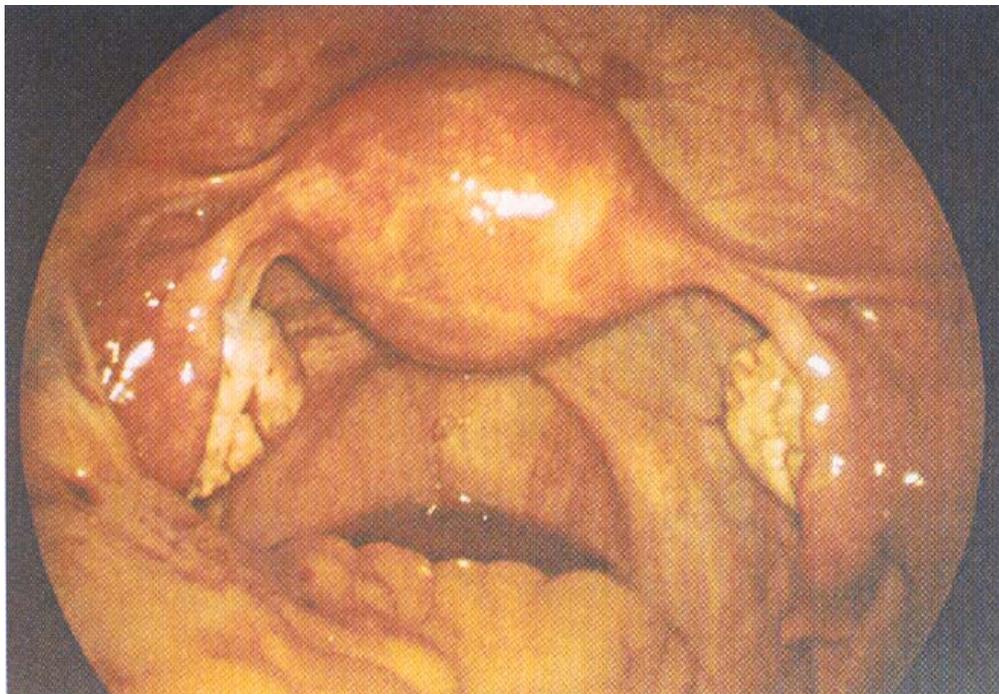
## 1.1 Anatomía

El ovario es un órgano par, intraperitoneal, de origen mesodérmico, con forma ovoidea, color rosado, cuyas medidas aproximadas son 3 cm de longitud por 1,5 cm de anchura y por 1 cm de grosor, aunque estas dimensiones varían a lo largo de la vida de la mujer, y durante la edad fértil también pueden variar con el ciclo menstrual. Tiene una cara externa o parietal y otra interna o tubárica; un borde anterior, grueso o hiliar, y otro posterior, más delgado llamado también borde libre; dos polos, uno posterior que mira a la trompa y otro inferior que mira al útero. Se encuentra suspendido del ligamento ancho del útero, en un pliegue peritoneal llamado mesoovario, por el que discurren los vasos sanguíneos que nutren al ovario, y que llegan a él a través del hilio.

En las mujeres recién nacidas tiene forma de lengüeta blanca, aplanada y gruesa. Durante la edad fértil el ovario tiene unos surcos que le dan un aspecto resquebrajado, que corresponden a cicatrices del periodo fetal, a folículos de De Graaf que no han llegado a madurar, y a verdaderos cuerpos lúteos o amarillos. Después de la menopausia el ovario se atrofia, y adquiere un aspecto más leñoso y escleroso, similar a un hueso de melocotón. En la vejez extrema vuelve a ser liso (1,2).



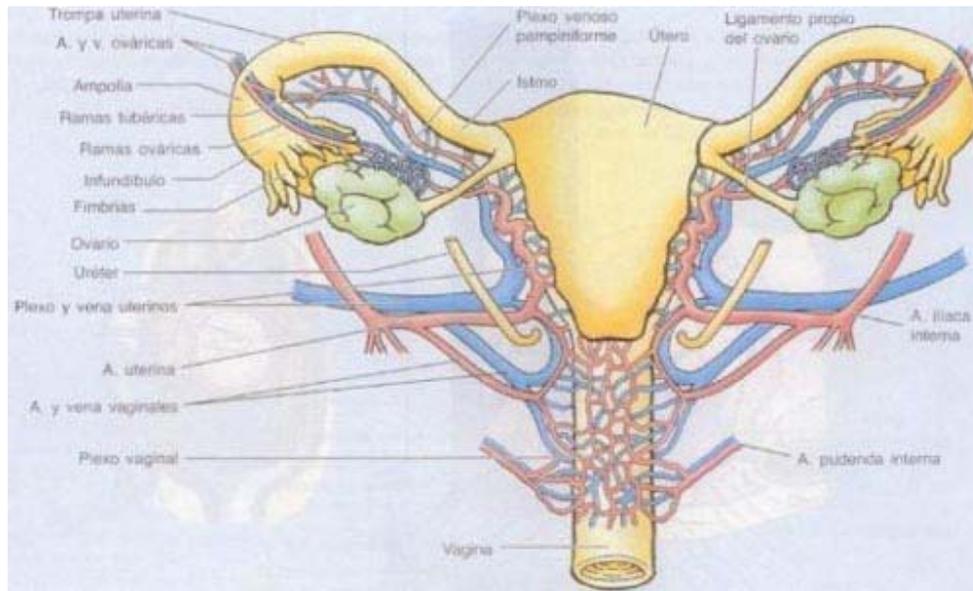
**Figura 1: Aparato genital femenino**



**Figura 2: Visión laparoscópica de la pelvis femenina**

La cara externa del ovario corresponde a la fosita ovárica, limitada por detrás por los vasos hipogástricos y el uréter; delante por la inserción pélvica del ligamento ancho; arriba por vasos iliacos externos; abajo por el origen de las arterias umbilical y uterina. Por esta fosita discurren bajo el peritoneo el nervio y los vasos obturatrices. La cara interna o uterina del ovario está cubierta por el mesosalpinx, la trompa, y la mayoría de las veces también por asas de intestino delgado o del colon. El borde anterior del ovario está adherido a la aleta posterior del ligamento ancho. El peritoneo se fija en este borde anterior y se interrumpe bruscamente en la línea de Fabre, donde comienza el epitelio ovárico. Este borde corresponde al hileo del ovario. El borde posterior está en contacto con el uréter y con el borde libre del colon. El polo superior se sitúa por debajo de la vena iliaca interna, y en él se insertan los ligamentos tuboovárico y suspensorio del ovario. En el lado derecho puede estar muy próximo al apéndice cecal. El extremo inferior queda casi siempre suspendido por encima del suelo pélvico en la mujer nulípara, sin embargo en la múltipara suele contactar con el suelo y puede incluso descender al fondo de saco de Douglas (1,3).

El aporte sanguíneo principal del ovario viene de la arteria ovárica, que nace de la aorta por debajo de la salida de los vasos renales y que llega al ovario siguiendo el ligamento infundibulopélvico. A lo largo del mesoovario se anastomosa con una rama de la arteria uterina, la cuál asciende por la cara lateral del útero desde el cuello del mismo. A partir del punto de esta anastomosis penetran en el hilio ovárico unas arterias de trayecto tortuoso llamadas arterias helicidas, que se ramifican numerosas veces en su trayecto por la médula ovárica. En la periferia de la médula forman un plexo, del cual nacen ramas cortas que cursan radialmente y llegan hasta la corteza pasando previamente por los folículos. Al llegar a la corteza se dividen en una red laxa de capilares, que se continúan con la red capilar de la teca que contiene los folículos mayores. Las venas siguen el trayecto paralelo de las arterias. En la médula forman un plexo hiliar. Durante la edad fértil de la mujer el ovario es un órgano muy activo, lo cuál también se refleja en cambios en su vascularización interna (1,2,3). Con la formación del cuerpo lúteo tras la ovulación, se forman pequeños vasos sanguíneos en la pared de dicho cuerpo lúteo, que forman una arcada vascular característica (4)



**Figura 3: Vascularización del aparato genital femenino**

Los nervios del ovario también acompañan a la arteria ovárica. Proceden del plexo ovárico, formado por ramas de los plexos renal y aórtico, que a su vez proceden del plexo celíaco. La función principal de los nervios del plexo ovárico es vasomotora. Las fibras nerviosas atraviesan la corteza y bajo el epitelio germinal llegan a los folículos (1,3).

## **1.2 Histología**

El ovario está cubierto por una capa de epitelio cilíndrico bajo llamado epitelio celómico, bajo el cuál existe una capa avascular y de escasa capacidad tintorial formada por tejido conjuntivo denso llamada túnica albugínea. Las fibras de colágeno de esta capa se orientan paralelamente a la superficie del ovario. La zona más externa del ovario es la corteza, y está constituida por células de origen fibroblástico localizadas en una trama de finas fibras de colágeno. La parte interna o médula es más pequeña y está formada por tejido conjuntivo laxo con fibras elásticas, fibras musculares lisas, y numerosos vasos sanguíneos. Corteza y médula se continúan sin una línea clara de demarcación entre ellas. En la corteza existe un número elevado de folículos con grandes variaciones de tamaño. La mayoría de ellos corresponden a folículos primordiales, constituidos por un gran oocito esférico rodeado por una monocapa de células planas o cilíndricas bajas. Estos son los

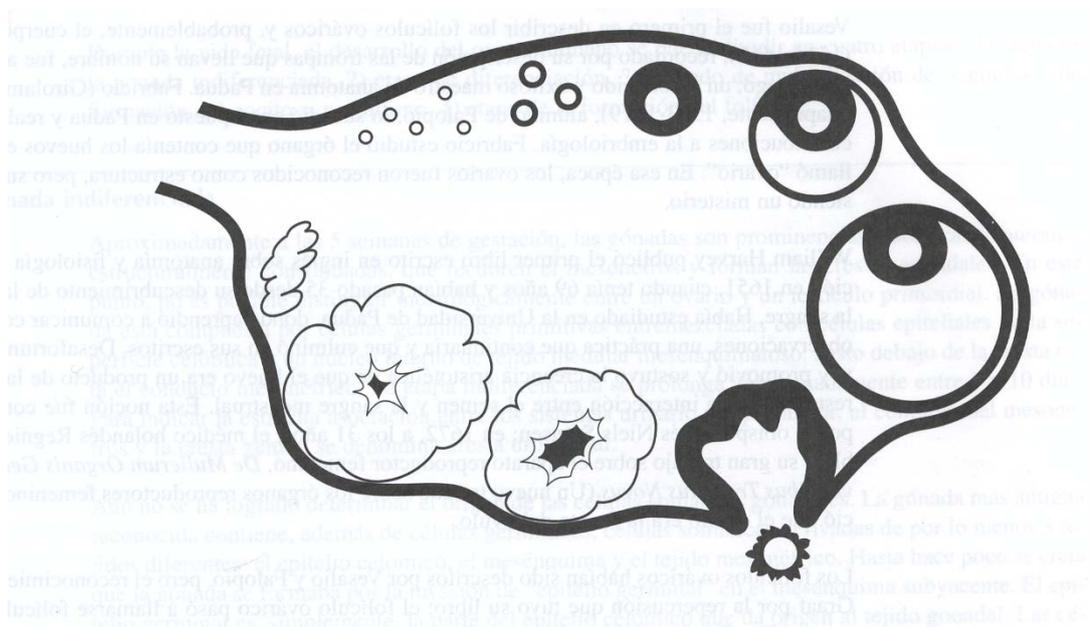
únicos folículos presentes al nacimiento. Durante la infancia algunos folículos primordiales se convierten en folículos primarios, con el oocito de tamaño algo mayor y rodeado por dos o más capas de células foliculares.



**Figura 4: Corte histológico de un ovario**

El folículo está rodeado por una lámina basal gruesa denominada lámina limitante externa. Entre oocito y las células de la granulosa adyacentes se forma una estrecha hendidura en la que se acumula material amorfo y proyectan microvellosidades de ambos tipos celulares, que se tiñe con la técnica del ácido periódico de Schiff por ser muy rica en glucoproteínas, denominada zona pelúcida. Las células del estroma adyacente al folículo se agrupan alrededor del mismo y forman una capa con límite externo mal definido llamada teca folicular. Durante la etapa fértil de la mujer, coincidiendo con el inicio de cada ciclo menstrual, algunos folículos primarios entran en crecimiento rápido y llegarán a ser folículos secundarios o antrales, constituidos por un oocito todavía de mayor tamaño, y por las células que lo rodean que al proliferar pasan a llamarse células de la granulosa y hacen que el folículo aumente rápidamente de tamaño. En el espacio intercelular de estas células se empieza a acumular un líquido claro, que se origina a partir de un transudado plasmático, y que poco a poco confluyen y se desarrolla una cavidad o antro en el interior de la

granulosa que se rellena de líquido, y hace que el oocito se desplace a uno de los lados del folículo y se localice en un engrosamiento de la granulosa que proyecta hacia el antro llamado cúmulo ovífero. Inmediatamente por fuera de la zona pelúcida existe una capa de células de la granulosa que emiten prolongaciones para contactar con el ovocito, que atraviesan la zona pelúcida, y forman la corona radiada. A medida que progresa el desarrollo se empiezan a reconocer dos capas en la teca: interna, con gran cantidad de capilares y células epitelioides, secretoras de esteroides, y externa, formada por células estromales fusiformes y tejido conjuntivo. Los límites entre teca interna y externa, y entre teca externa y estroma no están bien delimitados. Las células de la granulosa se nutren por difusión de los capilares de la teca interna. Sólo uno de los folículos primarios que han iniciado su desarrollo en cada ciclo alcanza un diámetro mayor, de hasta 20 mm, llamado folículo dominante, y que protruye sobre la superficie ovárica. Durante la ovulación se rompe la pared del folículo dominante, y se libera un óvulo. El resto de folículos que han comenzado su maduración en el mismo ciclo se atresian en distintas fases del desarrollo (3).



**Figura 5: Ciclo ovárico**

### **1.3 Anatomía Patológica**

Los tumores ováricos se clasifican según el tejido de origen, siguiendo el sistema de la OMS-ISGYP (International Society of Gynecological Pathologists). Los más frecuentes (< 80 %) son los tumores del epitelio y del estroma desarrollados a partir del epitelio de superficie. Los tumores de cordones sexuales-estroma, de células sintetizadoras de esteroides y de células germinales son menos frecuentes (5,6).

#### **1.3.1 Clasificación de los tumores ováricos**

- I. Tumores del epitelio germinal, de superficie o celómico
  1. Tumores serosos
  2. Tumores mucinosos
  3. Tumores endometrioides
  4. Tumores de células claras (mesonéfricos)
  5. Tumor de Brenner
  6. Tumor mülleriano mixto
  7. Quiste adenoideo y carcinoma basaloide
  8. Tumores mixtos y otros tumores epiteliales
  
- II. Tumores de células germinales
  1. Disgerminoma
  2. Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico) y carcinoma embrionario
  3. Coriocarcinoma
  4. Teratoma inmaduro (maligno)
  5. Teratoma sólido maduro
  6. Teratoma quístico maduro
  7. Estruma ovario
  8. Tumor carcinoide y estruma carcinoide

- III. Tumores de los cordones sexuales y del estroma
  - 1. Tumor de células de la granulosa
  - 2. Tecoma, fibroma, y tumores relacionados
  - 3. Carcinoma de células pequeñas
  - 4. Tumor de células de Sertoli-Leydig
  - 5. Tumores de células lipídicas
  - 6. Otros
  
- IV. IV Tumores de células germinales, de cordones sexuales y del estroma ovárico
  - 1. Gonadoblastoma
  - 2. Tumor raro de células germinales-cordones sexuales-estroma
  
- V. Tumores no específicos del ovario
  - 1. Linfoma maligno y leucemia
  - 2. Sarcoma
  - 3. Otros tumores primarios
    - A) Hemangiomas
    - B) Otros tumores vasculares
    - C) Leiomiomas
    - D) Tumor adenomatoideo
    - E) Otros
  - 4. Tumores metastáticos

### **1.3.2 Tumores del epitelio**

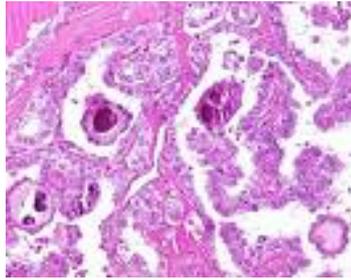
Son los más frecuentes. Se originan a partir del epitelio de superficie del ovario o de sus invaginaciones en el interior del estroma. Tienen capacidad de diferenciación mülleriana, por lo que pueden ser serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y transicionales. Estos tres tipos a su vez pueden ser benignos, borderline o de bajo potencial de malignidad, o malignos.

## **Tumores serosos**

Constituyen el 30 % de las tumoraciones ováricas. También pueden ser benignos, malignos o borderline en función de su comportamiento. Los cistoadenomas serosos son más frecuentes en mujeres jóvenes y se caracterizan por ser quistes uniloculares revestidos de células columnares, con frecuencia cilindricas, similares a las observadas en el epitelio de las trompas de Falopio. Los cistoadenofibromas contienen gran cantidad de componente conectivo por debajo del epitelio. Los tumores borderline son similares macroscópicamente, pero microscópicamente se diferencian células con grados variables de atípia nuclear y actividad mitótica, sin invasión del estroma. Los cistoadenocarcinomas son de gran tamaño y suelen estar diseminados por el peritoneo. Están constituidos por células epiteliales con tendencia a formar papilas. Pueden contener microcalcificaciones concéntricas llamadas cuerpos de Psamoma. Estos tumores diseminan por vía peritoneal y linfática.



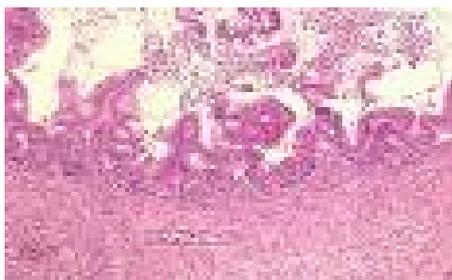
**Figura 6: Tumor seroso de ovario**



**Figura 7: Cuerpos de Psamoma**

### **Tumores mucinosos**

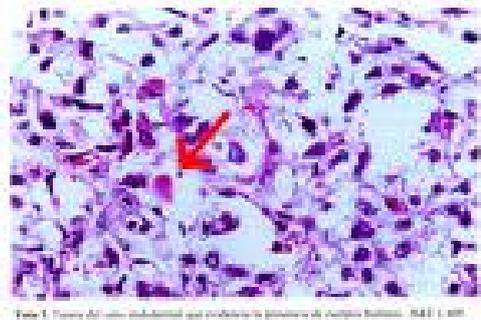
Constituyen el 25 % de las tumoraciones ováricas, son grandes, quísticas, multiloculadas, con contenido mucoide-gelatinoso. Histológicamente están revestidos por epitelio mucoprotector. En las tumoraciones benignas nos encontramos una única capa de epitelio, y en los tumores borderline moderada estratificación celular. Los carcinomas son más complejos, con atíпия epitelial e invasión del estroma. Una complicación de estos tumores es el pseudomixoma peritoneal, que ocurre en el 2-5 % de los casos y consiste en la rotura de un quiste mucinoso y escape de su contenido a la cavidad peritoneal, con posterior formación de implantes tumorales productores de moco en el peritoneo que originan adherencias fibrosas entre vísceras y obstrucciones.



**Figura 8: Tumor mucinoso de ovario**

## **Tumores endometrioides**

Constituyen el 20 % de los cánceres de ovario, y la mayoría son carcinomas. Los adenofibromas son similares a los pólipos endometriodes. Los tumores borderline recuerdan a la hiperplasia endometrial compleja con atípicidad citológica. El carcinoma es en un 40 % de las veces bilateral y se puede asociar a endometriosis ovárica. Histológicamente recuerda al adenocarcinoma de endometrio, aunque puede tener diferenciación escamosa. En un tercio de los casos hay adenocarcinoma de endometrio asociado.



**Figura 9: Tumor endometriode de ovario**

### **Adenocarcinoma de células claras**

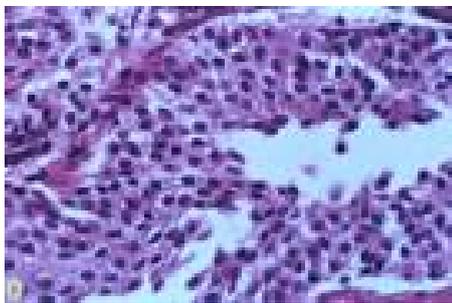
Es infrecuente, y similar al observado en cérvix y endometrio. Macroscópicamente son tumores sólido-quísticos. Microscópicamente están constituidos por células poligonales ricas en glucógeno o por túmulos y quistes revestidos de células en tachuela. Son de alto grado de malignidad.



**Figura 10: Adenocarcinoma de células claras de ovario**

### **Tumor de Brenner**

Tiene nidos de células epiteliales similares morfológicamente al epitelio transicional, y un estroma fibroso denso. La mayoría son benignos.



**Figura 11: Tumor de Brenner de ovario**

### **Carcinomas indiferenciados**

Representan el 5-15 % de los cánceres ováricos. Son muy agresivos.



**Figura 12: Carcinoma indiferenciado de ovario**

## **2 Cáncer de Ovario**

El cáncer de ovario incluye múltiples procesos tumorales que difieren en su origen histológico, historia, tratamiento y pronóstico. Según su origen se clasifican en derivados de células germinales, del estroma y del epitelio celómico o “mesotelio”. Los más frecuentes (80-90 %) son los de origen epitelial. Son de carácter más maligno que los estromales, y menos curables que los de origen germinal. Con frecuencia se equipara el término “cáncer de ovario” al de cancer epitelial o adenocarcinoma de ovario (6). Las neoplasias ováricas epiteliales parecen originarse desde el epitelio de superficie que recubre al ovario ó por invaginaciones de este epitelio dentro de la corteza para formar lo que se ha dado en llamar quistes de inclusión cortical. Todos los subtipos histológicos como son el seroso, mucinoso, endometriode ó de células claras se clasifican como cistoadenoma, *border line* ó claramente invasivo aunque la relación biológica entre ellos es incierta. Todavía no se conoce si el carcinoma se desarrolla desde una lesión benigna ó preinvasiva ó acontece *de novo* desde la superficie ovárica epitelial e igualmente no se ha demostrado una secuencia paulatina de hechos moleculares similar a la descrita con el adenocarcinoma de endometrio (7).

### **2.1 Epidemiología**

Los tumores ováricos son muy frecuentes tanto a nivel hospitalario como a nivel ambulatorio en nuestro medio. Debido a la situación anatómica del ovario y a que el

diagnóstico definitivo es histológico, es muy importante el correcto estudio y orientación diagnóstica de las masas anexiales. Más del 80 % de estas masas anexiales se dan en mujeres jóvenes y son debidos a patología funcional benigna. En mujeres posmenopáusicas no existe la patología funcional y la incidencia del cáncer de ovario aumenta con un pico entre los 50 y los 70 años (33).

El cáncer de ovario es en frecuencia el tercer cáncer del aparato genital femenino, después de los de útero y cérvix, pero el de mayor mortalidad, fundamentalmente por la dificultad de su diagnóstico precoz, ya que no suele dar clínica hasta estudios avanzados y se desconocen los factores de riesgo para desarrollar cáncer de ovario. (12,13,14). Es un poco menos frecuente en mujeres de raza negra (12,13). A nivel general es el octavo cáncer más frecuente en la mujer, pero es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer. En el año 2007 se estima que se diagnosticaron 22430 casos nuevos de cáncer de ovario en Estados Unidos, y que 15280 mujeres norteamericanas murieron por esta causa, de las cuáles dos terceras partes eran mayores de 60 años (34)

El riesgo global de una mujer de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de su vida de de 1/67, y el riesgo de fallecer por este cáncer de 1/95 (12,13,34). Existen familias con un riesgo relativo aumentado para cáncer de ovario, aunque todavía se que se requieren estudios epidemiológicos amplios para aclarar si el cáncer familiar tiene realmente una base genética. La mayoría se deben a mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. En estas pacientes la enfermedad suele iniciarse de forma temprana, habitualmente son tumores bilaterales y suelen asociarse a otros tumores (colon, ovario y útero) (12,13).

### **2.1.1 Incidencia**

En nuestro medio se diagnostican 3000 casos nuevos de cáncer de ovario al año. De éstos, prácticamente el 80 % se detectan en estadios avanzados, con una supervivencia a los cinco años menor del 20 % (33).

Solamente aalrededor de 25% de los casos de cáncer del ovario se detectan en una fase localizada, lo que mejora las probabilidades de que el tratamiento resulte eficaz. Cuando esta enfermedad se diagnostica en estadio I el pronóstico de supervivencia a los 5

años se aproxima al 90 %, lo que justifica el intento de desarrollar técnicas para conseguir un diagnóstico lo más precoz posible. (33,34) Sin embargo todavía no conocemos ninguna prueba eficaz y fiable para encontrar el cáncer del ovario precozmente (34).

### 2.1.2 Supervivencia

Las cifras a continuación están basadas en pacientes diagnosticados desde 1995 hasta 1998. Debido a los tratamientos nuevos, las tasas de supervivencia para las mujeres diagnosticadas en la actualidad deben ser mejores. Estos números provienen del Centro Nacional de Datos del Colegio Americano de Cirujanos (American Collage Of. Surgeons) (35).

Etapa	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
IA	92.7%
IB	85.4%
IC	84.7%
IIA	78.6%
IIB	72.4%
IIC	64.4%
IIIA	50.8%
IIIB	42.4%
IIIC	31.5%
IV	17.5%

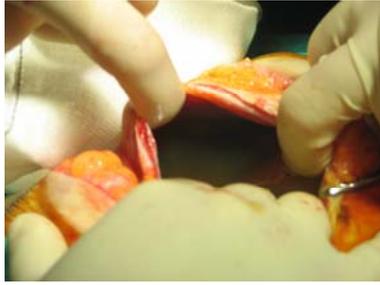
**Tabla 1: Supervivencia del cáncer de ovario en función del momento del diagnóstico**

La tasa de supervivencia relativa a 5 años compara la supervivencia observada en pacientes con cáncer de ovario con la esperada para las mujeres que no padecen esta enfermedad y se refiere al porcentaje de pacientes que viven al menos 5 años después del diagnóstico de cáncer. Por tanto la supervivencia relativa sólo se refiere a las muertes a causa del cáncer del ovario (18,33,35).

## 2.2 Clínica

El cáncer de ovario suele presentarse entre los 45-70 años. En mujeres más jóvenes es muy raro, y la estirpe más frecuente es la estirpe germinal. En pacientes con alto riesgo de cáncer de ovario, que son aquellas con antecedentes familiares de cáncer de ovario, especialmente cuando están asociados a otros tumores (mama, endometrio, colon...) suele presentarse unos diez años antes respecto a la edad media de aparición en la población general (12,15,19,20). El cáncer del ovario no suele dar síntomas precoces, a no ser que se produzca alguna complicación del tumor (torsión, necrosis, rotura, etc.), y suele manifestarse cuando ya existe diseminación abdominal. En etapas iniciales tiende a causar síntomas que son poco específicos, como distensión abdominal (debido a una masa o acumulación de líquido), sangrado vaginal poco usual, timpanismo, presión en la pelvis, dolor de espalda, dolor de piernas y problemas digestivos como gas, estreñimiento, indigestión o dolor estomacal con retortijones, y urgencia urinaria. La evolución de esta enfermedad hace que estas manifestaciones inespecíficas, con el tiempo, se produzcan con mayor frecuencia y se vuelvan más graves. La mayoría de las mujeres con cáncer del ovario presentan por lo menos dos de esos síntomas. En los casos avanzados la clínica más frecuente consiste en aumento brusco del perímetro abdominal, malestar general y posible pérdida de peso (12,14 ,21,34,36)

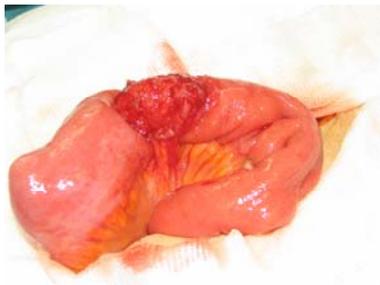
A la exploración física presentan tumoración abdominal palpable entre un 40 y un 70%, y ascitis entre un 20 y un 30 %. Los signos de alerta de malignidad en una formación anexial son la bilateralidad, presencia de una masa dura, irregular, adherida a planos profundos, la ocupación del fondo de saco de Douglas y la insensibilidad relativa del bloque tumoral. La presencia de afectación o fijación a estructuras vecinas, y especialmente la hepatomegalia y la ascitis empeoran más el pronóstico. En algunos casos pueden aparecer también derrame pleural maligno y disnea.



**Figura 13: ascitis en paciente con tumoración ovárica**



**Figura 14: cáncer de ovario**



**Figura 15: infiltración intestinal por cáncer de ovario**

El pronóstico del cáncer de ovario está determinado por la edad de la paciente, el tipo histológico del tumor, el grado de diferenciación tumoral, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y el volumen residual del tumor después de la operación

residual. Los resultados más favorables se dan en mujeres con enfermedad residual mínima (< 1 cm) y tumores bien diferenciados. Parece que mujeres menores de 50 años o con tumores con histología mucinosa o endometriode también tienen mejor pronóstico (7,14).

Los tumores borderline o de bajo potencial de malignidad tienen buen pronóstico, incluso cuando se han diseminado fuera del ovario. Son más frecuentes en mujeres jóvenes, por lo que hay que pensar muy bien el tratamiento. Muestran un grado de proliferación epitelial mayor que el de los tumores benignos de la misma estirpe, pero no se acompañan de invasión destructiva del estroma. No tienen capacidad invasiva del ovario, pero pueden implantarse en su superficie peritoneal, y estos implantes, rara vez, en el tejido subyacente (23,34).

### **2.3 Diagnóstico**

En el cáncer de ovario no se han identificado factores causales susceptibles de modificación y, por tanto, no se dispone de instrumentos de prevención primaria de esos tumores.

Las medidas de detección precoz de signos y síntomas sospechosos de procesos tumorales malignos (disminución de la demora diagnóstica) y la utilización de pruebas diagnósticas que permiten adelantar el momento del diagnóstico en personas asintomáticas tanto en población general como en población de alto riesgo permiten mejorar el pronóstico de ciertos tipos de cánceres. En los casos en que la aplicación de estas pruebas ha demostrado ser eficaz para reducir la mortalidad, y una vez realizadas se alcanzan los estándares de calidad exigidos para lograr la máxima efectividad, se puede reducir el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico en un elevado porcentaje de casos y posibilitar un mejor pronóstico para el conjunto de casos diagnosticados (8). Cada una de las localizaciones de cáncer consideradas de forma aislada presentan una baja prevalencia en fase preclínica detectable en la población general, lo que condiciona en gran medida los valores predictivos positivos de las pruebas disponibles, en general muy bajos. La utilización de estrategias de cribado, ya sea poblacional u oportunístico, está limitada en la mayoría de los tumores por su baja frecuencia, el desconocimiento de la historia natural de la enfermedad, la dificultad de modificar el curso de la enfermedad una vez diagnosticada,

la no disponibilidad de pruebas de suficiente validez o aceptabilidad, la escasa especificidad de los métodos diagnósticos o el elevado coste de los programas (7,12,13,26).

El estado preinvasivo del carcinoma de ovario es detectado raramente al ser asintomático y los cambios genéticos y moleculares aparecen de forma abrupta, lo que sugiere que por lo menos algunas lesiones son estadios avanzados desde su mismo inicio. El cáncer de estirpe epitelial, que es el más frecuente y el que más ocupa en los programas de cribado para su detección precoz, se origina por un desarreglo clonal de las células epiteliales que comienzan a proliferar de forma desordenada sin necesidad de lesión previa.

Habitualmente la orientación diagnóstica de las masas anexiales se realiza teniendo en cuenta los métodos de imagen, fundamentalmente la ecografía, y los valores séricos de los marcadores tumorales (33). A pesar de los avances técnicos no se ha conseguido mejorar la supervivencia del cáncer de ovario, por lo que es preciso seguir investigando en nuevas técnicas más sensibles y específicas para mejorar el diagnóstico precoz de esta patología (12,33,28). Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras causas de masa pélvica. En pacientes en edad reproductiva siempre ante cualquier masa pélvica hay que descartar un embarazo ectópico mediante un test de gestación. Además se deben descartar masas de origen inflamatorio o endometriósico, y quistes funcionales o de cuerpo lúteo, especialmente en mujeres que no toman anticonceptivos orales. En pacientes en edad más avanzada en el diagnóstico diferencial del cáncer de ovario también hay que incluir los abscesos diverticulares y el carcinoma de colon (12,13).

El diagnóstico definitivo es histológico. Debido a la situación anatómica del ovario, la biopsia implica un acto quirúrgico, bien mediante cirugía abierta o bien mediante técnicas endoscópicas, por lo que la sospecha de una tumoración maligna ovárica tiene implicaciones a la hora de planificar el horario quirúrgico de un centro. De aquí se deriva la importancia de intentar conseguir cada vez un diagnóstico más preciso de las tumoraciones ováricas (26,33).

### 2.3.1 Métodos de imagen

Todas las pruebas de imagen son exploraciones complementarias, y explorador dependiente. Por tanto no se deben separar los hallazgos encontrados de la clínica de la paciente, y es muy importante que la calidad del equipo utilizado y la experiencia del explorador sean adecuadas. Cada vez es más frecuente encontrar distintos sistemas de puntuación y protocolos de actuación con una sistemática a seguir, a la hora de evaluar las masas anexiales, pero todavía la interpretación de las imágenes sigue siendo subjetiva (15).

El objetivo de las exploraciones complementarias es orientar la naturaleza de una masa anexial hacia “ausencia de signos de malignidad” o hacia “presencia de características de malignidad” (7,44).

**Ecografía:** la ecografía usa ondas de ultrasonidos para crear una imagen que posteriormente se reconstruye en una pantalla de vídeo. La sonda emisora se coloca en la vagina o en la superficie del abdomen de la mujer. Las ondas sonoras emitidas crean ecos a medida que van entrando en el organismo y atraviesan los distintos órganos. La misma sonda detecta los ecos que rebotan y el programa interno del ecógrafo traduce el patrón de ecos y los convierte en una imagen. Puesto que los tumores de ovario y el tejido ovárico normal a menudo reflejan las ondas sonoras en formas distintas, esta prueba es útil para detectar tumores y determinar si una masa es sólida ó quística.

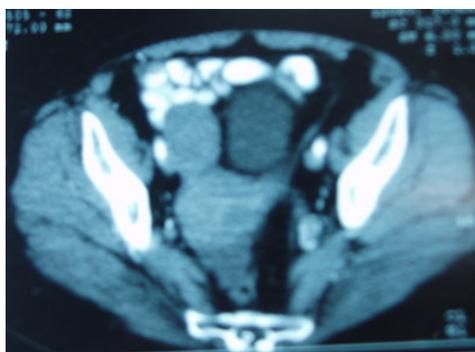
La ecografía permite realizar un examen de la pelvis en tiempo real, y ha demostrado ser útil para detectar masas anexiales que no han sido previamente palpadas (4,9,15,31).

Puesto que este trabajo está centrado en el diagnóstico ecográfico de las masas anexiales al final de la introducción al mismo se realiza mención especial al funcionamiento y características de la misma.

**Tomografía computarizada (TC):** es un procedimiento radiológico que produce imágenes transversales detalladas de la región a estudio, que posteriormente se pueden reconstruir mediante un programa informático.

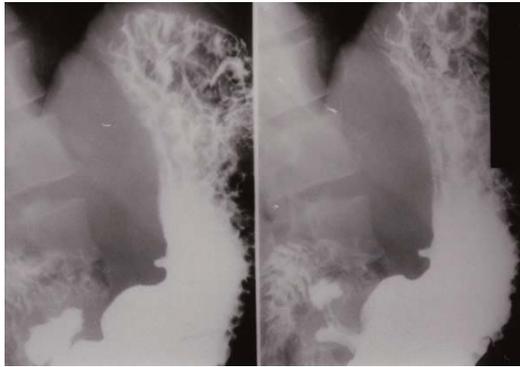
Esta prueba muestra una correcta identificación y caracterización de las tumoraciones ováricas, su tamaño, y el estado de órganos próximos que pudieran estar afectados, como los implantes peritoneales e intestinales, afectación hepática y de vías urinarias, y también informa del estado de los ganglios linfáticos. A veces para afinar más el diagnóstico se introduce un contraste intravenoso que mejora la calidad de las imágenes. Las tomografías computarizadas también puede ser útiles para guiar con precisión una biopsia por aguja a las áreas en las que se sospecha hay metástasis.

Se considera la técnica de elección para evaluar el grado de extensión de la enfermedad en abdomen y pelvis (15,37,29,38).



**Figura 16: TC tumoración ovárica**

**Enema de bario por rayos X:** esta prueba tiene el propósito de determinar si el cáncer ha invadido el colon o el recto. Requiere la utilización de laxantes el día previo, y tras el vaciamiento intestinal se introduce sulfato de bario, una sustancia caliza, en el recto y el colon. Debido a que el bario es impermeable a los rayos X, detalla las estructuras del colon y el recto en los rayos X del abdomen (15).

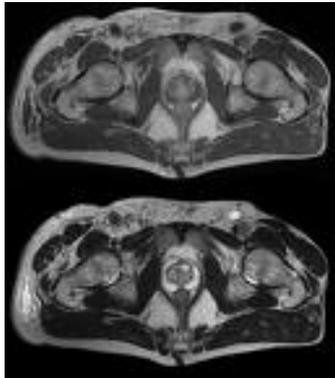


**Figura 17: Radiografía tras enema de bario**

**Resonancia magnética (RM):** los exámenes de RM utilizan ondas de radio e imanes muy potentes. La energía de las ondas radiales es absorbida y luego liberada en un patrón formado por el tipo de tejido y ciertas enfermedades. Posteriormente se puede traducir en un ordenador el patrón de las ondas de radio y lo convierte en una imagen muy detallada de las partes del cuerpo. Esto es debido a que con la RM no sólo se obtienen secciones transversales del cuerpo como un examen CT, sino que los cortes realizados son multiplanares. Es una técnica que depende menos que la ecografía de la experiencia del radiólogo.

Además con las técnicas de contraste de supresión de grasa se obtiene una buena visualización de la superficie de las serosas y de las adenopatías. Con el uso del Gadolinio como contraste se pueden delimitar mejor los planos tumorales, se obtiene una mejor resolución, y es posible seleccionar posibles localizaciones tumorales para biopsiar. Permite identificar formaciones papilares más pequeñas que las detectadas mediante CT, y diferenciar entre distintos tipos de tumoración ovárica.

Es una técnica cara que no se emplea para el diagnóstico de masas anexiales, aunque sí se utiliza para valorar la estadificación preoperatorio de las pacientes con tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad. En la planificación del tratamiento es muy útil para detectar la invasión de las paredes pélvicas; lo que añade un peor pronóstico a la enfermedad, y así nos ayuda a seleccionar a las pacientes candidatas a cirugía radical (4,9,10,15,37,29,39).



**Figura 18: RM tumoración pélvica**

**Radiografía de tórax:** esta prueba se realiza para determinar si la enfermedad se ha propagado a los pulmones. Esta metástasis puede producir uno o múltiples tumores en los pulmones y a menudo ocasiona secundariamente derrame pleural, el cuál puede detectarse claramente en las radiografías de tórax (15).



**Figura 19: Radiografía de tórax**

**Laparoscopia:** la laparoscopia provee una visualización directa de los órganos de forma que puede ayudar a planificar la cirugía u otros tratamientos, y a confirmar la etapa del cáncer. Además, se puede utilizar para tomar biopsias de las masas anexiales, bien de forma intraoperatoria o bien diferidas, y en función del resultado, proceder a la continuación del tratamiento por la vía más adecuada (15).



**Figura 20: Tumoración ovárica vista por laparoscopia**

**Colonoscopia:** la colonoscopia consiste en la inserción de un tubo de fibra óptica en el recto hasta que pasa por todo el colon, para ver su interior y detectar el crecimiento de cualquier cáncer y se realiza tras vaciamiento intestinal. Es importante saber que muchos cánceres ováricos son metástasis de un cáncer intestinal previo (15).



**Figura 21: Colonoscopia**

### **2.3.2 Marcadores tumorales**

Los marcadores tumorales son sustancias y moléculas derivadas de la actividad del metabolismo celular que se pueden detectar en sangre circulante. Corresponden a enzimas, proteínas, metabolitos, hormonas, o cualquier molécula que pueda ser identificada durante el proceso de transformación maligna, proliferación, desdiferenciación y expansión metastático de las células cancerígenas.

La utilidad clínica de un marcador tumoral como la de cualquier prueba diagnóstica depende de su sensibilidad y especificidad, y hay que tener en cuenta que el punto de corte tomado como límite se obtiene del percentil 95 de los valores que se han encontrado en la población sana investigada previamente, por eso es posible que se produzca un solapamiento entre los valores de la población con y sin la enfermedad.

La mayoría de los marcadores utilizados reflejan controversias para diferenciar procesos benignos y malignos, por lo que una de las estrategias utilizadas es la utilización de múltiples marcadores, lo cuál aumenta el rigor diagnóstico de la enfermedad en cuestión, pero también eleva el coste del procedimiento.

Otro aspecto a tener en la medición de los marcadores tumorales es la medida de la pendiente (tasa de incremento del marcador en cuestión) y la densidad (concentración del marcador en el fluido biológico que se está estudiando) a lo largo del tiempo.

Los marcadores tumorales pues nos ayudan a definir el diagnóstico que se sospecha mediante la clínica de una paciente y las técnicas de imagen. Una vez definido el carácter maligno de una enfermedad los marcadores pueden ser útiles en la monitorización del tratamiento, la detección de la recurrencia o el pronóstico del proceso.

En la monitorización de los valores de los marcadores en el tiempo es importante saber que los cambios en los niveles de los mismos son debidos a distintos estados de actividad tumoral, de forma que pueden informar tanto sobre el éxito de un procedimiento terapéutico como sobre el desarrollo de una remisión o una recidiva, aunque hay que tener en cuenta que en determinadas ocasiones la instauración de un tratamiento de radio o quimioterapia puede mostrar en los momentos iniciales incremento de algún marcador tumoral.

Hay marcadores que son altamente sensibles para detectar recurrencias de una tumoración tras su extirpación. En general se recomiendan intervalos de seis meses a un año para la seriación de los marcadores, aunque en caso de sospecha de recidiva los espacios de tiempo se pueden acortar. Para el estudio de las recidivas parece que es más importante la tasa de incremento en la concentración del marcador (pendiente) que la propia concentración en sí. Esta pendiente debe ser tomada en cuenta incluso cuando los valores del marcador están por debajo del punto de corte de malignidad.

Algunos marcadores sirven para indicarnos el pronóstico de la enfermedad, ya que son indicadores del riesgo de recidiva o de la predicción de la duración del periodo libre de recidiva y del tiempo de supervivencia global desde el tratamiento inicial. La concentración de estos marcadores incrementa con la progresión de la enfermedad y alcanza los niveles más elevados cuando se han producido metástasis. Los valores iniciales reflejan la agresividad del tumor, de forma que valores elevados en el momento del primer diagnóstico indican la presencia de una metástasis o de un proceso primario muy agresivo, pero los niveles normales o bajos del marcador no son indicativos de mejor pronóstico (41).

**Ca 125:** Es una glicoproteína de alto peso molecular expresada fundamentalmente por los tumores epiteliales de ovario y otros tumores de origen mülleriano. Se encuentra elevado en circunstancias fisiológicas, como embarazo y menstruación; enfermedades ováricas benignas, como endometriosis o enfermedad inflamatoria pélvica; enfermedades extraováricas, como miomas uterinos, insuficiencia hepática o cualquier proceso irritativo intraperitoneal; en pacientes fumadoras y en procesos malignos no ováricos, como cáncer de endometrio, mama y colon. En algunos tipos de cáncer de ovario no se encuentra elevado.

Hasta el momento es el único marcador sérico que ha demostrado utilidad tanto en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario, como en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia y en el diagnóstico precoz de recidivas (43,44). En pacientes premenopáusicas es menos específico por la alta incidencia de patología benigna, pero en pacientes posmenopáusicas la asociación de masa anexial más elevación de los niveles séricos del Ca 125 es muy sugestiva de proceso neofornativo ovárico. Se consideran valores positivos los mayores de 35 U/mL en no fumadoras, y mayores de 65 U/mL en fumadoras.

Algunos tipos de cáncer de ovario podrían producir cantidades insuficientes de Ca 125 como para que los resultados de los análisis sean positivos, como los de estirpe mucinosa. Cuando los resultados de estos análisis son positivos, conviene complementar el estudio con una técnica de imagen.

La ecografía transvaginal junto con la determinación sérica de Ca 125 mejora la eficacia del diagnóstico multimodal, pero no se recomiendan como pruebas de cribado o

detección precoz de cáncer de ovario incluso en mujeres que carecen de fuertes factores de riesgo conocidos, ya que en estudios preliminares no han demostrado disminución de la mortalidad producida por esta enfermedad (46).

El valor potencial de la determinación del Ca 125 incluye el pronóstico del proceso patológico en el momento de su diagnóstico y la monitorización de la terapéutica, de forma que es un buen indicador de la progresión y de las posibles recidivas de la enfermedad. Valores séricos de Ca 125 mayores de 65 U/mL en tumores en estadio I son indicativos de peor pronóstico. Una elevación mantenida mayor de 25% en determinaciones seriadas y valores de Ca 125 > 100U/ml que desciendan menos del 50% en 56 días indican progresión. Niveles séricos de Ca 125 elevados a pesar de que se produzcan descensos seriados indican mal pronóstico (41,45).

**CEA:** Es una proteína presente en tejidos fetales que desaparece paulatinamente tras el nacimiento. Su presencia en sangre periférica no siempre indica enfermedad neoplásica, ya que se eleva en la enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis hepática y grandes fumadores, pero se eleva también en cánceres de colon, mama, páncreas, vejiga, ovario y cuello del útero Antígeno carcino embrionario. Habitualmente se asocia a tumores de estirpe mucinosa. Se consideran cifras normales < 5ng/mL de sangre en pacientes no fumadoras y entre 5 y 10 ng/mL de sangre en fumadoras (41,44)

**Ca 19.9:** Parece estar elevado en tumores de tipo mucinoso. También se eleva en pacientes con cáncer de colon. Se consideran cifras normales hasta 33 U/mL.

Algunos tipos de cáncer de células germinales introducen a la sangre ciertos marcadores de proteínas, como la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) que se eleva en el coriocarcinoma, el SCC que se eleva en ciertos teratomas inmaduros y la alfafetoproteína (AFP), que se eleva en los disgerminomas. La LDH se eleva en cualquier tipo de tumor. Los valores de CEA se consideran normales entre 0 5 ng/mL en pacientes no fumadoras y entre 5 y 10 ng/mL en fumadoras. Cuando se sospecha un cáncer de ovario en pacientes menores de 30 años se recomienda hacer una determinación de estos parámetros, ya que los tumores germinales son más frecuentes a estas edades (7,41).

Otros marcadores moleculares que pueden tener valor pronóstico son los oncogenes her-2/neu y p21; los genes supresores p53, p21 y pRB; y los índices de sensibilidad farmacológica Pgp, LRP, MRT, GST y BAX (41,44).

Después del tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico de estos tumores, se puede utilizar la determinación de estos marcadores como método para valorar la respuesta al tratamiento o la presencia de recidivas (41).

### **2.3.3 Anatomía Patológica**

El diagnóstico definitivo del cáncer de ovario es histológico, y por tanto la única forma en que se puede determinar con seguridad si un tumor de la región pélvica es canceroso es extrayendo una biopsia del área sospechosa y examinándola bajo un microscopio.

En pacientes que presentan ascitis, también se pueden usar muestras de líquido para diagnosticar el cáncer. Si el resultado de la citología del líquido peritoneal es positivo se puede diagnosticar el cáncer, pero si es negativo éste no se puede excluir. Generalmente las biopsias se realizan durante el propio acto quirúrgico. Otro método de diagnóstico consiste en obtención de pequeñas muestras de la tumoración mediante una aguja fina de biopsia guiada por tomografía computarizada o por ecografía. Este método se utiliza únicamente si la paciente no puede someterse a una cirugía debido a que el cáncer está en una etapa avanzada o debido a otra condición médica grave (7,12,34,40).

## **2.4 Estadificación:**

En el cáncer del ovario, el objetivo de la cirugía es obtener muestras de tejido para establecer el diagnóstico y determinar la etapa en que se encuentra el cáncer, así como para extirpar todos los depósitos de cáncer que midan más de 1 cm (35).

La clasificación por etapas o estadios de la enfermedad es el proceso en que se determina en qué grado se encuentra el cáncer. La mayoría de los casos de cáncer de ovario se clasifican durante la cirugía. Esto se realiza tomando muestras de tejidos de distintas partes de la pelvis y el abdomen para posteriormente analizarlas con un microscopio (7).

La clasificación por etapas o estadios de la enfermedad es muy importante porque el cáncer del ovario en diferentes etapas ofrece pronósticos diferentes y se trata en forma distinta.

El cáncer ovárico se clasifica según el Sistema AJCC/TNM. Éste describe la extensión del Tumor (T) primario, la ausencia o presencia de metástasis a los ganglios o Nódulos (N) linfáticos cercanos y la ausencia o presencia de Metástasis (M) a distancia. Este sistema se parece mucho al sistema que se usa actualmente por la mayoría de los oncólogos ginecológicos, llamado el sistema FIGO. Ambos sistemas usan los resultados de la cirugía para establecer las etapas reales.

### **Categorías T para el cáncer ovárico**

Indican el tamaño del tumor.

- Tx: No es posible una descripción de la extensión del tumor debido a información incompleta

- T1: El cáncer está presente solamente en los ovarios (uno o ambos)

- T1a: El cáncer está en un ovario, no ha penetrado fuera del ovario, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

- T1b: El cáncer está en ambos ovarios, no ha penetrado fuera de ellos, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

- T1c: El cáncer está en uno o ambos ovarios y ha penetrado fuera de ellos o está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

- T2: El cáncer está en uno o ambos ovarios, se está extendiendo a los tejidos pélvicos, y/o también se ha propagado a la superficie del recubrimiento pélvico.

- T2a: El cáncer se ha propagado al útero y/o a las trompas de Falopio, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

- T2b: El cáncer se ha propagado a otros tejidos pélvicos, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

- T2c: El cáncer se ha propagado al útero y/o a las trompas de Falopio y/o a otros tejidos pélvicos y está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

- T3: El cáncer está en uno o ambos ovarios y se ha propagado al recubrimiento abdominal fuera de la pelvis.

- T3a: Las propagaciones de los tumores son muy pequeñas y no se pueden ver a menos que sea mediante un microscopio.

- T3b: Las propagaciones de los tumores puede verse, pero miden menos de 2 centímetros

- T3c: Las propagaciones de los tumores miden más de 2 centímetros

### **Categorías N para el cáncer ovárico**

Las categorías N indican si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos regionales y, de ser así, cuántos ganglios se han afectado.

- Nx: No es posible la descripción de ganglio linfático ya que no hay suficiente información.

- N0: Ningún ganglio linfático afectado.

- N1: Hay células cancerosas en los ganglios linfáticos regionales cercanos al tumor

### **Categorías M para el cáncer ovárico**

Las categorías M indican si el cáncer se ha propagado a órganos distantes, tales como el hígado, pulmones o los ganglios linfáticos no regionales.

- Mx: No es posible describir la propagación a distancia ya que no hay suficiente información.

- M0: No hay propagación a distancia

- M1: Hay propagación a distancia

### **Categorías de grado histológico**

Mientras mayor es el grado, más probabilidad existe de propagación

- Grado 1: Bien diferenciado

- Grado 2: No tan bien diferenciado

- Grado 3: Mal diferenciado

### **Agrupación de estadios o etapas de la enfermedad:**

- Estadio I: El cáncer todavía está contenido dentro del ovario (o de los ovarios).

- Estadio IA: Se ha presentado cáncer en un solo ovario y el tumor está restringido al interior del ovario. La superficie externa del ovario no tiene cáncer. En los exámenes de laboratorio de las muestras de lavado del abdomen y la pelvis no se encontró ninguna célula cancerosa.

- Estadio IB: El cáncer está presente dentro de ambos ovarios, pero no hay ningún tumor en las superficies externas. En el examen de laboratorio de

las muestras de lavado del abdomen y la pelvis no se encontró ninguna célula cancerosa.

- **Estadio IC:** El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios y una o más de las siguientes condiciones están presentes:

Cáncer en la superficie externa de por lo menos uno de los ovarios.

En el caso de tumores quísticos, la cápsula tiene al menos una ruptura.

En el examen de laboratorio se encontraron células cancerosas en el líquido o en las muestras de lavado del abdomen.

- **Estadio II:** El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y también se ha propagado a otros órganos en la pelvis (como el útero, las trompas de Falopio, la vejiga, el colon sigmoide o el recto).

- **Estadio IIA:** El cáncer se ha propagado, o ya ha invadido, al útero, o a las trompas de Falopio o a ambos órganos. En el examen de laboratorio de las muestras de lavado del abdomen no se encontraron ningunas células cancerosas.

- **Estadio IIB:** El cáncer se ha propagado a otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto. En el examen de laboratorio del líquido del abdomen no se encontraron ningunas células cancerosas.

- **Estadio IIC:** El cáncer se encuentra en los órganos ubicados en la pelvis, al igual que en las etapas IIA o IIB, y en el examen de laboratorio se encontraron células cancerosas en las muestras de lavado del abdomen.

- **Estadio III:** El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y una o más de las circunstancias siguientes están presentes: (1) el cáncer se ha propagado más allá de la pelvis, al recubrimiento del abdomen, (2) el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos.

- **Estadio IIIA:** Durante la cirugía de clasificación por etapa, el cirujano puede ver que el cáncer se encuentra en el ovario o los ovarios, pero no

puede ver cáncer a simple vista (que se pueda ver sin un microscopio) en el abdomen y el cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos. Sin embargo, cuando las biopsias se examinan microscópicamente, se encuentran diminutos depósitos de cáncer en el recubrimiento de la parte superior del abdomen.

- Estadio IIIB: El cáncer está presente en uno o ambos ovarios y hay depósitos de cáncer en el abdomen, los cuales son lo suficientemente grandes como para que el cirujano los pueda ver, pero no miden más de 2 cm de ancho (aproximadamente de pulgada). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.
- Estadio IIIC: El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios y una o ambas de las circunstancias siguientes está presente:

El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos

En el abdomen hay depósitos de cáncer que miden más de 2 cm de diámetro

- Estadio IV: Esta es la etapa más avanzada del cáncer del ovario. El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios. Han ocurrido metástasis a distancia (propagación del cáncer al interior del hígado, los pulmones u otros órganos que están fuera de la cavidad peritoneal). Si se encuentran células de cáncer del ovario en el líquido pleural (procedentes de la cavidad que rodea los pulmones) también es evidencia de que la enfermedad se encuentra en la etapa IV.

## **2.5 Tratamiento**

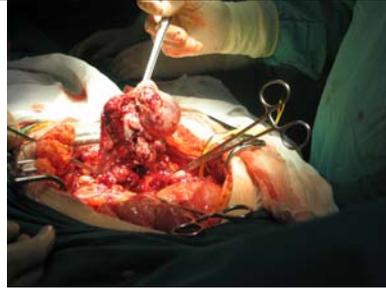
El tratamiento del cáncer epitelial de ovario es multidisciplinario. El primer paso consiste en el tratamiento quirúrgico, para confirmar el diagnóstico de sospecha, evaluar la extensión y estadificar la enfermedad. La quimioterapia tiene un papel muy importante en el tratamiento de este tipo de cáncer, sobre todo en los últimos años, desde la introducción de nuevos fármacos como los taxanos o los derivados del platino. La radioterapia y la hormonoterapia también tienen papel en el tratamiento de este tipo de tumores (12,13,14).

### **2.5.1 Tratamiento quirúrgico**

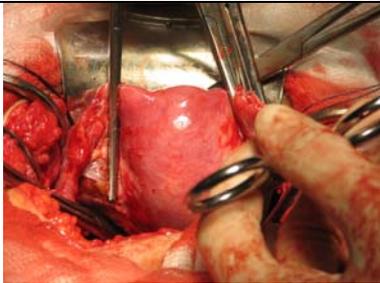
El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario se realiza con doble intención: diagnóstico y estadificación de la enfermedad, y exéresis de la mayor cantidad de masa tumoral. Tradicionalmente se ha realizado mediante cirugía abierta, aunque en algunos centros especializados, con personal bien entrenado en cirugía endoscópica, se puede realizar una laparoscopia con fines diagnósticos y terapéuticos en estadios iniciales, y para valorar las posibilidades de reseccabilidad en estadios avanzados. Para que una cirugía se considere óptima, la masa tumoral residual en la paciente debe ser  $< 2$  cm. Los pasos quirúrgicos obligatorios para la estadificación del cáncer de ovario incluyen citología peritoneal, biopsias peritoneales múltiples, histerectomía total con anexectomía bilateral, omentectomía, apendicectomía, y linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica. El objetivo de la cirugía es eliminar el mayor volumen posible del tumor. Incluso en pacientes en los que no es posible extirpar todo el cáncer, la disminución del volumen tumoral mejora el tiempo y la calidad de la supervivencia. Recientemente en los casos de enfermedad generalizada en los que la cirugía implica una excesiva mutilación o un grave riesgo quirúrgico, se puede iniciar el proceso terapéutico con quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía.



**Figura 22: Lavado y aspiración de líquido abdominal para citología**



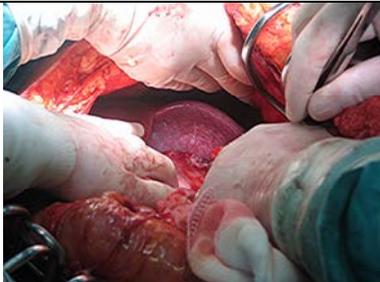
**Figura 23: Extirpación de masa tumoral**



**Figura 24: Histerectomía**



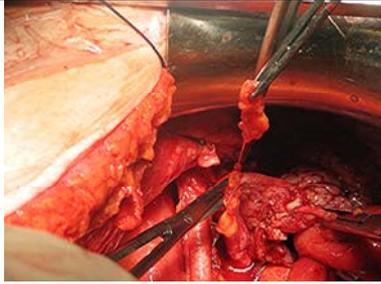
**Figura 25: Apendicectomía**



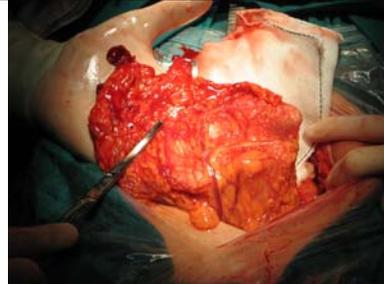
**Figura 26: Palpación hepática para descartar metástasis**



**Figura 27: Biopsias estadificación**



**Figura 28: Linfadenectomía pélvica**



**Figura 29: Omentectomía**

En el extremo opuesto se encuentran los casos seleccionados de mujeres jóvenes sin deseos genésicos cumplidos con tumores limitados al ovario, sin rotura capsular, en las que se puede realizar anexectomía, uni o bilateral, según la extensión de la enfermedad. Los criterios para la cirugía conservadora serían pacientes jóvenes, con deseos genésicos o indecisas; realización de anexectomía unilateral con estadificación quirúrgica completa y ovario contralateral normal; biopsia de endometrio negativa; carcinomas epiteliales de bajo potencial de malignidad en estadio I o II o carcinoma invasor en estadio Ia, G1-G2; tumores de células germinales; tumores de células estromales en estadio Ia; posibilidad de vigilancia postoperatoria rigurosa y estrecha; extirpación del ovario contralateral en el caso de carcinomas epiteliales una vez completados los deseos genésicos; firma previa del consentimiento informado por parte de la paciente (16).

### **Cirugía radical o curativa**

El objetivo es la extirpación total y definitiva del tumor localizado y de su drenaje linfático regional, con la intención de lograr la curación. Ésta se obtiene en aproximadamente el 60% de los pacientes con diagnóstico clínico precoz (tumores T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> o T<sub>3</sub>, sin adenopatías y sin metástasis).

Habitualmente, especialmente en tumoraciones con diagnóstico ecográfico muy sospechoso de malignidad y con marcadores tumorales elevados, el abordaje suele ser mediante laparotomía media, que en casos necesarios puede extenderse desde la apófisis

xifoides hasta el pubis, para tener un acceso correcto al espacio supramesocólico. Cuando hay dudas sobre la naturaleza de la tumoración se puede realizar una laparoscopia para valorar mejor la extensión de la enfermedad y tomar biopsias, siempre que se haya advertido a la paciente de la posibilidad de cirugía abierta y radical según el diagnóstico histológico, y previa firma del consentimiento informado correspondiente.

Para la correcta estadificación quirúrgica del cáncer de ovario se deben seguir los siguientes pasos: histerectomía total con doble anexectomía; lavados citológicos peritoneales; inspección y palpación de la superficie peritoneal; biopsia de lesiones sospechosas; resección o biopsia de adherencias adyacentes al foco tumoral primario; biopsias aleatorias del peritoneo vesical y fondo de saco de Douglas, espacios parietocólicos bilaterales y hemidiafragma derecho; omentectomía infracólica; apendicectomía (tumores mucinosos); linfadenectomía pélvica (ilíaca externa y común); linfadenectomía aortocava hasta la vena renal izquierda.

La exploración visual del foco tumoral primario permite determinar sus características morfológicas, la presencia de metástasis y delimitación de su extensión y resecabilidad. Esta masa tumoral suele estudiarse anatomopatológicamente durante el mismo acto quirúrgico. Ante la menor duda del patólogo se debe diferir el diagnóstico.

Una vez realizado el diagnóstico histológico de carcinoma se debe investigar minuciosamente la extensión de la enfermedad por los órganos abdominopélvicos.

En primer lugar, se debe obtener muestras de la cavidad abdominal mediante lavados en ambos espacios parietocólicos, fondo de saco de Douglas y cúpula subdiafragmática para estudio citológico, con el objetivo de detectar focos microscópicos peritoneales subclínicos. En caso de presencia de ascitis se debe tomar una muestra del líquido ascítico para estudio citológico antes de la apertura completa del peritoneo.

El estado de los órganos abdominales se realiza por visión directa y por palpación, comenzando por el compartimiento supramesocólico, continuando hacia el abdomen, y finalizando en la pelvis. En caso de detectar alguna irregularidad o implantes dudosos se debe proceder a la toma de muestras para estudio histológico. Si no se observan irregularidades se deben realizar biopsias aleatorias múltiples peritoneales y de la superior del abdomen (epiplon, diafragma y ganglios linfáticos retroperitoneales). En tumores de tipo mucinoso se debe realizar también apendicectomía.

En pacientes con enfermedad en estadios tempranos es especialmente importante valorar la citología y biopsias peritoneales, ya que influyen mucho en la estadificación de tumor. Este protocolo se debe seguir en la mayoría de pacientes, excepto en casos muy seleccionados de pacientes jóvenes sin deseos genésicos cumplidos y tumores limitados al ovario (27).

### **Cirugía paliativa**

Está indicada en los casos en que la enfermedad se limita a zonas anatómicamente resecables y siempre el restablecimiento de la continuidad del tubo digestivo no interfiera la fisiología de la nutrición y las condiciones previas de la paciente permitan tolerar el traumatismo quirúrgico. Está dirigida a la eliminación de la mayor masa tumoral posible (inextirpable por otra parte) y la cirugía se considera óptima si el tamaño del tumor residual es menor de 1 cm. En primer lugar se debe valorar la cavidad abdominal completa, para cuantificar la extensión del tumor primario, afectación de órganos secundarios e implantes metastásicos. Con frecuencia la anatomía está distorsionada y la carcinomatosis puede extenderse hasta estructuras del abdomen superior. La cirugía satisfactoria puede estar dirigida a complicaciones concretas (cuadros álgicos y compresivos no solucionables por otros medios). En pacientes con enfermedad en estadios avanzados la eliminación quirúrgica de la mayor cantidad de masa tumoral puede incluir resección intestinal con o sin colostomía hasta en un 25 %, por lo que existen dudas en cuanto a la mejoría real de la supervivencia a cinco y 10 años tras esta cirugía tan radical. Sí que se acepta que la eliminación del volumen tumoral a menos de un cm de tumor residual prolonga una supervivencia de buena calidad. La linfadenectomía lumboaórtica constituye el último tiempo de la intervención, ya que hasta un 60 % de cánceres en estadios avanzados tienen ganglios infiltrados, y la refractariedad de los ganglios tumorales a la quimioterapia. Es obligatoria en el caso de que las adenopatías retroperitoneales sean palpables, pero en caso contrario su realización es controvertida.

La enfermedad extraabdominal (estadio IV) no es contraindicación para la cirugía citoreductora, siempre que las condiciones anatómicas, clínicas y previsiones de resecabilidad justifiquen su realización (16,27).

Los factores que implicarían inoperabilidad serían: afectación intestinal masiva; infiltración de la raíz del mesenterio; metástasis hepáticas profundas; extensión al ligamento gastroduodenal; afectación porta-hepática; infiltración retroperitoneal severa con riesgo de compromiso vascular (7,12,27).

### **Cirugía recidivas**

Está indicada en los siguientes casos:

- a) para establecer la naturaleza de la nueva lesión
- b) para obtener material con el fin de determinar receptores hormonales en cáncer de mama
- c) para extirpar masas recidivantes en cánceres de crecimiento lento, y *d*) como parte de una segunda laparotomía, ya sea porque se haya establecido previamente como control evolutivo o ante sospechas de recidiva (por ejemplo, elevación de marcadores tumorales sin evidencia clínica de recidiva), sobre todo en casos de cáncer de colon y de ovario (16,27).

### **Cirugía metástasis**

Es una modalidad en expansión, merced a los resultados (en especial en las metástasis hepáticas, pulmonares y cerebrales) que sugieren la posibilidad de obtener la curación en casos extendidos. Está indicada cuando hay una sola metástasis en una localización quirúrgicamente accesible. El problema fundamental reside en asegurar la ausencia de otras metástasis y en completar con quimioterapia postoperatoria el tratamiento quirúrgico, puesto que la evidencia macroscópica de una sola metástasis no excluye la existencia de afección subclínica de otros órganos (16).

#### **2.5.2 Quimioterapia**

El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario puede completarse mediante la quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgica. Los fármacos y protocolos utilizados varían

en función del tipo histológico del tumor, de su estadio, edad y estado basal de la paciente, tratamientos previos (12,14,22)...

Para las pacientes con cáncer de ovario los agentes más utilizados son:

- Alquilantes: Son compuestos químicos que interfieren en la división celular al inhibir la replicación del DNA estableciendo sólidos puentes de unión entre ambas hebras del DNA.

- Platino y análogos: A partir de la demostración realizada por Rosenberg en 1965 de que una corriente eléctrica transmitida por electrodos del platino inhibía el crecimiento de *Escherichia coli* en un medio de cultivo líquido, se ensayó la actividad antiproliferativa celular de varios derivados. El más efectivo fue el cisplatinodiaminodiclorido (*CPDD*). Su mecanismo de acción es semejante al de la alquilación.

- Inhibidores de la topoisomerasa

Las topoisomerasas posibilitan la resolución de los problemas topológicos relacionados con la configuración terciaria de las moléculas del DNA. La separación de las dos cadenas complementarias de DNA durante el proceso de replicación, genera una serie de distorsiones que, sin la acción de estas enzimas, darían lugar a la interrupción del ciclo celular (12,14).

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario requieren quimioterapia, bien neoadyuvante, o coadyuvante. Estos tumores son muy sensibles a los agentes alquilantes. Las pacientes que más se benefician de la quimioterapia son aquéllas en estadios iniciales con afectación peritoneal subclínica, en las cuales la cirugía únicamente conlleva hasta un 30 % de fracasos. Casi todos los protocolos incluyen cisplatino o carboplatino como fármacos básicos, que además tienen menos efectos secundarios renales y neurológicos. Suelen administrarse por vía intravenosa, en combinación con otros agentes como ciclofosfamida, doxorubicina, adriamicina, hexametilmelanina o etoposida. El taxol también es un fármaco muy eficaz, y se utiliza como tratamiento secundario (en algunos casos ya como primera elección). La mayoría de regímenes de tratamiento consisten en intervalos de cuatro semanas por ciclos de seis meses. En algunos centros también se utiliza

quimioterapia intraperitoneal. Estos regímenes permiten conseguir en el cáncer de ovario en estadios III y IV un 75% de respuestas objetivas, el 30-40% de las cuales son completas. De estas últimas, el 50% muestra una respuesta completa de tipo histológico (comprobada por segunda laparotomía), y de ellas, a su vez, el 50% presenta una supervivencia prolongada. Los estudios preliminares de quimioterapia intensiva con TMO han mostrado resultados muy alentadores en términos de largas supervivencias, especialmente en las mujeres que presentaban enfermedad menor de 2 cm tras la segunda laparotomía. Estas pacientes, así como aquellas que de entrada presentan enfermedad mayor de 2 cm, deben ser sin duda objeto de investigación con quimioterapia intensiva y TMO; por el momento no existe recomendación estándar de tipo alguno en este tumor. En pacientes con mal estado general el tratamiento se puede realizar con un alquilante, como melfalán oral, aunque parece que este tratamiento no es tan eficaz como el cisplatino (14,22).

### **Bases y definición de la quimioterapia de intensificación**

Por el momento, la vía más prometedora para superar la resistencia celular a la quimioterapia es la utilización de dosis ultra altas de quimioterapia, como se ha probado en modelos experimentales. La existencia de una relación dosis-respuesta se apoya en las investigaciones preclínicas desarrolladas en modelos *in vitro* e *in vivo*, así como en modelos animales y humanos.

A la utilización de dosis altas de quimioterapia se la denomina *quimioterapia intensiva*, considerándose como tal a aquella que obliga en el 100% de los casos al ingreso del paciente con el fin de llevar a cabo cuidados de soporte –principalmente hematológicos– a fin de acortar o prevenir la intensidad y la duración de los efectos secundarios.

Es evidente que, en general, la quimioterapia intensiva en los tumores sólidos, al menos en varios de ellos, permite conseguir una mayor tasa de respuestas totales y de respuestas completas, pero dada la toxicidad del tratamiento, el alto coste y la tecnología empleada, el objetivo final de este tratamiento debe ser exclusivamente el aumento de la supervivencia.

La quimioterapia intensiva, seguida de rescate medular con reinfusión de médula ósea (TMO), se inició hace ya más de 30 años, y en la actualidad tiene unas indicaciones claras y precisas en la mayoría de los tumores hematológicos. Sin embargo, su introducción en el campo de los tumores sólidos es muy reciente y se encuentra aún en fase experimental. La obtención de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea del propio paciente, su criopreservación y su ulterior reinfusión tras la quimioterapia a altas dosis es una técnica denominada trasplante autógeno de médula ósea (ATMO). En los últimos años se ha desarrollado el trasplante autógeno de células progenitoras hematopoyéticas circulantes, que consiste en la infusión de dichas células obtenidas de la sangre periférica de los pacientes, mediante métodos de citoaféresis con separadores celulares. Su objetivo fundamental es aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad o, lo que puede ser lo mismo, las curaciones. Por tanto, la quimioterapia intensiva debe realizarse en las situaciones más favorables, es decir, en pacientes con tumores quimiosensibles que se encuentran en respuesta completa o parcial muy importante, o como modalidad adyuvante para aumentar el porcentaje de pacientes curados. Jamás debe utilizarse en enfermos refractarios o en recaída, excepto en el caso de tumores quimiocurables (22,34).

Otras nuevas estrategias de aplicación intentan evitar la resistencia a los citostáticos alternando pautas sin resistencia cruzada (quimioterapia alternante) o dirigiendo directamente la perfusión medicamentosa al órgano o sistema afecto (quimioterapia intracavitaria). Quimioterapia intraperitoneal. Estudios farmacocinéticos detectan diferencias de concentración entre la cavidad peritoneal y el plasma tras la administración de diversos citostáticos. Esto se debe a que cuando las moléculas del citostático tienen un elevado peso molecular y escasa liposolubilidad, el peritoneo actúa como una barrera de difusión que enlentece el aclaramiento intraperitoneal. Esta técnica es más efectiva sobre nódulos de menos de 2 cm de diámetro que en masas mayores. Se investiga en especial en el cáncer de ovario y en el mesotelioma peritoneal. En estos casos, el citostático más utilizado es el CPDD (12,12,22).

A la hora de comenzar el tratamiento quimioterápico las pacientes se clasifican según su estadio. Las pacientes con cánceres en estadios avanzados o aquéllas que presentan recidivas siempre necesitan quimioterapia, bien neoadyuvante, o coadyuvante a la cirugía. En algunos casos en estadios precoces llamados de alto riesgo, también se administra quimioterapia coadyuvante, ya que parece que con tratamiento quirúrgico como única estrategia terapéutica recidivan en un 45-50 % de los casos. Estos son los cánceres en estadio IA y IB de alto grado de celularidad o del subtipo de células claras, y cánceres de cualquier histología en estadios IC y II (12,14,22).

### **Estadios iniciales de alto riesgo**

En estos casos la quimioterapia se administra coadyuvante a la cirugía, con el objetivo de disminuir el riesgo de recidiva de la enfermedad y de aumentar la supervivencia de las enfermas. Actualmente los protocolos más utilizados incluyen 3-4 ciclos de carboplatino-paclitaxel.

### **Tratamiento de primera línea en estadios avanzados**

El tratamiento estándar está basado en la combinación de carboplatino y paclitaxel. Para cánceres refractarios al tratamiento se han introducido nuevas drogas como gemcitabina, topotecan o adriamicina junto a la asociación ya comentada de carboplatino-paclitaxel. En estudios iniciales hay algunas series que demuestran tasas de respuesta de hasta el 100 % de los tumores, aunque todavía no se ha demostrado que aumente la supervivencia global de las pacientes. También queda por estudiar si la administración debe ser concomitante o secuencial.

Dado que estos tumores son muy quimiosensibles parece lógico pensar que la administración de dosis elevadas de fármacos pueda conseguir superar la resistencia que algunos tumores presentan a las dosis convencionales. Estas dosis altas de quimioterapia se pueden conseguir bien mediante implantes peritoneales, o bien combinando las altas dosis de quimioterapia con un trasplante autólogo de médula ósea o células progenitoras de sangre periférica.

Las pacientes que más se beneficiarían de la quimioterapia intraperitoneal serían aquéllas con enfermedad residual < 2 cm. Se ha demostrado que la administración de cisplatino y de paclitaxel intraperitoneal es activa en pacientes con un volumen tumoral pequeño, y con una toxicidad aceptable, pero a pesar de esto la quimioterapia intraperitoneal no se considera como tratamiento de primera línea en el cáncer de ovario en estadio avanzado ya que su administración es compleja y a que no actúa sobre la enfermedad ganglionar retroperitoneal o a distancia (12,12,22).

### **Tratamiento de la enfermedad resistente o recidivante**

A pesar de la gran quimiosensibilidad de estos tumores, presentan una alta tasa de recidivas, y hay un porcentaje de tumores resistentes al tratamiento. Los tumores que no responden al tratamiento de primera elección o bien que recidiven tras él se consideran incurables, y para estos casos cuando se aplica quimioterapia de segunda línea se hace con intención paliativa. En pacientes con tumores resistentes pero de avance lento y en aquéllas con tumores recidivantes pero que responden al tratamiento quimioterápico se puede conseguir un alargamiento de la supervivencia.

Las posibilidades de respuesta al tratamiento dependen fundamentalmente de la respuesta al tratamiento previo y del tiempo transcurrido entre la quimioterapia de primera línea y la recidiva, llamado intervalo libre de progresión. Se recomienda que las pacientes con un intervalo libre de progresión tras el tratamiento de primera línea superior a 6 ó 12 meses se traten en la recidiva con un compuesto platino, y a las pacientes resistentes al tratamiento de primera línea o con un intervalo libre de progresión inferior a seis meses se recomienda tratar con fármacos diferentes.

Las tasas de respuesta están alrededor del 20 %, con una mediana de duración de 5 a 9 meses (12,12,22).

### **2.5.3 Radioterapia**

La base de la acción biológica de las radiaciones ionizantes se debe a su capacidad de producir radicales libres al interaccionar con la materia y ceder la energía que

vehiculizan. Los radicales libres actúan produciendo roturas en enlaces en moléculas biológicas, entre las que la más sensible es el DNA. Todo ello redunda en la inactivación celular (daño letal) o en lesiones más o menos reparables (daño subletal).

En mujeres con tumor mínimo residual la radioterapia externa postquirúrgica de la totalidad del abdomen puede ser tan eficaz como la quimioterapia, aunque tiene más efectos secundarios, fundamentalmente por obstrucción gastrointestinal.

Por vía intraperitoneal se puede utilizar el fosfato crómico coloidal radiactivo ( $^{32}\text{P}$ ), pero sólo en pacientes con enfermedad en estadios muy precoces, sin tumor residual macroscópico, ya que requiere una distribución completa y uniforme de la suspensión radiactiva (12,14,34).

#### **2.5.4 Hormonoterapia**

Los receptores hormonales son proteínas con capacidad de unión a la molécula hormonal. Las hormonas esteroideas (estrógenos, andrógenos y progestágenos) al unirse con su receptor correspondiente pueden activar la replicación de un gen concreto, y de esta forma participan en la proliferación de determinadas neoplasias como el cáncer de mama, ovario y próstata. La hormonoterapia en la especie humana resulta eficaz en varios tumores. En el cáncer de ovario algunos compuestos como el tamoxifeno o los agonistas de LHRH han mostrado ser útiles, ya que son tumores hormonodependientes (25).

#### **2.5.5 Tratamientos biológicos**

En la actualidad están en investigación tratamientos biológicos cuyo mecanismo consiste en inhibir procesos o vías alterados en las células neoplásicas, como los inhibidores de la farnesiltransferasas, inhibidores de las metaloproteinasas, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos antiHer2-neu (Herceptin) o anti EGFR (2).

Tras el tratamiento integral del cáncer de ovario se ha propuesto una nueva exploración quirúrgica o cirugía de segundo vistazo (second look surgery) para valorar el

grado de enfermedad tras el mismo, y para reseca cualquier afectación maligna residual. Con esta cirugía se puede valorar el efecto del tratamiento primario, pero no está comprobado que tenga efectos beneficiosos clínicos importantes en estas pacientes, y controles periódicos que incluyan valoración de otros antígenos relacionados con el tumor así como la exploración física y las técnicas de imagen sí parecen estimar el estado de enfermedad de las pacientes tratadas de manera muy eficaz, por lo que en pacientes asintomáticas no parece indicada la cirugía de segundo vistazo (14).

Existen casos concretos en los que está indicada cirugía citorreductora secundaria: cuando existe enfermedad clínicamente oculta y reseca, enfermedad clínicamente aparente tras el tratamiento con cirugía y quimioterapia, o en casos de enfermedad progresiva tras el tratamiento de citorreducción primaria comprobada durante el régimen de quimioterapia neoadyuvante (12,16).

En pacientes con enfermedad metastática recurrente la quimioterapia de rescate proporciona un 10 % de respuestas, parciales y de breve duración. En caso de metástasis intraabdominales con obstrucción intestinal, la resección, derivación o enterostomía normalmente tiene efectos paliativos importantes. En pacientes con derrame pleural se puede llegar a requerir toracocentesis y esclerosis pleural. En pacientes con metástasis tardías (hígado, encéfalo y meninges) puede ser útil la radiación delimitada (14).

### **3 Introducción al estudio del funcionamiento y aplicaciones de la ecografía**

#### **3.1 Ecografía bidimensional**

La ecografía es el único método de imagen por el momento que tiene acceso tanto transabdominal como transvaginal. La sonda transvaginal ó transrectal está muy próxima al órgano de estudio, por lo que tiene un transductor de alta frecuencia de 5 ó 7,5 MHz, lo que

conlleva una mejor resolución axial con menor penetración tisular. Es útil para encontrar masas en el ovario, pero no indica con precisión cuáles masas son cáncer y cuáles se deben a enfermedades benignas del ovario. Se utiliza para describir con mayor precisión la morfología del aparato genital femenino interno, ya que tiene mayor resolución y es más fiable para diferenciar las verdaderas masas de origen anexial de aquéllas de origen intestinal (4,8), aunque cuando se detectan tumoraciones pélvicas mayores de 5-6 cm se recomienda complementar el estudio con ecografía transabdominal. La sonda abdominal tiene una frecuencia de 3,5 MHz, por lo que consigue mayor penetración tisular y es más útil para masas anexiales de gran tamaño y persistentes, aunque no discrimina la naturaleza benigna o maligna de dichas lesiones. Esta ventana de acceso también es útil para demostrar la presencia de ascitis, masas hepáticas o líquido libre retroperitoneal (4).

En el estudio de las masas anexiales es muy importante el análisis detallado inicial de la morfología de las mismas. También tiene mucha importancia el estudio de la vascularización, ya que se ha demostrado que la carcinogénesis de muchos tumores, entre los que se incluyen los de ovario, está íntimamente relacionada con la neovascularización, término introducido por Herting en 1935 para definir la formación de nuevos vasos a partir de otros ya existentes (57). Con ecografía bidimensional todas las masas anexiales sólidas se consideran potencialmente malignas, lo que supone una tasa muy elevada de falsos positivos. Con el uso de la tecnología Doppler color y pulsado, se mejora la agudeza diagnóstica, aunque los resultados todavía son de valor limitado (64,60).

Como norma general las masas quísticas son de origen funcional o benigno, se caracterizan por no tener ecos en su interior, bordes libres, y transmitir a su través. Si el contenido es proteináceo, sanguinolento o de restos celulares pueden presentar escasos ecos en su interior. Las masas malignas son aquéllas de límites irregulares, con componente sólido, bordes irregulares o discontinuos, y asociados a la presencia de líquido intraperitoneal. La presencia de tabiques internos y ecogénicos en una masa puede sugerir una neoplasia ovárica epitelial, aunque también se asocia a hemorragia quística, contenido hemático parcialmente coagulado, o a quistes dermoides con material sebáceo. La presencia de líquido intraperitoneal libre en el cuadro clínico de una paciente con masa pélvica aumenta la probabilidad de que esta masa sea una lesión neoplásica, que presenta rotura

capsular y diseminación, pero también puede ser debido a un transudado por un quiste o un ovario torsionado. La presencia de un componente sólido es el factor predictivo de malignidad más significativo en las masas ováricas. Para las masas que carecen de componente sólido otros factores discriminativos de malignidad son la localización central del flujo sanguíneo, la presencia de líquido intraperitoneal y la presencia de tabiques, especialmente gruesos (> 3 mm de espesor). Las dos masas benignas que más se confunden con malignas, tanto por sus características morfológicas como por el estudio de su vascularización son los endometriomas y los teratomas (4,9).

Otra de las ventajas de la ecografía es la posibilidad de utilizar el efecto Doppler para el estudio de la vascularización de una tumoración. El efecto Doppler es el cambio en la frecuencia recibida desde un receptor fijo, en relación a una fuente emisora en movimiento (Doppler JC, 1843). Este principio aplicado al ultrasonido (>20 KHz) nos permite conocer ondas de velocidad de flujo de un vaso determinado. Cuando la señal ultrasónica incidente pasa a través de un vaso sanguíneo, que contiene partículas en movimiento (hematíes), se produce una dispersión de la onda sonora. Durante este procedimiento los eritrocitos absorben pequeñas cantidades de energía que se vuelve a irradiar en todas direcciones. Si el hematíe se mueve con respecto a la fuente emisora, la energía dispersada que vuelve al transductor se desplazará en frecuencia; este desplazamiento depende de la velocidad de cada célula en movimiento. Al considerar una cavidad de un vaso sanguíneo llena completamente, la señal dispersada estará compuesta por todos los desplazamientos Doppler producidos por los hematíes. La velocidad de estas células es máxima en el centro de la cavidad y mínima en la pared del vaso, por lo que siempre hay un espectro de desplazamiento de frecuencias (61,63).

El ultrasonido emitido con una frecuencia determinada llamada frecuencia emisora (Fe), desde un transductor hacia una columna de partículas sanguíneas en movimiento, será dispersado y reflejado con una frecuencia diferente. La diferencia entre la frecuencia emitida y reflejada se llama frecuencia Doppler (Fd). La onda obtenida cae dentro del margen audible (1-20 MHz), siendo el sonido parte de sus características.

Como consecuencia, Fd es proporcional a la velocidad de flujo sanguíneo y se expresa en la fórmula:

$Vx \cos \alpha = \text{velocidad sanguínea}$

$$Fd = 2FexVx \cos \alpha$$

c = velocidad ultrasonido

$\alpha$  = ángulo de insonación

Hay varios aspectos de esta fórmula que son importantes de recordar: el ángulo de insonación debe ser el mínimo posible para obtener una adecuada onda de velocidad de flujo; la onda obtenida debe estar dentro del espectro audible (1-20 MHz), de forma que el sonido es parte de su característica.

El Doppler color es, esencialmente, el sistema computacional incorporado a la máquina de ultrasonido que asigna unidades de color, dependiendo de la velocidad y dirección del flujo sanguíneo. La ecografía Doppler color combina las imágenes en escala de grises con los flujos en color y refleja la diferencia de velocidad del flujo sanguíneo, que es proporcional a las diferencias entre las frecuencias incidentes y recibidas y al ángulo de la señal incidente. Por convención, se ha asignado el color rojo para el flujo hacia el transductor y el azul para aquel que se aleja. Las tonalidades más claras indican mayor velocidad, y las turbulencias se muestran con tonalidades verde (61,62,63).

Las características que se deben estudiar según el grupo de expertos IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) son (4,64,48,64):

Confirmar la presencia de lesiones (definidas como parte de un ovario o masa anexial cuya imagen no es compatible con la función fisiológica normal del ovario)

Determinación del origen de la masa y si está o no torsionada

Determinar la presencia y cantidad de tejido ovárico sano.

Estudio morfológico de la masa a estudio: Características y espesor de la pared, características de la estructura interna (presencia de septos, proyecciones papilares y proporción de componente sólido, presencia de sombras acústicas), ecogenicidad dominante de la tumoración a estudio.

Estudio de la vascularización del tumor.

Presencia o ausencia de ascitis.

Estudio del ovario contralateral y de otras alteraciones tubáricas o uterinas.

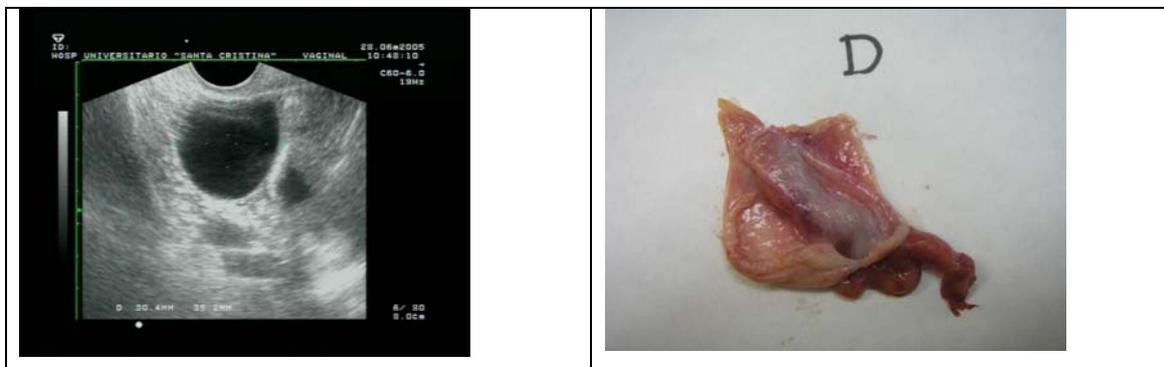
En los últimos años se ha visto que la angiogénesis es un proceso muy importante en la degeneración maligna de los tumores, por lo que se está investigando en el estudio de las características de estos vasos mediante Doppler color y Doppler pulsado. Folkmann demostró que los tumores sólidos no eran capaces de crecer más de 2 ó 3 mm si no tenían vasos neoformados enunciando la teoría actualmente conocida como angiodependencia de los tumores sólidos. Esta neovascularización o angiogénesis tumoral se establece por una respuesta local del organismo a las necesidades metabólicas de las células neoplásicas.

Durante el proceso del crecimiento de un tumor se distinguen dos fases: la primera o *fase prevascular*, en la que las células neoplásicas obtienen nutrientes mediante difusión, y la segunda o *fase vascular* en la que se produce la formación de nuevos vasos, y en la que se inicia el crecimiento rápido del tumor, en primer lugar local, y posteriormente a distancia.

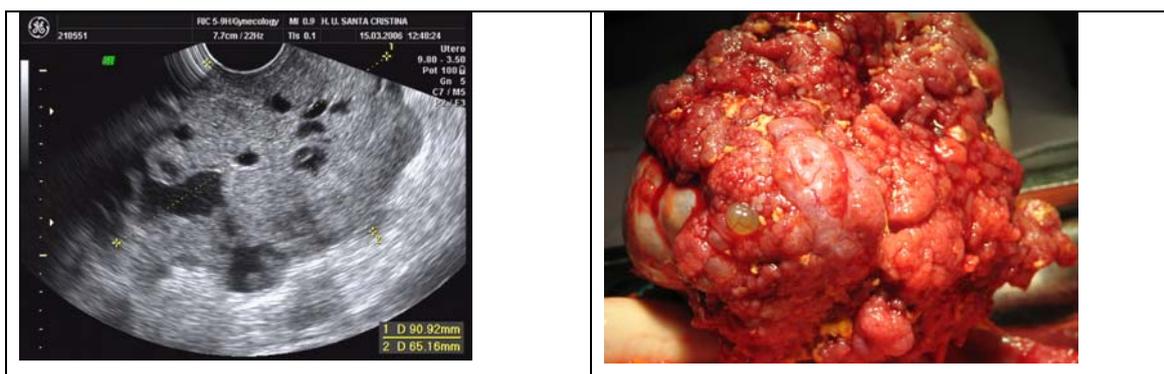
La angiogénesis favorece la extensión metastásica del tumor debido a la frecuente existencia de interrupciones en las membranas basales de los vasos neoformados, que quedan más accesibles a la invasión neoplásica; la producción de enzimas degradativos como las colagenasas por las células endoteliales, que favorece en el escape de células tumorales a la circulación general; y el aumento del área vascular total, que aumenta las posibilidades de metástasis. A mayor actividad angiogénica del tumor primitivo mayor actividad angiogénica de los implantes metastáticos (9,57).

Para aumentar la capacidad diagnóstica y disminuir los aspectos subjetivos se han creado distintos sistemas de puntuación con ecografía bidimensional para evaluar las masas anexiales. Aunque no son exactamente iguales, todos coinciden en que las masas irregulares, con límites mal definidos, paredes internas irregulares, de contenido sólido, con tabiques gruesos y con vascularización en su interior, son altamente sugestivas de malignidad. Es importante considerar además de las características morfológicas y

hemodinámicas de la tumoración a estudio la edad de la paciente, su estatus endocrino y momento del ciclo en que se realiza la exploración (4,9,47,49,50,51,54).



**Figura 30: Cistoadenoma de ovario**



**Figura 31: Carcinoma de ovario**

	0	1	2
Cápsula	Íntegra	Mal delimitada	No detectada
Superficie	Regular	Irregular	Muy irregular
Ecogenicidad	Quística	Refringente	Mixta
Pared	Lisa	Irregular	Papilas
Grosor pared	< 3 mm	> 3 mm	
Tabiques	0-1	2-3	Concluyentes
Vascularización	Hiliar	Tabiques	Intratumoral (IR < 0,2)

**Tabla 2: Sistema de puntuación de masas anexiales. Sassone/Timor-Trisch, 1991**

SCORE	PARED	SEPTO	PAPILAS	ECOGENICIDAD
1	< 3 cm	No	No	Anecoico
2	> 3 cm	< 3 cm		Baja ecogenicidad
3		> 3 cm		
4	Cápsula gruesa irregular	< 3 cm		
5	Cápsula no definible	> 3 cm		Heterogéneo o sólido

**Tabla 3: Sistema de puntuación de masas anexiales. Ferrazi, 1996**

Score	0	1	2
Límites	Precisos	Zonas mal delimitadas	Imprecisos
Contorno	Regular	Parcialmente irregular	Predominantemente irregular
Estructura interna	Sonoluscente	Ecorrefringente	Predominantemente irregular
Pared interna	Lisa y < 3 mm	Irregular y/o > 3 mm	Papilas
Tabiques	No	Grosor < 3 mm	Grosor > 3 mm

**Tabla 4: Sistema de puntuación de masas anexiales. Bajo, 2002**

puntuación	papilas	áreas sólidas	localización flujo	velocimetría
0	No	No	No o periférico	otras
2	Presente			Alta velocidad y baja resistencia
4		Presente	Central	

**Tabla 5: Sistema de puntuación de masas anexiales. Alcázar, 2003**

Otro aspecto importante a valorar en las masas de aspecto benigno es su persistencia frente a su regresión. En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas la aparición de una masa quística de aspecto benigno no implica cirugía inmediata, ya que cerca del 70 % de estos quistes regresan espontáneamente en dos o tres meses. Si una masa no regresa se deben considerar otras etiologías, y se debe valorar su extirpación, especialmente si crece o produce sintomatología. A veces se produce un aumento súbito de la tumoración por hemorragia intraluminal y/ torsión de la misma. En mujeres posmenopáusicas la presencia de una masa pélvica siempre implica mayor riesgo de que sea maligna, ya que no existe la patología funcional, aunque también parece que en estas mujeres las masas quísticas de un tamaño menor de 3 cm remiten espontáneamente en aproximadamente el 50 % de los casos en seis meses. Un 25 % permanecen estables y el 25 % restante aumentan de tamaño. En estos casos también hay que valorar junto a la clínica y a los valores séricos del Ca 125 la simple observación, punción del quiste o la cirugía (33,46,65).

Durante el seguimiento ecográfico de las pacientes con masas funcionales el aumento del tamaño de la tumoración, la aparición de áreas ecogénicas irregulares o de ascitis, son signos que nos deben poner de alerta ya que indican posible malignidad (9).



ováricos, que es autolimitada. Durante los procesos neoplásicos, estos procesos de neovascularización y vasodilatación vascular no son autolimitados, lo que permite el crecimiento de la tumoración. Se ha visto que estos vasos neoformados tienen unas características específicas que pueden ser estudiadas mediante el Doppler color y pulsado:

- escasez de fibras musculares en la capa media, lo que les da una menor resistencia al flujo vascular o impedancia
- presencia de comunicaciones o *shunts* arteriovenosos, que provocan un aumento en la velocidad de flujo
- distribución tortuosa y anárquica, lo que origina un patrón heterogéneo
- presencia de flujo diastólico, debido a las múltiples áreas de estenosis y vasodilatación.
- Pérdida de la hendidura protodiastólica o *notch* de la onda de flujo por la falta de capa muscular de estos vasos neoformados.

Al estudiar las características de la vascularización del ovario o de una masa anexial también es importante la localización de los vasos ya que la detección del flujo es más fácil donde hay actividad tumoral en crecimiento.

Con el Doppler color podemos obtener información de la vascularización de un tejido o tumor y de la distribución de sus vasos. Con el Doppler pulsado sobre las señales de color podemos obtener información de las resistencias y velocidades de los citados vasos. El patrón vascular típico de una tumoración maligna de ovario es aquella que contiene vasos tortuosos, zonas de estenosis y dilataciones, y la colocación desordenada y dispersa dentro de la tumoración, de predominio central o desde el interior de las proyecciones papilares (a diferencia de las masas de origen benigno cuyos vasos neoformados suelen presentar localización predominantemente periférica). En ocasiones en tumores de rápido crecimiento se comprime de forma gradual la zona central de la tumoración, que se isquemia y necrotiza, y puede ocurrir que en fases avanzadas de la enfermedad la zona central de la tumoración no tenga la neovascularización típica. La falta de componente muscular en la pared vascular origina una disminución en la impedancia de los vasos, que se manifiesta por ondas de flujo de baja resistencia y alta velocidad (9,57).

Para el análisis espectral de la onda de flujo existen unos índices que ayudan a cuantificar su forma.

La pulsatilidad o índice de resistencia (IR) se define como la velocidad sistólica máxima menos la velocidad diastólica final dividido entre la velocidad sistólica máxima. Se calcula desde la morfología de la onda.

$$IR = \frac{S - D}{S}$$

El índice de pulsatilidad (IP) se define como el máximo sistólico menos la velocidad diastólica final dividido entre la velocidad media. Contabiliza más la composición de las velocidades que la morfología de la onda

$$IP = \frac{S - D}{media}$$

La detección del flujo es más fácil donde hay actividad tumoral en crecimiento. Para obtener el máximo resultado de la función del Doppler pulsado se recomienda estudiar al menos tres vasos de cada área de color, y de cada uno de los vasos estudiados anotar el menor IR, menor IP, mayor pico de velocidad sistólica y si la onda conserva o no la hendidura protodiastólica o notch. Sin embargo aunque la aplicación del Doppler color parece útil para el estudio de las masas anexiales, no existe unanimidad de criterios en cuánto a su aplicación (9).

PARÁMETROS	PROBABLEMENTE BENIGNO	PROBABLEMENTE MALIGNO
Localización vascular	Periférica	Central
Máxima velocidad sistólica	Baja	Alta
Impedancia	Alta	Baja
Morfología de la onda	Muesca protodiastólica	No muesca protodiastólica
Densidad vascular	Baja	Alta

**Tabla 6: estudio de la vascularización de las masas anexiales. Fleischer**

Por lo general las masas pélvicas benignas presentan patrones de morfología de onda de alta resistencia, sin embargo las masas ováricas funcionales presentan patrones de onda de baja resistencia. Las masas de origen maligno como norma general presentan un incremento en el número de vasos, con alto flujo diastólico que refleja la neovascularización de los procesos malignos y supone la baja resistencia y la ausencia de muesca diastólica característica de estos tumores. Otras lesiones que pueden tener alto flujo diastólico son la inflamación tubárica o de masas intestinales y el mioma uterino (4,31).

A pesar de que el uso de la tecnología Doppler color y pulsado con ecografía bidimensional mejora la agudeza diagnóstica, los resultados todavía son de valor limitado y hasta el momento no se han demostrado diferencias significativas en los valores de impedancia para determinar la benignidad ó malignidad de una masa anexial (4,57).

Se discrepa en cuánto a qué parámetro debe utilizarse, y a si existe o no un punto de corte para determinar la benignidad o malignidad de una masa anexial, ya que se produce solapamiento si se usa aumento o disminución de la resistencia como único parámetro (57,53,55,56,66). Para algunos autores el punto de corte sería  $IP < 1$  ó  $IR < 0,4$ . Los valores de IP o IR menores de los límites citados serían indicadores de malignidad, pero este criterio no es seguido por todos los investigadores, y que los valores obtenidos de los índices de resistencia y pulsatilidad deben ser estudiados en el conjunto del contexto clínico de la paciente y en el estudio de la morfología de la tumoración. La resistencia vascular de los vasos del parénquima de una tumoración medida mediante Doppler no siempre representa su propia microangiogénesis, y es posible que la señal obtenida por ecografía Doppler demuestre el canal principal neovascularizado, representando la suma de resistencias del flujo del lecho vascular de un bloque de tejido. Los parámetros del flujo sanguíneo se deben a la gran cantidad de vasos sanguíneos, su estructura y aumento de permeabilidad, que aparece como acúmulo de flujo sanguíneo y cortocircuitos de baja impedancia. La presión intersticial incrementa, y también puede elevar la impedancia vascular (9,31).

Por otro lado no todos los equipos son iguales de sensibles. Con algunos se puede obtener la morfología de la onda en áreas en las que no se puede demostrar color; con otros no se puede generar la morfología de la onda a pesar de que se haya demostrado color. Cuanto más sensible sea el equipo para los flujos lentos, los valores de impedancia en ciertos tumores pueden decrecer, ya que podrían detectar vasos intraparenquimatosos no visualizados con aparatos menos sensibles para estos flujos lentos (9).

La falta de acuerdo es debida a varias causas:

- diversidad de aparatos utilizados
- falta de estandarización de la técnica (qué parámetros utilizar, qué punto de corte)
- experiencia del observador
- cierta subjetividad del método
- diferentes grupos poblacionales estudiados (57)

Así pues parece que las tumoraciones con morfología normal y con valores de IP elevados indican benignidad con muy alta probabilidad, las tumoraciones con morfología anormal y con valores bajos de IP indican malignidad con muy alta probabilidad, y aquéllos casos en los que existe discrepancia entre los hallazgos morfológicos de la ecografía bidimensional convencional y las características estudiadas mediante el efecto Doppler deben ser individualizados y englobados en el contexto clínico de la paciente, hallazgos de laboratorio o incluso complementados con otras técnicas de imagen (66,67).

Se necesita un avance en la valoración ecográfica de la angiogénesis tumoral pélvica, por lo que hay un interés creciente en la ecografía Doppler energía y en la ecografía Doppler tridimensional (9,68).

La sensibilidad de la ecografía Doppler color ha sido mejorada por la ecografía Doppler energía de (Power Doppler) ó angioecografía Doppler color, que refleja el número absoluto de hematíes que fluyen en la sangre. Es más independiente que la ecografía

Doppler color respecto al ángulo de insonación, pero se altera con el movimiento. Se visualiza con tonalidades de naranja y rojo, y aunque es capaz de detectar vasos de menor tamaño que la ecografía Doppler color, no da información sobre la dirección del flujo. Representa la energía total de la señal del Doppler, y muestra el flujo total en un área limitada. Es más sensible al flujo bajo, y así evita la dependencia del ángulo y la distorsión del Doppler color estándar (71).

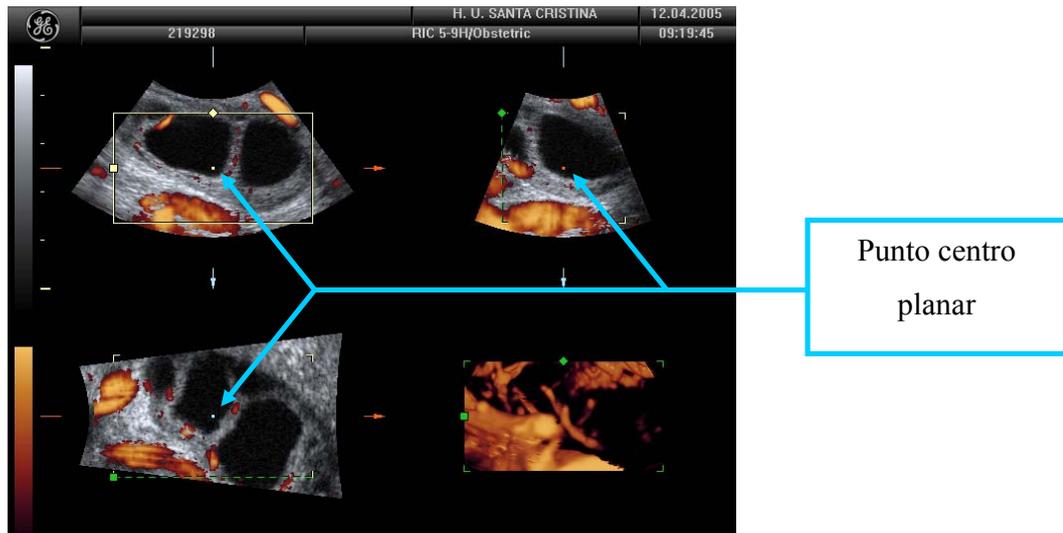
### **3.2 Ecografía tridimensional**

En los últimos años se han conseguido muchos avances tanto en conseguir imágenes computarizadas con ultrasonidos, como disminución del ruido y aumento de la señal receptora. Esto da lugar a imágenes con mayor resolución, más próximas a la realidad, todo ello sin ningún riesgo para el paciente. Actualmente la ecografía tridimensional es una técnica muy extendida. Se puede realizar con un método de barrido manual o automático, y con ambos métodos se obtiene de forma rápida un volumen de la masa a estudio, que posteriormente puede manipularse (66).

Los primeros intentos de conseguir imágenes tridimensionales con ecografía se remontan a los años setenta, aunque las primeras publicaciones que hablaban de la fiabilidad de esta técnica tienen escasamente una década (72). Los estudios realizados hasta el momento para determinar el valor diagnóstico de la ecografía tridimensional varían mucho en su diseño y en la población de pacientes aplicada, por lo que los resultados son muy amplios y contradictorios. Todavía no se han podido realizar estudios comparativos (73). El desarrollo de esta técnica va paralelo al desarrollo informático, lo que explica que esta técnica esté en continuo cambio y con gran variedad de aplicaciones que aparecen cada año, lo que requiere una formación continua de los ecografistas que se dedican a ella (72).

Dentro de la ecografía tridimensional existen varias modalidades de exploración, que van apareciendo conforme se producen los avances en esta técnica (72,74).





**Figura 34: Correspondencia entre planos**

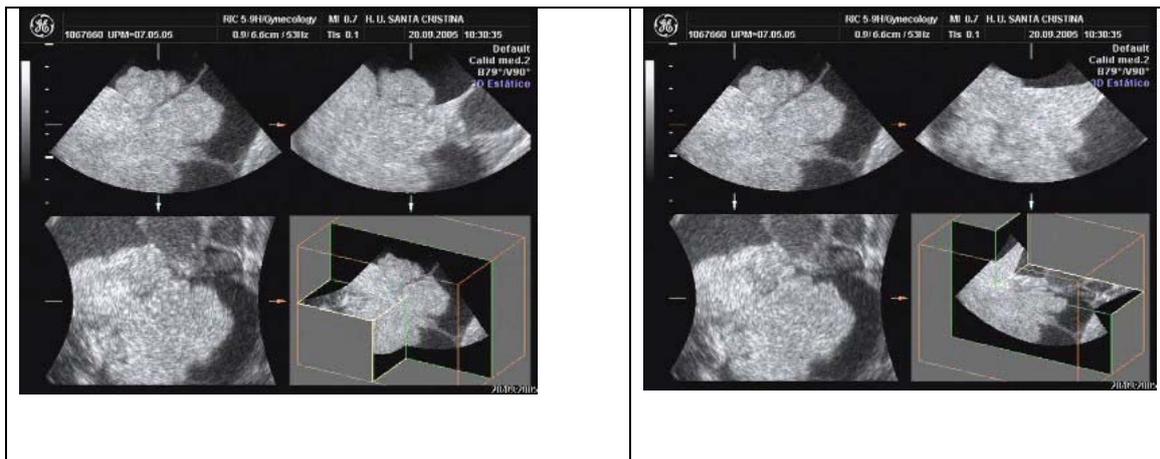
A partir de la imagen multiplanar, el cursor se puede manejar dentro de la caja de renderización activa. El punto donde se encuentra el cursor en cada plano (punto donde se cortan los tres planos en la reconstrucción tridimensional) aparece de un color diferente. Al mover el cursor dentro de un plano 2D, se mueve este punto en los otros planos del espacio, pudiéndose así estudiar estructuras espaciales. A partir de la imagen multiplanar se pueden realizar movimientos de rotación ó traslación de las estructuras, como con un escáner y se pueden utilizar los “bisturís electrónicos” para eliminar de la reconstrucción las partes que dificultan la visualización de la región que se quiere estudiar.

El modo 3D superficie sirve para realizar una reconstrucción de la superficie de la imagen, y aplicando una secuencia de cine rotacional, para girar la estructura reconstruída alrededor de un eje vertical u horizontal. Es muy usada en obstetricia para la reconstrucción de la superficie fetal.



**Figura 35: Vista de tumoración anovular en modo superficie**

El modo nicho es una espectacular forma de representar la imagen bidimensional en los tres planos del espacio, mediante la que se puede obtener una cuña de la estructura que se está estudiando y estudiar el contenido de la misma desde distintas posiciones, aunque su utilidad práctica es muy limitada.



**Figura 36: Tumoración anovular vista en modo nicho**

El modo VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis o VOLume CALculation), en castellano análisis virtual de un órgano asistido por ordenador o cálculo de volumen, es una herramienta de cálculo automático de volúmenes a partir de la rotación de la estructura que estamos estudiando, muy útil para medida y representación espacial de volúmenes. También nos da información de la superficie de dicha estructura y de su vascularización con la obtención de un histograma a partir de los datos obtenidos mediante la angioecografía Power Doppler del cuerpo, órgano o tumoración que estamos estudiando.

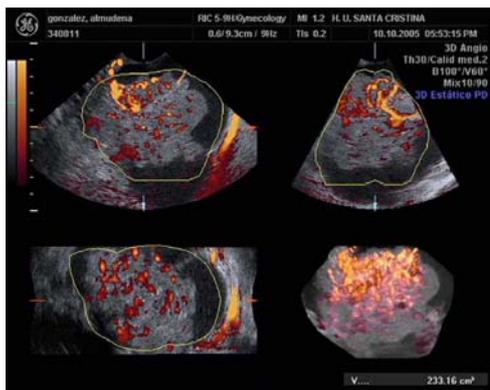


**Figura 37: Reconstrucción de tumoración anexial con VOCAL e histograma vascular**

El modo 4D se obtiene al añadir a la captura tridimensional el tiempo. Tiene el inconveniente de que cuando se quiere obtener mucha información se pierde la sensación de tiempo real, y es muy útil en obstetricia, para el estudio del comportamiento fetal. Para algunos autores este modo también aporta ventajas con respecto a la ecografía 2D en el momento de guiar agujas de punción-aspiración o toma de biopsias.

El modo angio 3D y 4D consiste en la representación en tres dimensiones del angio Power Doppler, y permite visualizar la vascularización de una región en tres dimensiones y la relación de los vasos con las distintas estructuras anatómicas. Si se combina con el modo

vocal se puede realizar la biopsia vascular, que permite analizar las señales de color en un volumen concreto. Las posibles aplicaciones ginecológicas de la ecografía tridimensional, de la ecografía doppler tridimensional y del doppler de alta energía o power doppler tridimensional serían tanto para el estudio del volumen de la masa como para la morfología vascular de un área o un volumen determinado. Con el PD3D se pueden representar vasos pequeños, de flujo lento, y pequeñas ramas (incluso las arteriolas con un diámetro de 100 micras), la densidad vascular de un área, el patrón de ramificación y las malformaciones arteriovenosas. Permite visualizar fácilmente el solapamiento vascular y su relación con otros vasos, tumores o tejidos circundantes. El estudio de la morfología vascular parece más prometedor que el estudio de los marcadores serológicos para detectar vascularización típica tumoral (10,11,66,77).



**Figura 38: Modo angiopower Doppler 3D**

El VCI o Volume Contrast Imaging es un modo que realiza un rastreo continuo de un grosor determinado (entre 1 y 20 mm) y así genera imágenes bidimensionales en tiempo real, y consigue mejorar la resolución del contraste. Se puede aplicar a los planos longitudinal y coronal. Es muy útil para el estudio de lesiones difusas, ya que valora mejor las características internas de las estructuras y es muy utilizada en el estudio de la mama.

El STIC o Spatio Temporal Image Correlation consiste en la captura de un volumen tridimensional que posteriormente se procesa y en el que las imágenes se elaboran para

obtener una secuencia de imágenes en 4D. Se utiliza para representar el ciclo cardiaco fetal en movimiento.

El B-flow utiliza la tecnología de la ecografía 4D para representar flujos vasculares, ya que potencia los ecos de la sangre circulante y permite la visualización de la hemodinámica intravascular en un formato de grises. Mejora el estudio tanto del flujo sanguíneo como de las paredes vasculares, muy útil para visualizar turbulencias. Tiene una mayor tasa de imágenes por segundo y mejor resolución axial que el Doppler color.

El modo inverso representa como ecopositivo lo que es líquido originalmente, y econegativo lo que es sólido. Esta técnica se utiliza en los estudios de esterilidad para el recuento de la reserva folicular del ovario. También parece útil para el estudio de los árboles vasculares y se está aplicando al estudio de la morfología fetal y valoración de quistes mamarios.



**Figura 39: Visualización de la vascularización con modo inverso**

El SRI o Imagen con Reducción de Spleckle reduce la perturbación por el moteado de los bordes de las imágenes captadas con ultrasonidos, y consigue así mejorar la resolución de contraste.

La función XTD-View o Extended View se utiliza para adquirir una imagen panorámica de una zona amplia del organismo, y se utiliza para estudiar la relación entre las distintas estructuras.

La modalidad TUI o Tomographic Ultrasound Imaging (imágenes tomográficas por ultrasonidos) ofrece múltiples cortes tomográficos y sucesivos de un determinado volumen en una sola pantalla. Recuerda al TC y RMN, pero no requiere de la utilización de contrastes para visualizar estructuras vasculares o huecas, no tiene riesgo de irradiación y es de bajo precio.

Para estudiar una imagen con ecografía tridimensional hay que añadir el término *voxel*, unidad mínima de volumen que se puede medir, similar al pixel de la ecografía bidimensional. Estos vóxeles tienen toda la información de la escala de grises y de color mediante una escala de intensidad del 0 al 100. La capacidad de la ecografía tridimensional se ha desarrollado en varias modalidades de diagnóstico.

La ecografía tridimensional aporta respecto a la bidimensional el plano coronal, que unidos a los cortes longitudinal y transversal de la ecografía bidimensional convencional nos permite realizar la reconstrucción volumétrica de los objetos examinados (78).

Un método utilizado con la ecografía tridimensional para estudiar las características morfológicas de una masa consiste en seleccionar una región de interés y realizar varios cortes de la misma, que posteriormente se pueden reconstruir para calcular volúmenes y con programas específicos ligados al ecógrafo generar índices para el estudio de la vascularización íntegra de la región de interés (60).

La obtención del volumen se realiza aplicando una caja de volumen (también llamada sector del área o región de interés) sobre una imagen capturada con ecografía bidimensional. El barrido se aplica de un extremo a otro de un ángulo prefijado anteriormente. Para obtener una imagen tridimensional la sonda debe mantenerse fija durante todo el barrido, y se recomienda a la paciente que contenga la respiración durante la exploración. Si queremos la captura en 4D (tiempo real) no es necesario. El tiempo de barrido depende del tamaño de la región de interés y de la calidad de la captura, aunque

suele ser inferior a un minuto. Durante el barrido en la pantalla se muestran cortes sucesivos de las imágenes bidimensionales que se están adquiriendo en cada instante (78).

Una vez obtenidos los datos se pueden analizar directamente después de la exploración, bien en el ecógrafo, o bien en un ordenador con un programa adecuado, o bien los datos se pueden almacenar para analizarlos posteriormente y también para enviarlos a otros observadores, por lo que esta técnica deja de ser observador dependiente.

Los datos de un volumen se visualizan en los tres planos del espacio. El corte deseado se puede obtener con la rotación de los planos alrededor del punto de encuentro de los mismos o centro de interés. El centro de interés se puede desplazar a lo largo de las líneas de intersección de los tres planos, de forma que se consigue el movimiento de los cortes individuales de las imágenes en paralelo. Cada vez que se mueve la imagen bidimensional en uno de los planos, el volumen tridimensional se actualiza instantáneamente. El usuario debe escoger la región de interés del total, la cual también puede moverse, rotar y medirse. Tras la reconstrucción volumétrica también se pueden eliminar las estructuras que interfieran en la visualización del objeto de interés.

Una vez realizada la captura del volumen las imágenes se pueden procesar, tanto en la escala de grises como en la escala de colores (72,74,78).

Dentro del modo gris existen distintas funciones de procesado:

El modo superficie permite el estudio de superficies. Los valores de grises de la superficie a estudio son los mismos que los valores originales, y se utiliza principalmente para estudio morfológico de irregularidades de las estructuras (tabiques, papilas).

El modo transparente es útil para estudio de estructuras calcificadas, quísticas, y vasos. En la opción transparente máximo, sólo aparecen los valores máximos de grises, y es útil para el estudio de huesos. El modo transparente mínimo sólo aparecen los valores mínimos de grises y se utiliza para el estudio de estructuras sólidas.

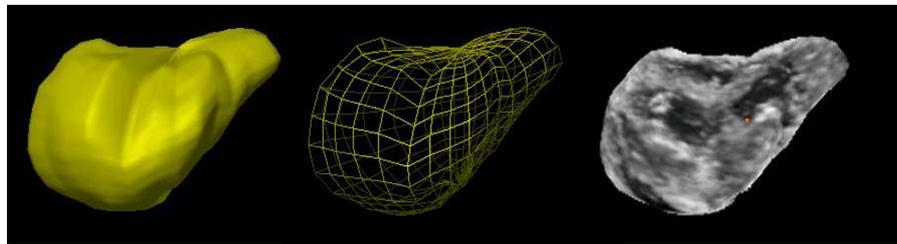
El modo Rayos X aparecen todos los valores de grises y sirve para ver estructuras sólidas en el interior de tejidos sólidos.

En el modo luz las estructuras más cercanas se representan más brillantes y las más lejanas más oscuras. Con la función umbral se pueden eliminar los ecos de intensidad

mayor o menor a los de una zona concreta que queremos estudiar, y de este modo conseguimos que dicha zona resalte.

La visualización en modo render ofrece diferentes imágenes de la reconstrucción tridimensional del órgano. Nos brinda la posibilidad de “navegar” dentro de las estructuras. Se caracteriza por:

- Proporcionar información sobre profundidad y relaciones espaciales.
- Dar imágenes realistas y fácilmente comprensibles.
- Múltiples modos de representación
- Útil en la visualización interna de masas anexiales



**Figura 407: Modo render**

El procesado de la imagen en color también puede ser de varios modos:

El modo color superficial se utiliza para examinar exclusivamente la arquitectura vascular de la pieza

El modo cuerpo cristalino (*glass body*) se utiliza para estudiar la relación de las formaciones vasculares con el tejido. Dentro del procesado de la imagen se puede ajustar el contraste, brillo e intensidad de la escala de grises y/o del color (72,74).



**Figura 41: Distintas formas de procesado de imagen**

Para medir el volumen de una estructura se pueden utilizar diversos métodos: la medición del volumen de una esfera utilizando una distancia de un eje de la estructura como diámetro de dicha esfera; la medición de tres distancias de esa estructura y consideración de dicha estructura como un ovoide; la medición del volumen de un ovoide utilizando una elipse o una distancia más una elipse; el modo multiplanar 3D, del cuál el último es el VOCAL<sup>TM</sup>, técnica de medida de volumen automatizada que combina tejido ecográfico 3D y la información geométrica de superficies en un conjunto de datos 3D, y que tiene especial interés en el estudio de los órganos pélvicos. Este método de medición sirve para medir el volumen total de una estructura, detección de su contorno, delimitación de un caparazón o concha virtual alrededor de la lesión cuyo grosor se fija por el ecografista, aplicación del histograma para calcular la vascularización del volumen seleccionado y de la concha o caparazón, visualización de un tejido ecográfico dentro de un volumen reconstruido, presentación en modo nicho de cada sección (cóncava o hueca), y rotación de las imágenes (78).

La estructura cuyo volumen queremos estimar rotará 180 ° sobre un eje que pasa por el centro de la misma.

El eje será vertical (si se selecciona el plano A ó B) u horizontal (si se selecciona el plano C), y se realizarán cortes intermedios cada 6, 9, 15 ó 30° según se estime. En cada uno de estos cortes se delimita el contorno de la masa que se quiere estudiar. Cuanto menor sea el paso de rotación mayor números de planos se requerirán para realizar la medida del volumen, y esta medida será más precisa. Una vez realizada la rotación completa de la imagen, se acoplan los contornos obtenidos de cada corte y se consigue la reconstrucción

tridimensional de la estructura delimitada. De manera automática el programa realiza el cálculo del volumen seleccionado en cuanto se acepta el contorno del último plano de corte.

Se puede calcular también el volumen de los contornos ó caparazones virtuales alrededor del trazado. Así este programa permite definir las características de la superficie externa de la región de interés, medir volúmenes mediante métodos manuales ó automáticos, definir un doble contorno virtual y el estudio de la vascularización de dicha región mediante el cálculo automático del histograma vascular del volumen seleccionado. Las superficies de los volúmenes calculados se pueden representar con forma de piel ó malla, sólo el volumen de grises, sólo el mapa de la angiografía power Doppler tridimensional ó el modo transparente, mediante el cual se pueden ver los vasos sobre el volumen de grises (72,74).

Mediante la información del PD3D es posible visualizar los vasos de un órgano y sus características morfológicas, de intensidad y de dirección. Estos datos son más objetivos que los de la ecografía convencional (78).

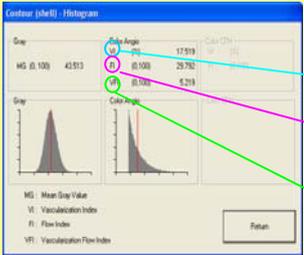
La vascularización se puede estudiar tanto cuantitativa como cualitativamente (60, 81,82).

Se puede estudiar la valoración subjetiva de la cantidad de flujo en la lesión, dando una puntuación de 1 (lesión sin flujo sanguíneo) a 4 (lesión con alta vascularización (60). La señal power Doppler del ovario se cuantifica mediante la función histograma, la cual permite traducir en índices vasculares la información obtenida con el power Doppler tridimensional, y cuantifica con mucha precisión la vascularización total de dicho órgano. Este histograma da información tanto de la escala de grises como de la de color mediante el estudio del valor medio de los vóxeles de gris y los índices de angiografía power Doppler y el cálculo unos índices que valoran de forma semicuantitativa la vascularización de la estructura que estamos evaluando.

**ÍNDICE DE VASCULARIZACIÓN:** Número de vóxeles color / número total de vóxeles de la región de interés (ROI). Mide el número de vóxeles color en el volumen estudiado, y representa de esta manera el número de vasos en el tejido o la densidad vascular. Se expresa como un porcentaje.

**ÍNDICE DE FLUJO:** Valor medio del color en los vóxeles color de la región de interés (ROI). Mide la intensidad promedio del flujo en una escala entre 0 y 100.

**ÍNDICE DE VASCULARIZACIÓN FLUJO:** Valor medio del color en todos los vóxeles gris y color de la región de interés (ROI). Mide tanto la vascularización como el flujo en una escala entre el 0 y el 100. Da una medida de la perfusión tisular en el volumen estudiado (73,74,80).

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ÍNDICE</th> <th>DEFINICIÓN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VASCULARIZACIÓN (IV)</td> <td>Densidad vascular (%)</td> </tr> <tr> <td>FLUJO (IF)</td> <td>Intensidad promedio del flujo (0-100)</td> </tr> <tr> <td>VASCULARIZACIÓN-FLUJO (IVF)</td> <td>Perfusión (0-100)</td> </tr> </tbody> </table>	ÍNDICE	DEFINICIÓN	VASCULARIZACIÓN (IV)	Densidad vascular (%)	FLUJO (IF)	Intensidad promedio del flujo (0-100)	VASCULARIZACIÓN-FLUJO (IVF)	Perfusión (0-100)
ÍNDICE	DEFINICIÓN								
VASCULARIZACIÓN (IV)	Densidad vascular (%)								
FLUJO (IF)	Intensidad promedio del flujo (0-100)								
VASCULARIZACIÓN-FLUJO (IVF)	Perfusión (0-100)								
<p>Imagen de la función Histograma en el programa VOCAL.</p>	<p>Índices vasculares 3D y definición</p>								

ÍNDICE	FÓRMULA	DEFINICIÓN
VASCULARIZACIÓN (IV)	$IV = \frac{\sum_{c=1}^{100} hc(c)}{\sum_{g=1}^{100} hg(g) + \sum_{c=0}^{100} hc(c)}$	Densidad vascular (%)
FLUJO (IF)	$IF = \frac{\sum_{c=1}^{100} c \cdot hc(c)}{\sum_{c=0}^{100} hc(c)}$	Intensidad promedio del flujo (0-100)
VASCULARIZACIÓN- FLUJO (IVF)	$IVF = \frac{\sum_{c=1}^{100} c \cdot hc(c)}{\sum_{g=1}^{100} hg(g) + \sum_{c=0}^{100} hc(c)}$	Perfusión (0-100)

**Tabla 7: Índices angiopowerDoppler tridimensional**

El histograma se puede aplicar al contorno seleccionado, o al caparazón superficial que se genere, incluso también se puede seleccionar un caparazón interno (también virtual) y aplicar sobre éste el histograma.

El histograma color permite estudiar la neovascularización de un tumor, calcular los parámetros de vascularización de un tejido y valorar la intensidad del flujo vascular de un tumor en distintas fases de crecimiento y del tejido circundante (74,75).

En cuanto al estudio morfológico de los vasos, parece que la vascularización de los carcinomas presenta característicamente un patrón penetrante, áreas de estenosis y aneurismas, un flujo aumentado por shunts arterio-venosos y por ausencia de la capa muscular de los vasos neoformados, vasos con múltiples ramificaciones, irregulares y tortuosos. Estas características se estudian mejor con PD3D. La ecografía con contraste también puede tener su utilidad en el diagnóstico precoz de la malignidad del carcinoma de ovario, ya que parece que la velocidad basal y máxima de flujo están aumentadas, el tiempo

de llegada del contraste a los neovasos está disminuido y la permanencia del contraste en estos vasos se prolonga con respecto a la normalidad (60,82).

Se podría decir que las teóricas aportaciones de la ecografía tridimensional frente a la ecografía convencional son las siguientes:

- Nace de las limitaciones de la 2D
- Permite visualizar cualquier plano dentro de un órgano pélvico independientemente de la orientación de la sonda en el momento de adquirir el volumen. La sonda no se mueve, pero el transductor realiza un barrido dentro de toda la región de interés ó “Volume box”
- Gracias a la función Histograma, se puede cuantificar con mucha precisión la vascularización del órgano.
- Es equiparable con la Resonancia Magnética (RM), ya que permite almacenar volúmenes, con lo cual el estudio puede ser postergado y el explorador puede interactuar con los volúmenes y revisar cualquier plano. Además, permite la navegación en el interior de los órganos (74,75,78,80).

Un estudio reciente ha demostrado que la localización central de los vasos sanguíneos en las masas ováricas, el índice de grises, y el índice de flujo que proporciona la ecografía 3D son potencialmente importantes parámetros para distinguir entre malignidad y benignidad (81).

En una cohorte diagnóstica, estos hallazgos están asociados con la probabilidad de malignización. Sin embargo, la ecografía 3D no está al alcance habitual en la práctica clínica diaria y antes de introducir esta técnica en la clínica práctica es importante conocer si su uso añade valor a los datos de la historia clínica, el nivel de Ca 125 y los parámetros obtenidos con la ecografía bidimensional.

El objetivo del presente estudio es evaluar de una forma científico la contribución de la ecografía 3D, junto con sus características de “biopsia vascular” para la predicción de malignidad de las masas ováricas. Se equipará la probabilidad de malignidad predicha por

los parámetros obtenidos en el modelo 2D junto con los parámetros clínicos y de laboratorio contra la probabilidad de malignidad al añadir los parámetros 3D estudiados. Ambos modelos deben presentar una capacidad aceptable para distinguir entre masas benignas y malignas, y queremos comprobar si los parámetros 3D mejoran significativamente la predicción, lo que contribuiría enormemente para el manejo preoperatorio de las mujeres con masas anexiales, lo que conllevaría un mayor número de pacientes intervenidas por laparoscopia, menos cantidad de biopsias intraoperatorias, y menos relaparotomias para reestadificación, así como una mejor programación de los tiempos de Quirófano.

En este estudio, compararemos el valor adicional de la eco 3D en las masas complejas.

Además de testar la mejora en la predicción de las masas ováricas malignas, vamos a intentar comparar si ese beneficio es clínicamente relevante.

# Hipótesis y Objetivos

---

## **I. HIPÓTESIS**

### HIPÓTESIS CONCEPTUAL.

La aplicación de un estudio ultrasonográfico 3D mejora la especificidad diagnóstica de la ecografía 2D en el estudio de las masas anexiales complejas.

### HIPÓTESIS OPERATIVA

El diagnóstico prequirúrgico de las pacientes con tumoraciones anexiales complejas se realiza mediante técnicas de imagen, fundamentalmente la ecografía, y la medición de determinados marcadores tumorales por lo que el estudio ecográfico correcto de las pacientes con masas pélvicas ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

## **II. OBJETIVOS**

### OBJETIVOS PRINCIPALES.

- Determinar la capacidad diagnóstica del estudio morfológico de las tumoraciones anexiales complejas con ecografía tridimensional
- Estimar la utilidad del estudio de la vascularización de las tumoraciones anexiales complejas mediante power Doppler tridimensional.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar si existen diferencias entre las masas malignas en diferentes estadios
- Establecer si la ecografía tridimensional puede ser una herramienta útil en la estimación del tamaño de las masas anexiales
- Valorar si existen diferencias entre las tumoraciones anexiales malignas de origen ovárico y metastásicas.

# Material y Métodos

---

## **4 Material**

Se realizó un estudio observacional prospectivo de pacientes que iban a ser operadas por tumoraciones anexiales complejas entre octubre 2005 y diciembre 2007, ambos incluidos. A estas pacientes se les realizó una ecografía bidimensional con Doppler color y pulsado y otra tridimensional con Power Doppler tridimensional el día previo a la cirugía. Posteriormente se sometieron a laparotomía exploradora en el mismo hospital y se compararon los diagnósticos dados mediante las ecografías con los hallazgos anatomopatológicos.

### **4.1 Selección de pacientes**

Todas las pacientes fueron seleccionadas desde la consulta de Ginecología del Hospital Universitario Santa Cristina.

El estudio se realiza en las unidades de ecografía ginecológica, ginecología y oncología ginecológica del Hospital Universitario Santa Cristina, de Madrid, que atiende a una población de 325.000 personas.

La captación de pacientes comenzó en Marzo de 2005 y concluyó en diciembre de 2007.

Es un estudio aprobado por la comisión de Investigación de nuestra institución.

Tras obtener el consentimiento informado de las pacientes, todas las pacientes candidatas a cirugía primaria por masa anexial compleja son exploradas con ecografía 2D y 3D el día anterior a la cirugía, con la paciente ya ingresada.

La Cirugía se realiza por medio de laparotomía ó laparoscopia, siendo enviadas las muestras al patólogo para diagnóstico intraoperatorio o diferido.

Se seleccionaron a las pacientes con masas anexiales complejas, bien por los hallazgos de imagen, por los valores de los marcadores tumorales, o por la clínica de la paciente. A estas pacientes se les realizó una nueva ecografía bidimensional con Doppler color y pulsado, y posteriormente una ecografía tridimensional con power Doppler tridimensional. Se excluyeron de este estudio a las pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico o radioterápico previo por dicha masa anexial, y a las que decidieron no operarse. Se excluyó una paciente en la que la masa anexial correspondía con un sarcoma vesical infiltrante, y otro que correspondía a cirrosis hepática. En los casos en los que se encontraron masas anexiales bilaterales se tomó para el estudio aquella que presentaba mayor vascularización.

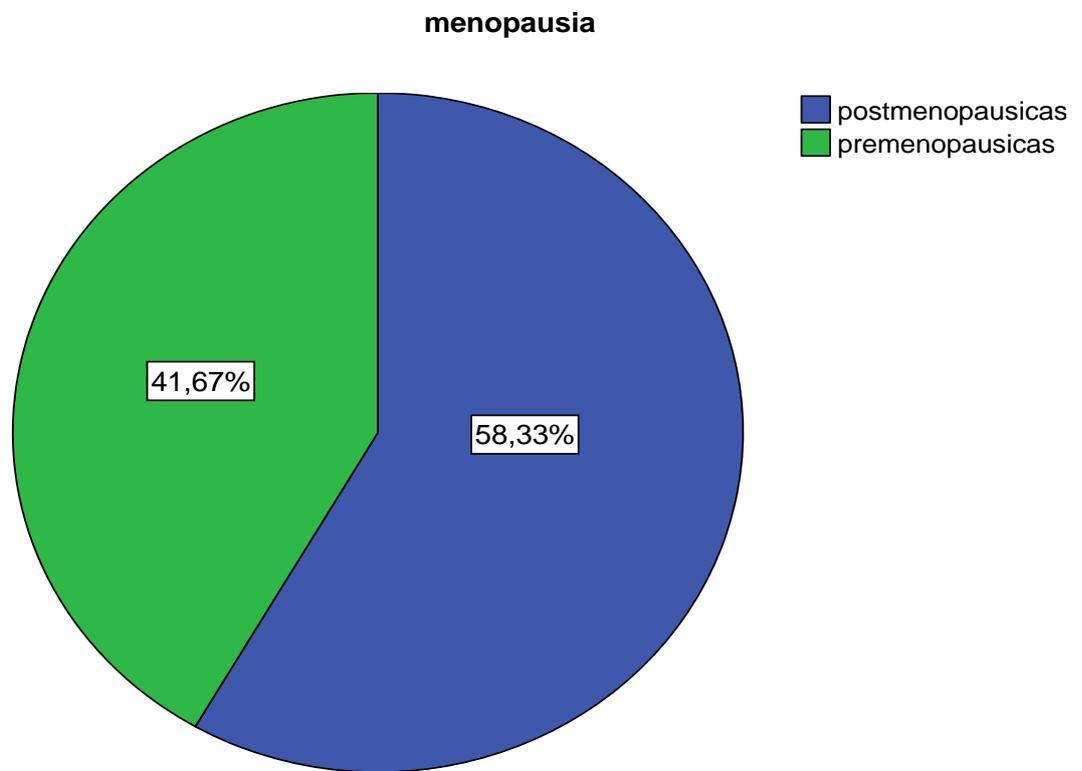
Todas las pacientes fueron estudiadas por el Servicio de Anestesia del Hospital Universitario Santa Cristina antes de la cirugía, y se clasificaron según su riesgo quirúrgico siguiendo las guías de la ASA. Antes de la operación se informó a las pacientes de la intervención quirúrgica que se iba a realizar, y todas firmaron un consentimiento informado de la misma, de la anestesia que iban a recibir, y de transfusión de sangre y hemoderivados. Las piezas extraídas fueron estudiadas por el Servicio de Anatomía Patológica del citado hospital. Como la ecografía tridimensional también calcula volúmenes hemos comparado el volumen estimado con esta técnica con el volumen real de la pieza extirpada. Para obtener el volumen real hemos utilizado la fórmula del volumen de un elipsoide:

$$V = \frac{4}{3} \pi abc$$

Siendo a, b y c los diámetros mayores de la tumoración.

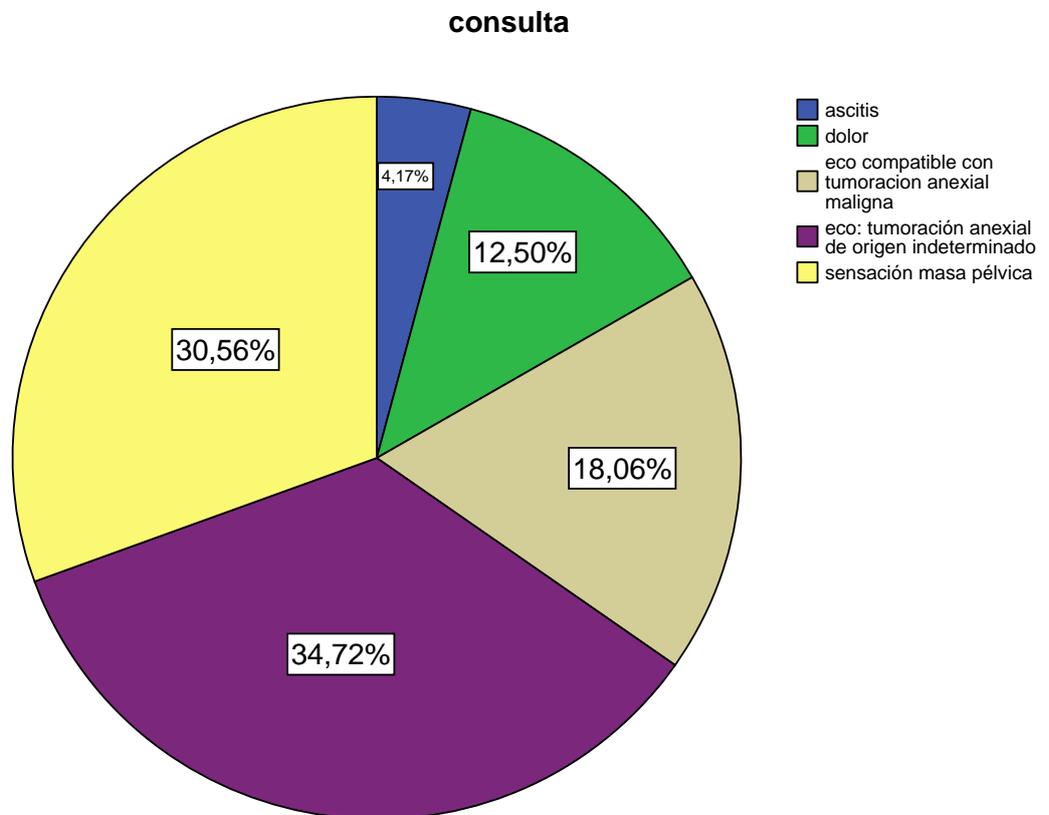
## **4.2 Descripción de pacientes**

La edad media de las pacientes era de 53,19 años, de las cuáles el 41,67% eran premenopáusicas y el 58,33% posmenopáusicas.



**Figura 42: Proporción de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas**

La mayoría de estas pacientes fueron remitidas a la consulta hospitalaria por ecografía realizada en otro centro compatible con tumoración anexial de comportamiento indeterminado y por sensación subjetiva de crecimiento de tumoración intraabdominal. Los hallazgos anatomopatológicos benignos más frecuentes fueron endometriomas y cistoadenomas y los malignos carcinomas.



**Figura 43: Motivo de consulta**

## 5 Métodos

### 5.1 Obtención de datos

Las ecografías se realizaron en el Hospital Universitario Santa Cristina, por especialistas en Obstetricia y Ginecología con un nivel de conocimiento en la técnica calificado como nivel III o IV de la SEGO. En primer lugar se realizaba la ecografía bidimensional, en la que se estudiaron las características morfológicas y la vascularización

de la tumoración con Doppler color pulsado. Posteriormente, un segundo explorador, sin conocimiento del diagnóstico dado previamente tras la ecografía tridimensional, procedía a la realización de la ecografía tridimensional, mediante la cuál estudiaba también las características morfológicas y la vascularización de las tumoraciones, esta última con angiografía power Doppler tridimensional.

Antes de realizar las exploraciones se realizó la historia clínica de la paciente. En la anamnesis, además de anotar el motivo de consulta de las pacientes, se preguntó por antecedentes familiares, antecedentes personales y cirugías previas. También se les preguntó por sus antecedentes ginecoobstétricos (edad de menarquia, tipo menstrual, métodos anticonceptivos utilizados, gestaciones previas, y edad de menopausia en las posmenopáusicas). Además a todas las pacientes se les realizó una determinación de tres marcadores tumorales previa a la cirugía.

### **5.1.1 Estudio ecográfico**

#### **5.1.1.1 Equipo ecográfico**

Las ecografías del segundo grupo de pacientes se realizaron con un equipo Voluson 730 Pro (GE Healthcare, Zipf, Austria) equipado con una sonda vaginal multifrecuencia de entre 3 y 9 MHz y un ángulo de visión de 146°, frecuencia de repetición de pulsos de 600 MegaHerzios, filtro de pared de 50 Herzios y ganancia a -4 deciBelios.



**Figura 44: Ecógrafo Voluson 730 Pro**

### **Estudio de las masas mediante ecografía bidimensional**

Las pacientes fueron ecografiadas en posición supina con las rodillas flexionadas, las caderas separadas y la pelvis ligeramente elevada.



**Figura 45: Posición de las pacientes durante la ecografía**

La ecografía consiste en la utilización de ondas sonoras para crear una imagen. Una pequeña sonda colocada en la vagina o en la superficie del abdomen de la mujer emite las ondas sonoras. Estas ondas sonoras crean ecos a medida que van entrando en los órganos.

La misma sonda detecta los ecos que rebotan y el procesador interno del ecógrafo traduce el patrón de ecos y los convierte en una imagen. Puesto que los tumores de ovario y el tejido ovárico normal a menudo reflejan las ondas sonoras en formas distintas, esta prueba es útil para detectar tumores y determinar si una masa es sólida o quística. Además sirve para estudiar los órganos en tiempo real. La sonda transvaginal o transrectal está muy próxima al aparato genital, porque tiene un transductor de alta frecuencia de 5 ó de 7,5 MHz, lo que conlleva una mejor resolución axial con menor penetración tisular (62). La ecografía transvaginal es útil para encontrar masas en el ovario, pero no indica con precisión cuáles masas son cáncer y cuáles se deben a enfermedades benignas del ovario. Se utiliza para describir con mayor precisión la morfología del aparato genital femenino interno, ya que tiene mayor resolución, y es más fiable para diferenciar las verdaderas masas de origen anexial de aquéllas de origen intestinal (4). Además tiene la ventaja de no requerir llenado vesical. La sonda abdominal tiene una frecuencia de 3,5 MHz, por lo que consigue mayor penetración tisular y es más útil para masas anexiales de gran tamañas y persistentes. Esta ventana de acceso también es útil para demostrar la presencia de ascitis, masas hepáticas, hepatomegalia, infiltración de estructuras adyacentes por el tumor o líquido libre retroperitoneal. En este estudio hemos utilizado la sonda vaginal para todas las masas, aunque en aquéllas masas que medían más de 6 cm de diámetro máximo se ha realizado una ecografía abdominal adicional.

Con la ecografía bidimensional nos basamos fundamentalmente en las características morfológicas de la masa a estudio. Todas las masas anexiales sólidas se consideran potencialmente malignas, lo que supone una tasa muy elevada de falsos positivos (60). Existen distintos sistemas de puntuación con ecografía bidimensional para evaluar las masas anexiales. Aunque no son exactamente iguales, todos coinciden en que las masas irregulares, con límites mal definidos, paredes internas irregulares, de contenido sólido, con tabiques gruesos y con vascularización en su interior, son altamente sugestivas de malignidad.

#### **5.1.1.2.a Estudio morfológico de las masas**

A la hora de realizar las ecografías bidimensionales en este estudio comenzábamos identificando el útero (excepto en aquéllas que sabíamos que estaban histerectomizadas previamente), realizando su biometría y estudiando su morfología. Posteriormente nos dirigíamos a estudiar los ovarios, y una vez localizadas las tumoraciones anexiales, su medida características morfológica, para lo cual hemos utilizado el sistema de puntuación de Bajo Arenas.

SCORE	0	1	2
Límites	Precisos	Zonas mal delimitadas	Imprecisos
Contorno	Regular	Parcialmente irregular	Predominantemente irregular
Estructura interna	Sonoluscente	Ecorrefringente	Predominantemente irregular
Pared interna	Lisa y < 3 mm	Irregular y/o > 3 mm	Papilas
Tabiques	No	Grosor < 3 mm	Grosor > 3 mm

**Tabla 8: Sistema de puntuación de masas anexiales. Bajo, 2002**

En las masas de aspecto benigno es importante valorar su persistencia o su regresión. En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas la aparición de una masa quística de aspecto benigno no implica cirugía inmediata, ya que la mayoría de éstas regresan espontáneamente. A veces se produce un aumento súbito de la tumoración por hemorragia intraluminal y/ torsión de la misma. En mujeres posmenopáusicas no existe la patología funcional, y la presencia de una masa pélvica siempre implica mayor riesgo de que sea maligna, aunque también parece que en las mujeres con masas quísticas de un tamaño < 3 cm remiten espontáneamente en aproximadamente el 50 % de casos en seis meses. Un 25 % permanecen estables y el 25 % restante aumentan de tamaño. Durante el seguimiento ecográfico de las pacientes con masas funcionales el aumento del tamaño de la tumoración, la aparición de áreas ecogénicas irregulares o de ascitis, son signos que nos deben poner de alerta ya que indican posible malignidad. En todos los casos hay que valorar la clínica y los valores séricos de los marcadores tumorales antes de decidir una opción terapéutica. En nuestro estudio las pacientes tenían determinaciones de los valores de Ca 125, CEA y Ca 19.9 antes de la cirugía.

### **5.1.1.2.b. Estudio de la vascularización de las masas.**

Tras el estudio de la morfología del aparato genital interno, y su comportamiento clínico indirecto, hemos estudiado la irrigación de las masas anexiales, ya que otra de las ventajas de la ecografía es la posibilidad de utilizar el efecto Doppler para el estudio de la vascularización de una tumoración. El efecto Doppler es el cambio en la frecuencia recibida desde un receptor fijo, en relación a una fuente emisora en movimiento (Doppler JC, 1843). Este principio aplicado al ultrasonido (frecuencia >20 KHz) nos permite conocer ondas de velocidad de flujo de un vaso determinado. Cuando la señal ultrasónica incidente pasa a través de un vaso sanguíneo, que contiene partículas en movimiento (hematíes), se produce una dispersión de la onda sonora. Durante este procedimiento los hematíes absorben pequeñas cantidades de energía que se vuelve a irradiar en todas direcciones. Si el hematíe se mueve con respecto a la fuente emisora, la energía dispersada que vuelve al transductor se desplazará en frecuencia; este desplazamiento depende de la velocidad de cada célula en movimiento. Al considerar una cavidad de un vaso sanguíneo llena completamente, la señal dispersada estará compuesta por todos los desplazamientos Doppler producidos por los glóbulos rojos. La velocidad de estas células es máxima en el centro de la cavidad, y mínima en la pared del vaso, por lo que siempre hay un espectro de desplazamiento de frecuencias, que puede ser complejo cuando hay defectos anatómicos en los vasos: adelgazamiento, ulceraciones, oclusiones parciales u otras alteraciones.

El ultrasonido emitido con una frecuencia determinada ( $F_e$ ), desde un transductor hacia una columna de partículas sanguíneas en movimiento, será dispersado y reflejado con una frecuencia diferente. La diferencia entre la frecuencia emitida y reflejada se llama frecuencia Doppler ( $F_d$ ). Como consecuencia,  $F_d$  es proporcional a la velocidad de flujo sanguíneo y se expresa en la fórmula:

$$F_d = 2F_e \cdot V \cdot \cos \alpha$$

siendo  $V$  la velocidad de flujo sanguíneo y  $\alpha$  el ángulo de isonación.

Al recordar de esta fórmula: el ángulo de isonación debe ser el mínimo posible en orden a obtener una adecuada onda de velocidad de flujo. La onda obtenida cae dentro del margen audible (1-20 MHz), siendo el sonido parte de su característica. Doppler color es, esencialmente, el sistema computacional incorporado a la máquina de ultrasonido. Este asigna unidades de color, dependiendo de la velocidad y dirección del flujo sanguíneo. La ecografía Doppler color combina las imágenes en escala de grises con los flujos en color, y refleja las diferencias de velocidad del flujo sanguíneo, que es proporcional a las diferencias entre las frecuencias incidentes y recibidas y al ángulo de la señal incidente. Por convención, se ha asignado el color rojo para el flujo hacia el transductor y el azul para aquel que se aleja (61). Las tonalidades más claras indican mayor velocidad, y las turbulencias se muestran con tonalidades verde (63).

Existen varios índices para cuantificar la forma de onda Doppler. El más sencillo es el índice sístole/diástole, que compara las velocidades sistólicas con las diastólicas, pero depende del ángulo de incidencia del sonido.

$$\text{sístole/diástole} = S/D$$

La pulsatilidad o índice de resistencia (IR) se define como la velocidad sistólica máxima menos la velocidad diastólica final dividido entre la velocidad sistólica máxima. Se calcula desde la morfología de la onda.

$$(IR) = \frac{S - D}{S}$$

El índice de pulsatilidad (IP) se define como el máximo sistólico menos la velocidad diastólica final dividido entre la velocidad media. Contabiliza más la composición de las velocidades que la morfología de la onda

$$(IP) = \frac{S - D}{v_{media}}$$

En este estudio hemos utilizado los índices de resistencia y de pulsatilidad, que no llevan unidad y son independientes del ángulo de incidencia de los ultrasonidos. Ambas reflejan la resistencia relativa al flujo. Para ello hemos seleccionado el vaso más central del mayor área hiperrefringente vascularizada, y a partir de la onda de flujo estos índices se han calculado dos veces y se han tomado los valores más altos.

A pesar de que el uso de la tecnología Doppler color y pulsado con ecografía bidimensional, mejora la agudeza diagnóstica, los resultados todavía son de valor limitado (60) y hasta el momento no se han demostrado diferencias significativas en los valores de impedancia para determinar la benignidad o malignidad de una masa anexial, ya que se produce solapamiento si se usa aumento o disminución de la resistencia como único parámetro (66).

La detección del flujo es más fácil donde hay actividad tumoral en crecimiento. Para obtener el máximo resultado de la función del Doppler pulsado se recomienda estudiar al menos tres vasos de cada área de color, y de cada uno de los vasos estudiados anotar el menor IR, menor IP, mayor pico de velocidad sistólica y si la onda conserva o no la hendidura protodiastólica o notch. Sin embargo aunque la aplicación del Doppler Color parece útil para el estudio de las masas anexiales, no existe unanimidad de criterios en cuánto a su aplicación (4,26,33).

PARÁMETROS	PROBABLEMENTE BENIGNO	PROBABLEMENTE MALIGNO
Localización vascular	Periférica	Central
Máxima velocidad sistólica	Baja	Alta
Impedancia	Alta	Baja
Morfología de la onda	Muesca protodiastólica	No muesca protodiastólica
Densidad vascular	Baja	Alta

**Tabla 9: estudio de la vascularización de las masas anexiales. Fleischer**

Por lo general las masas pélvicas benignas presentan patrones de morfología de onda de alta resistencia, sin embargo las masas ováricas funcionales presentan patrones de

onda de baja resistencia. Las masas de origen maligno como norma general presentan un incremento en el número de vasos, con alto flujo diastólico que refleja la neovascularización de los procesos malignos y supone la baja resistencia y la ausencia de muesca diastólica característica de estos tumores. Otras lesiones que pueden tener alto flujo diastólico son la inflamación tubárica o de masas intestinales y el mioma uterino.

Se discrepa en cuánto a qué parámetro debe utilizarse, y a si existe o no un punto de corte para determinar la benignidad o malignidad de una masa anexial, ya que se produce solapamiento si se usa aumento o disminución de la resistencia como único parámetro (57,66). Para algunos autores el punto de corte sería  $IP < 1$  ó  $IR < 0,4$ . Los valores de IP o IR menores de los límites citados serían indicadores de malignidad, y aunque estos valores no son los mismos otros investigadores, son los que hemos tomado nosotros como referencia.

La sensibilidad de la ecografía Doppler color ha sido mejorada por la ecografía Doppler color de potencia o energía o angioecografía Doppler color, que refleja el número absoluto de hematíes que fluyen en la sangre. Es más independiente que la ecografía Doppler color del ángulo de isonación, pero se altera con el movimiento. Se visualiza con tonalidades de naranja y rojo, y aunque es capaz de detectar vasos de menor tamaño que le ecografía Doppler color, no da información sobre la dirección del flujo (63).

#### **5.1.1.2 Estudio de las masas con ecografía tridimensional**

La ecografía tridimensional añade respecto a la bidimensional el plano coronal, que unidos a los planos longitudinal y transversal de la ecografía bidimensional convencional nos permite tanto realizar la reconstrucción volumétrica de los objetos examinados como navegar por los tres planos ortogonales del espacio (72,78). Además es una técnica que tiene muchas modalidades para representar y estudiar las imágenes obtenidas, que se puede realizar a tiempo real (ecografía de cuatro dimensiones), que las imágenes obtenidas se pueden estudiar con la paciente presente o de forma diferida, y con distintas posibilidades de estudio que se pueden estandarizar y automatizar para así disminuir las diferencias interobservador (72,73). Es una técnica basada en recursos informáticos, por lo que las imágenes obtenidas, además de poderse procesar y guardar en un ordenador, se pueden

enviar a otros compañeros por medio de redes locales de cada centro o por Internet. El procesamiento de las exploraciones se puede realizar en el mismo ecógrafo, o en un ordenador que tenga instalado un programa adecuado.

Para la obtención de imágenes tridimensionales en un principio se utilizaron las mismas sondas bidimensionales con un programa específico para integrar las imágenes capturadas y posterior reconstrucción de las mismas. Actualmente la mayor parte de equipos disponen de sondas específicas para ello que son capaces de realizar un barrido de la imagen en forma de abanico, que puede ser manual o automático. Con ambos métodos se obtienen múltiples planos de imágenes bidimensionales, y con el conjunto de ellos se obtiene de forma rápida el volumen de la masa a estudio, que posteriormente puede manipularse sin necesidad de que la paciente se encuentre presente (72,74).

Antes de realizar la captura o barrido de una ecografía tridimensional necesitamos unos ajustes básicos. Es imprescindible conseguir previamente una buena imagen 2D, lo más contrastada posible y evitando que haya delante de la estructura a estudio otras que nos dificulten su visualización. La imagen debe estar orientada en el plano longitudinal, siempre de la misma forma. Posteriormente hay que elegir el tipo de exploración tridimensional que se va a realizar, y aparecerá en la pantalla un sector que delimita la porción de imagen bidimensional que posteriormente se reconstruirá. Esta porción es la llamada ROI (region of interest o región de interés) o volumen de muestra. El volumen de esta ventana debe ser lo suficientemente grande para abarcar todas las estructuras que nos interesa visualizar. Otro ajuste a realizar es el de la profundidad desde donde la sonda empieza a adquirir información, que debe coincidir con la parte de la imagen 2D que queremos observar en primer lugar. El barrido se realiza por pasos de 5 en 5 grados, y antes de la captura hay que elegir el ángulo de barrido adecuado. En algunos equipos también se puede elegir la calidad o resolución de la imagen 3D que se desea conseguir.

Cuanto mayor sean la ROI, el ángulo de barrido y la resolución de la imagen mayor tiempo se tarda en realizar la captura, ya que se consigue mayor cantidad de información. En el caso de la ecografía 4D una ROI demasiado grande disminuye el número de imágenes por segundo que se pueden capturar, y existe el riesgo de perder la sensación de tiempo real.

Otro aspecto a tener en cuenta es que para realizar una captura 3D la sonda debe permanecer quieta durante todo el tiempo que dura el barrido. Si queremos realizar una 4D esto no es imprescindible.

Una vez adquirido el volumen aparece en la pantalla la representación multiplanar de las imágenes 2D de los tres planos de referencia (A o plano longitudinal, en la parte superior izquierda de la pantalla; B o plano sagital, en la parte superior derecha; y C o plano coronal, en la región inferior izquierda) y la reconstrucción tridimensional de la imagen (en la parte inferior derecha). Una vez obtenida esta pantalla la imagen se puede grabar en el disco duro del ecógrafo o en un dispositivo portátil, y ya podemos estudiarlas de forma diferida sin la presencia de la paciente (78).

A partir de la imagen multiplanar nos podemos mover con el cursor dentro de la caja de renderización activa. El punto donde se encuentra el cursor en cada plano (punto donde se cortan los tres planos en la reconstrucción tridimensional) aparece de un color diferente. Al mover el cursor dentro de un plano 2D, vemos cómo se mueve este punto en los otros planos del espacio, y así se pueden estudiar estructuras en el espacio.

A partir de la imagen multiplanar se pueden realizar movimientos de rotación o traslación de las estructuras, como con un escáner, y se pueden utilizar los “bisturís electrónicos” para eliminar de la reconstrucción las partes que nos dificultan la visualización de la región que queremos estudiar.

La ecografía tridimensional también permite ajustar un umbral que elimine aquéllos ecos cuya intensidad sea muy inferior y muy superior a los ecos de la superficie renderizada, y la transparencia de la reconstrucción (72).

Una vez realizada la captura del volumen las imágenes se pueden procesar, tanto en la escala de grises como en la escala de colores.

Dentro del modo gris existen distintas funciones de procesado:

El modo superficie permite el estudio de superficies. Los valores de grises de la superficie a estudio son los mismos que los valores originales, y se utiliza principalmente para estudio morfológico de irregularidades de las estructuras (tabiques, papilas).

El modo transparente es útil para estudio de estructuras calcificadas, quísticas, y vasos. En la opción transparente máximo, sólo aparecen los valores máximos de grises, y es

útil para el estudio de huesos. El modo transparente mínimo sólo aparecen los valores mínimos de grises y se utiliza para el estudio de estructuras sólidas. El modo Rayos -X aparecen todos los valores de grises y sirve para ver estructuras sólidas en el interior de tejidos sólidos.

En el modo luz las estructuras más cercanas se representan más brillantes y las más lejanas más oscuras.

Con la función umbral se pueden eliminar los ecos de intensidad mayor o menor a los de una zona concreta que queremos estudiar, y de este modo conseguimos que dicha zona resalte.

El procesado de la imagen en color también puede ser de arios modos. El modo color superficial se utiliza para examinar exclusivamente la arquitectura vascular de la pieza, y el modo cuerpo cristalino (glass body) se utiliza para estudiar la relación de las formaciones vasculares con el tejido.

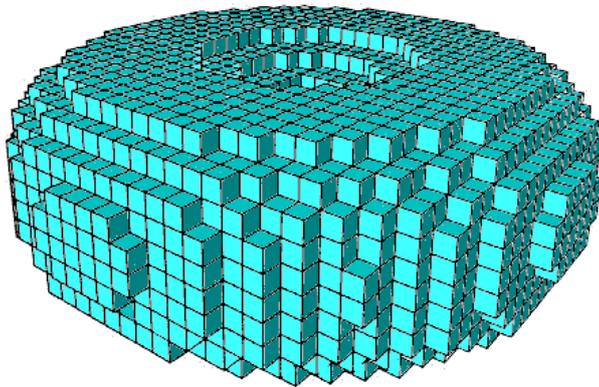
Dentro del procesado de a imagen se puede ajustar el contraste, brillo e intensidad de la escala de grises y/o del color.

Para eliminar las estructuras que dificultan la visualización de aquello que queremos estudiar existe una función llamada escarpelo electrónico o “magic cut”.

Para lograr un análisis más completo de la estructura a estudio se puede una función de cine rotativo, con la que se puede editar un vídeo en el que dicha estructura rota los grados que seleccionemos. También se puede seleccionar los grados de cada corte y el eje de rotación.

El procesamiento de las imágenes como hemos comentado en ocasiones anteriores no requiere la presencia de la paciente, ya que las imágenes almacenadas se pueden grabar gracias al programa Sonoview II, y posteriormente pueden ser procesadas. Además gracias al sistema DICOM que viene incorporado con el ecógrafo, las imágenes se pueden enviar a otros compañeros del mismo o de distinto centro de trabajo (74,78).

Para estudiar una imagen con ecografía tridimensional hay que añadir el término voxel, unidad mínima de volumen que se puede medir, similar al pixel de la ecografía bidimensional.



**Figura 46: Imagen tridimensional dividida en vóxeles**

Existen programas informáticos que nos ayudan a estudiar las imágenes captadas por ecografía tridimensional contabilizando los vóxeles gris y color de los volúmenes adquiridos (72).

Las posibles aplicaciones ginecológicas de la ecografía tridimensional, de la ecografía Doppler tridimensional y del Doppler de alta energía o Power Doppler tridimensional serían tanto para el estudio del volumen de la masa como para la morfología vascular de un área o un volumen determinado. Con el PD3D se pueden representar vasos pequeños, de flujo lento, y pequeña ramas (incluso las arteriolas con un diámetro de 100 micras), la densidad vascular de un área, el patrón de ramificación y las malformaciones arteriovenosas. El estudio de la morfología vascular parece más prometedor que el estudio de los marcadores serológicos para detectar vascularización típica tumoral (66,84).

#### **5.1.1.3.a Adquisición de volúmenes**

A la hora de realizar la captura tridimensional, una vez se obtuvo una imagen bidimensional adecuada libre de artefactos de la masa que se quería estudiar, se sobrepuso la ventana 3D para obtener el volumen de la región de interés. Se usaron como características predeterminadas del Doppler en todas las pacientes: calidad normal del color (resolución normal e índice de fotogramas medio); frecuencia de repetición de pulsos: 600

Hz; filtro de pared 50 Hz. Cuando se obtuvo una señal color adecuada libre de artefactos en 2D, se sobrepuso la ventana 3D para obtener el volumen de la región de interés. El ángulo del sector volumétrico fue preseado a 90 grados con sonda vaginal y de 85 grados con sonda abdominal, que ha sido utilizada para tumoraciones con un diámetro máximo mayor de 6 cm. La adquisición se realizó con una calidad media. En la captura se incluyó la totalidad de la tumoración o la mayor parte posible de ésta. La duración de la adquisición del volumen osciló entre 30 y 45 segundos. Se pidió a todas las pacientes que permanecieran sin moverse y se evitaron los movimientos de la sonda durante el tiempo de adquisición. Si aparecían en el volumen los típicos artefactos “flash” por los movimientos del intestino o de la paciente, el volumen se adquirió de nuevo hasta que se obtuvo una imagen satisfactoria.

#### **5.1.1.3.b Estudio morfológico**

Para el estudio morfológico de las masas anexiales en este trabajo con ecografía tridimensional hemos utilizado el sistema de puntuación de Kurjak (90)

<b>Volumen</b>	<u>Premenopáusicas</u>	< 20 cm <sup>3</sup>	
		> 20 cm <sup>3</sup>	
	<u>Posmenopáusicas</u>	> 10 cm <sup>3</sup>	
		> 10 cm <sup>3</sup>	
<b>Grosor/estructura pared</b>		Tabiques < 3 mm	
		Tabiques > 3 mm	
		Papilas < 3 mm	
		Papilas > 3 mm	
<b>Sombra</b>		Presente	
		Ausente	
<b>Septos</b>		No septos	
		Tabiques finos < 3 mm	
		Tabiques gruesos > 3 mm	
<b>Partes sólidas</b>		< 1 cm	
		> 1 cm	
<b>Ecogenicidad</b>		Sonoluscente	
		Mixta/refringente	
<b>Relación con estructuras alrededor</b>		Normal	
		Alterada	
<b>Arquitectura vascular</b>		Linear	
		Caótica	
<b>Patrón ramificación</b>		Simple	
		Compleja	

Tabla 10: Sistema de puntuación de masas anexiales con ecografía tridimensional. Kurjak 2002.

Se han considerado tumoraciones altamente sugestivas de malignidad a aquéllas masas que tuvieron una puntuación mayor de 5 utilizando únicamente criterios morfológicos, o mayor de siete si nos fijáramos en sus características morfológicas y en el estudio Doppler.

### **5.1.1.3.c. Estudio de la vascularización de las masas**

Para el cálculo de volúmenes y el estudio de la vascularización en tres dimensiones hemos utilizado el programa VOCAL en su versión 6.0, el cuál se encontraba almacenado en el disco duro del mismo ecógrafo en el que se realizaron las capturas de volúmenes. Todos los volúmenes fueron analizados por el mismo explorador.

Este programa permite calcular volúmenes de las distintas estructuras a partir del método rotacional. Una vez realizada la captura de la imagen deseada en tres dimensiones, y a partir de la pantalla del modo multiplanar, se activa la rotación de la estructura que queremos estudiar. Esta estructura rota 180 ° sobre un eje que pasa por el centro de dicha estructura. El eje de rotación es vertical (si seleccionamos el plano A o B) u horizontal (si seleccionamos el plano C), y se realizan cortes intermedios cada 6, 9, 15 ó 30 ° según estimemos. En cada uno de estos cortes se delimita el contorno de la masa que queremos estudiar. Cuanto menor sea el paso de rotación mayor números de planos se requerirán para realizar la medida del volumen, y esta medida será más precisa. El contorno se puede realizar de forma automática a partir de una esfera cuyo diámetro está delimitado por los polos del eje de rotación, y que aunque es independiente de los pasos de rotación sólo se puede aplicar para estructuras esféricas, como pueden ser los folículos ováricos. Existe también un método semicuantitativo llamado dedo mágico, y un modo manual, que es el más laborioso y preciso, y con el que se delimita el contorno externo de la estructura de forma manual mediante la bola del ecógrafo o un ratón del ordenador que tenga instalado el programa. Este método está indicado para estructuras irregulares. Una vez realizada la rotación completa de la imagen, se acoplan los contornos obtenidos de cada corte y se consigue la reconstrucción tridimensional de la estructura delimitada. De manera automática el programa realiza el cálculo del volumen seleccionado en cuanto aceptamos el

contorno del último plano de corte, en centímetros cúbicos. Se puede calcular también el volumen de los contornos o caparazones virtuales alrededor del trazado.

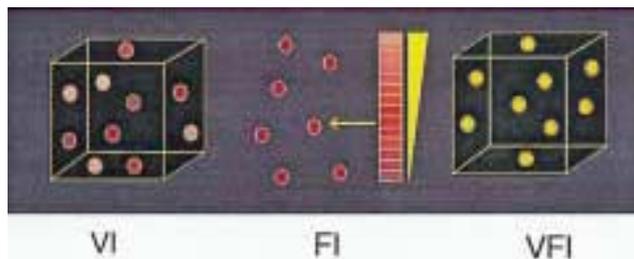
Así este programa nos permite definir las características de la superficie externa de la región de interés, medir mediante métodos manuales o automáticos volúmenes, definir un doble contorno virtual, y el estudio de la vascularización de dicha región mediante el cálculo automático del histograma vascular del volumen seleccionado. Las superficies de los volúmenes calculados se pueden representar con forma de piel o malla, sólo el volumen de grises, sólo el mapa de la angiografía power Doppler tridimensional, o el modo transparencia, mediante el cuál se pueden ver los vasos sobre el volumen de grises. Otra forma de representar el volumen es el modo nicho, el cuál a partir del modo superficial obtiene una cuña del volumen, de forma que se puede visualizar el contenido de la masa en el modo transparencia desde diferentes posiciones. El histograma nos da información tanto de la escala de grises como a la de color. Las vóxeles o unidades de volumen tridimensional tienen toda la información de la escala de grises y del color mediante una escala de intensidad del 0 al 100. Este histograma estudia el valor medio de los voxels de gris y los índices de angiografía power Doppler, y calcula unos índices que valoran de forma semicuantitativa la vascularización de la estructura que estamos evaluando.

El Gris Medio (GM) o valor promedio de grises entre todos los voxels grises del volumen adquirido. Este índice no se ha estudiado en este trabajo ya que aporta poca información en la valoración ecográfica de las tumoraciones complejas.

El Índice de Vascularización (IV) o número de voxels color en el volumen estudiado, que representa el número de vasos sanguíneos, y los expresa mediante un porcentaje. Calcula la densidad vascular.

El Índice de Flujo (IF) o valor color promedio de todos los voxels color de la región de interés, que representa la intensidad promedio del flujo sanguíneo.

El Índice de vascularización Flujo (IVF) o valor color promedio de todos los volúmenes de color y de grises, que representa la vascularización y el flujo sanguíneo, la perfusión.

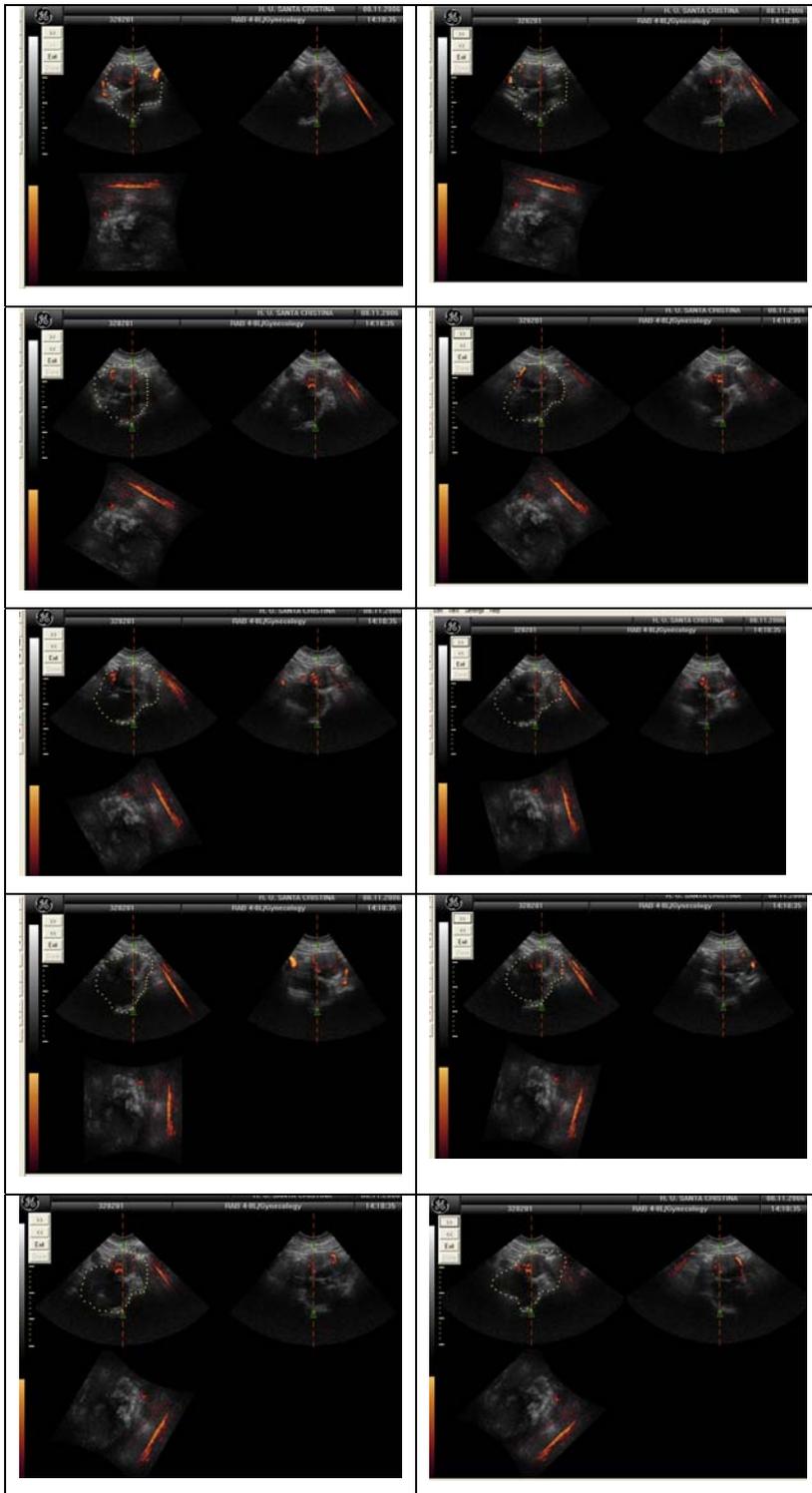


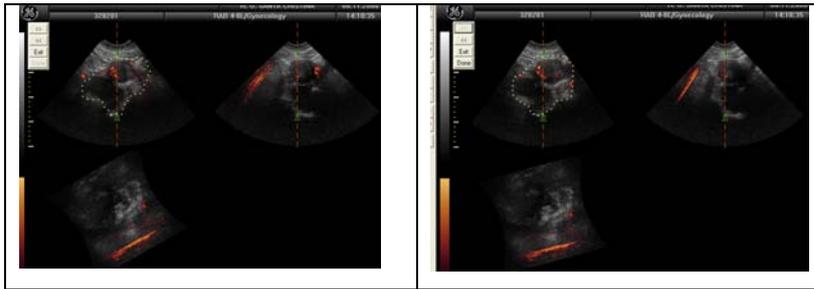
**Figura 47: Índices angiopower Doppler tridimensional**

El programa Vocal también puede calcular los histogramas de los distintos caparazones que determinemos (75,76).

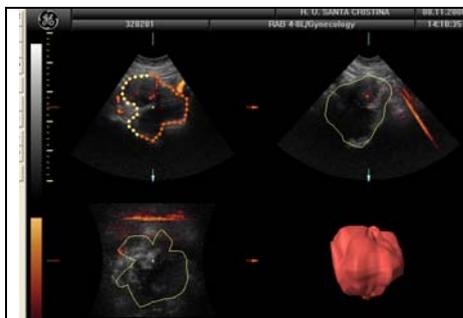
Se ha demostrado una buena capacidad intra e interobservador, tanto en el cálculo de volúmenes como del ovario, independientemente de su estado funcional, y de los índices power Doppler (73,79,99,105).

En nuestro estudio nosotros hemos hecho el cálculo de volúmenes a partir de cortes multiplanares en el plano A cada 15° de rotación, es decir, en total 12 cortes, atendiendo a lo publicado por Mercé en 2005 (99). Tras la reconstrucción tridimensional de las imágenes, hemos estudiado las características morfológicas de las tumoraciones con el modo nicho y la vascularización con la aplicación del histograma vascular, el cuál hemos utilizado para el cálculo de los índices de gris medio, índice de vascularización, índice de flujo e índice de vascularización flujo.





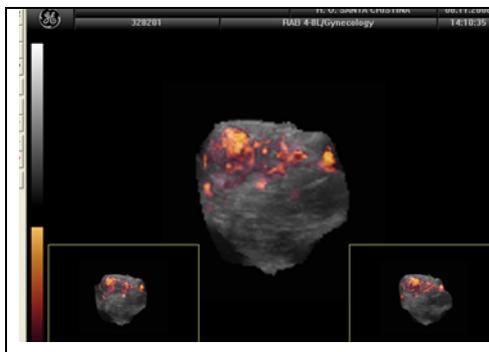
**Figura 48: Distintos cortes para la reconstrucción de la tumoración**



**Figura 49: Reconstrucción de tumoración**



**Figura 50: Histograma vascular**



**Figura 51: Reconstrucción de tumoración anexial y foto de la misma tras su extirpación**

### 5.1.2 Determinaciones analíticas

Los valores de referencia de normalidad tomados para dichos marcadores fueron:

- Ca 125 < 21.0 U/mL de sangre
- CEA < 5ng/mL de sangre en pacientes no fumadoras y entre 5 y 10 ng/mL de sangre en fumadoras
- Ca 19.9 < 33 U/mL de sangre

Todas las muestras de sangre fueron extraídas en el Hospital Universitario Santa Cristina antes de la intervención, y todas fueron analizadas en el Laboratorio de Bioquímica del citado centro.

## 5.2 Recogida de datos

Los datos de las pacientes se recogieron en una tabla del programa Excel del sistema operativo Microsoft Windows XP.

Los datos de las pacientes se recogieron a partir de las historias clínicas del Hospital Santa Cristina, tanto de su seguimiento en consulta como durante su hospitalización. Se recogieron la edad, antecedentes personales, antecedentes quirúrgicos, antecedentes familiares, edad de menarquía, tipo menstrual, número de gestaciones previas, abortos y partos, edad de menopausia en posmenopáusicas, características morfológicas según la ecografía bidimensional (**Tabla 4: Sistema de puntuación de masas anexiales. Bajo, 2002**), presencia o ausencia de vascularización con ecografía 2d, índices de resistencia y pulsatilidad en caso de que hubiese vascularización, características morfológicas según ecografía 3d (

**Tabla 10: Sistema de puntuación de masas anexiales con ecografía tridimensional. Kurjak 2002.**), volumen estimado de la masa, índices de flujo, vascularización y vascularización flujo, días de estancia hospitalaria y resultado histológico postquirúrgico de la pieza extirpada.

### 5.2.1 Descripción de las variables

#### **Anamnesis:**

- Motivo de consulta: variable cualitativa politómica
- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años
- Antecedentes personales: variable cualitativa no dicotómica
- Antecedentes familiares: variable cualitativa no dicotómica
- Antecedentes quirúrgicos: variable cualitativa no dicotómica
- Edad de menarquía: variable cuantitativa continua expresada en años
- Tipo menstrual: variable cuantitativa continua expresada en días de sangrado entre días de duración del ciclo.
- Gestaciones previas: variable cuantitativa continua
- Número de abortos previos: variable cuantitativa continua
- Número de partos previos: variable cuantitativa continua
- Edad de menopausia: cuantitativa continua expresada en años
- Días de estancia hospitalaria: variable cuantitativa expresada en días.

#### **Ecografía 2D:**

- Tamaño ovario: variable cuantitativa continua expresada en milímetros
- Presencia de folículos ováricos: Variable cualitativa dicotómica (sí/no)
- Presencia de formación anexial: Variable cualitativa dicotómica (sí/no)
- Contorno formación anexial: Variable cuantitativa discreta, valores ente 0 y 2
- Límites formación anexial: Variable cuantitativa discreta, valores ente 0 y 2
- Tabiques formación anexial: Variable cuantitativa discreta, valores ente 0 y 2
- Ecogenicidad media de formación anexial: Variable cuantitativa discreta, valores ente 0 y 2
- Pared interna: Variable cuantitativa discreta, valores ente 0 y 2
- Score Bajo Arenas: Variable cuantitativa discreta sin unidad, valores entre 0 y 12
- Presencia de vascularización: Variable cualitativa dicotómica (sí/no)
- Índice de resistencia: Variable cuantitativa continua sin unidad

- Índice de pulsatilidad: Variable cuantitativa continua sin unidad

### **Ecografía 3D:**

- Volumen. variable cuantitativa expresada en centímetros cúbicos
- Grosor/estructura pared: Variable cualitativa dicotómica (papila < 3 cm/papila > 3 cm)
- Sombra: Variable cualitativa dicotómica (sí/no)
- Septos: Variable cualitativa dicotómica (<3mm/>3mm)
- Partes sólidas: Variable cualitativa dicotómica (<1cm/>1cm)
- Ecogenicidad: Variable cualitativa dicotómica (negativa/mixta o hiperrefringente)
- Relación con estructuras alrededor: Variable cualitativa dicotómica: (normal/alterada)
- Arquitectura vascular: Variable cualitativa dicotómica: (linear/caótica)
- Patrón ramificación: Variable cualitativa dicotómica: (simple/complejo)
- Índice de flujo: Variable cuantitativa continua sin unidad
- Índice de vascularización: Variable cuantitativa continua sin unidad
- Índice de vascularización flujo: Variable cuantitativa continua sin unidad

### **Marcadores tumorales**

- Ca 125: Variable cuantitativa continua expresada en U/mL
- CEA: Variable cuantitativa continua expresada en ng/mL
- Ca 19.9: Variable cuantitativa continua expresada en U/mL

### **Estudio histológico**

- Resultado anatomopatológico: variable cualitativa

### 5.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático SPSS (Statistic Program for Social Science o Programa Estadístico para Ciencias Sociales).

El análisis descriptivo de los datos consistió en el cálculo de la media y desviación estándar para variables cuantitativas y del cálculo de los porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza para las variables cualitativas.

Para poner a prueba la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher, cuando éste era aplicable.

El test de  $\chi^2$  es un estadístico de contraste es la suma de todas las discrepancias relativas:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Como medida de asociación entre dos variables cuantitativas se empleó el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

El coeficiente de correlación lineal simple  $\rho$  mide el grado de asociación lineal entre dos variables cuantitativas, y puede tomar valores entre -1 y +1. Valores de  $\rho$  próximos a la unidad indican fuerte asociación lineal positiva (a menudo que aumentan los valores de una de las variables aumentan los de la otra); valores de  $\rho$  próximos a -1 indican fuerte asociación lineal negativa (a menudo que aumentan los valores de una de las variables disminuyen los de la otra); valores de  $\rho$  próximos a 0 indican que no existe asociación lineal.

Para comparar las medias de las variables cuantitativas entre dos o más grupos se emplearon respectivamente el test de la t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA con un factor) con la prueba “a posteriori” de Bonferroni para determinar las diferencias entre grupos.

Estas pruebas de contraste de hipótesis se utilizan básicamente para elegir entre una hipótesis nula ( $H_0$ = no existen diferencias de medias) o la hipótesis alternativa ( $H_1$ = existen diferencias de medias)

El análisis de la varianza con un factor consiste en analizar el comportamiento de una variable dependiente en las distintas subpoblaciones o grupos establecidos por los grupos de la variable independiente. Se utiliza para contrastar la hipótesis nula de que las muestras de las distintas subpoblaciones de la variable independiente en las que la media o variable dependiente es la misma. La hipótesis alternativa en este caso diferiría que la media de las distintas subpoblaciones de la variable independiente es distinta. En caso de rechazar la igualdad de medias, se sabe que por lo menos existe una diferencia significativa entre algún par de medias, pero no entre qué par, o pares, se encuentran dichas diferencias. El objetivo del test de Bonferroni es comparar las medias para cada par de grupos, para ver donde se encuentran las diferencias.

La prueba t de Student sobre dos muestras independientes se utiliza para contrastar la hipótesis nula de que las dos muestras proceden de dos subpoblaciones en las que la media es la misma.

La forma de evaluar la eficacia de las pruebas diagnósticas objeto de estudio frente a la prueba de referencia (gold standard) fue mediante el cálculo de los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitud con sus correspondientes intervalos de confianza.

La sensibilidad en epidemiología es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba complementaria para detectar la enfermedad. La sensibilidad se puede calcular a partir de una tabla de cuatro x cuatro como:

Sensibilidad=Verdadero Positivo /Verdadero Positivo+Falso negativo).

La especificidad en epidemiología, es la probabilidad de definir de forma correcta a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que un sujeto verdaderamente sano obtenga un resultado negativo en una prueba complementaria. Otra forma de definir la especificidad es la capacidad para detectar a los individuos sanos. A partir de una tabla de cuatro por cuatro, la especificidad se calcularía como:

Especificidad=Verdaderos Negativos/Verdaderos Negativos+Falsos Positivos

Por eso a la especificidad también se le denomina fracción de verdaderos negativos (FVN).

El valor predictivo positivo es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

Valor predictivo positivo= Verdadero Positivo/Verdadero Positivo+falso positivo

El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba

Valor predictivo negativo= Verdadero negativo/Verdadero negativo+falso negativo

La razón de verosimilitud es una medida de la capacidad diagnóstica de la prueba independiente de la prevalencia.

Razón de verosimilitudes positiva o cociente de probabilidades positivo: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad):

Razón de verosimilitudes negativa o cociente de probabilidades negativo: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Se calcula por lo tanto, como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad):

Para medir el grado de acuerdo o consistencia entre las dos pruebas diagnósticas estudiadas se utilizó el índice Kappa.

Este índice se define como

$$\kappa = \frac{\sum \pi_{ii} - \sum \pi_{i.} \sum \pi_{.i}}{1 - \sum \pi_{i.} \pi_{.i}}$$

donde los índices del sumatorio van desde  $i = 1$  hasta  $i = C$ . Es la razón entre el exceso de concordancia observado más allá del atribuible al azar ( $\sum \pi_{ii} - \sum \pi_{i.} \pi_{.i}$ ) y el máximo exceso posible ( $1 - \sum \pi_{i.} \pi_{.i}$ ).

La máxima concordancia posible corresponde a  $\kappa = 1$ . El valor  $\kappa = 0$  se obtiene cuando la concordancia observada es precisamente la que se espera a causa exclusivamente del azar. Si la concordancia es mayor que la esperada simplemente a causa del azar,  $\kappa > 0$ , mientras que si es menor,  $\kappa < 0$ . El mínimo valor de  $\kappa$  depende de las distribuciones marginales ( $\pi_{i.}$  y  $\pi_{.i}$ ).

En todos los casos se consideró como significativo un p-valor inferior a 0,05.

# Resultados

---

## 6 Análisis descriptivo

### 6.1 Descripción de pacientes

Se estudió un total de 72 pacientes con masas anexiales complejas. La edad media de las pacientes fue de 53,19 años (rango 22-86), de las cuáles 29 (40,3%) eran premenopáusicas y 42 (58,3%) posmenopáusicas. La edad de la menarquia de estas pacientes estaba en rangos normales, entre los 10 y los 17 años, con una media de 12,65 años. De las 72 mujeres estudiadas 8 (11,1%) habían tomado anticonceptivos orales previamente y 64 (88,9%) no.

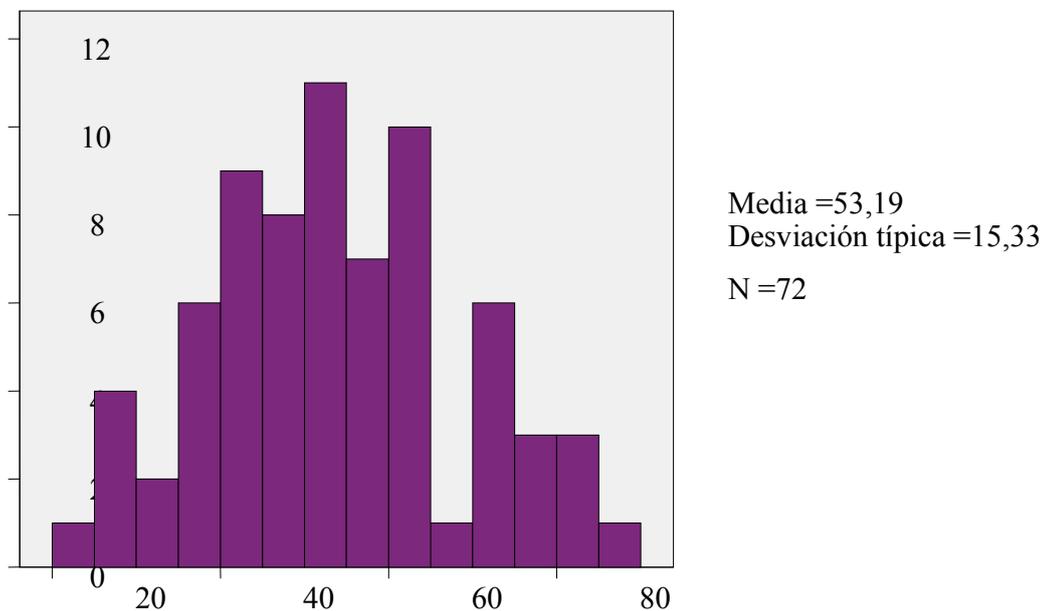
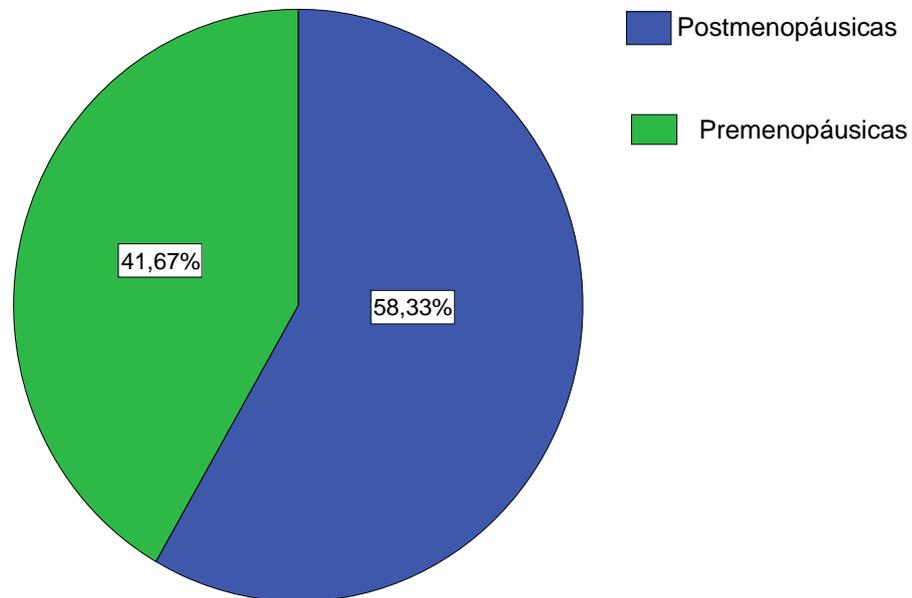
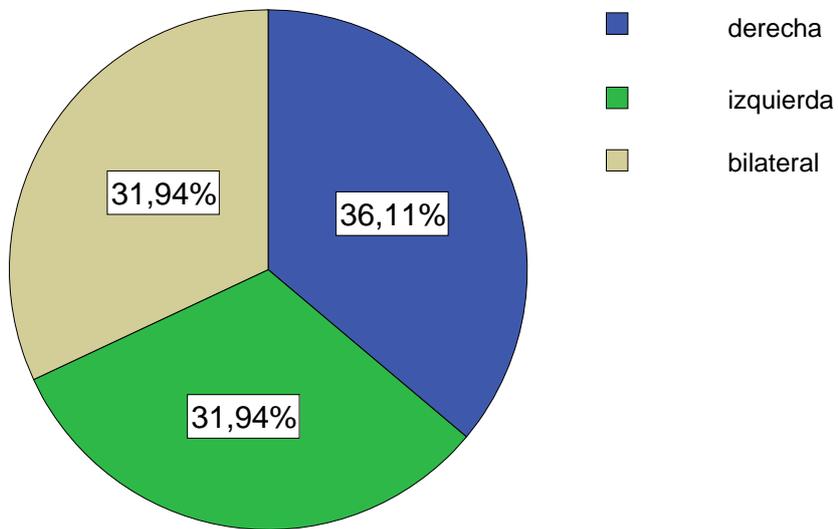


Figura 52: Edad media de las pacientes



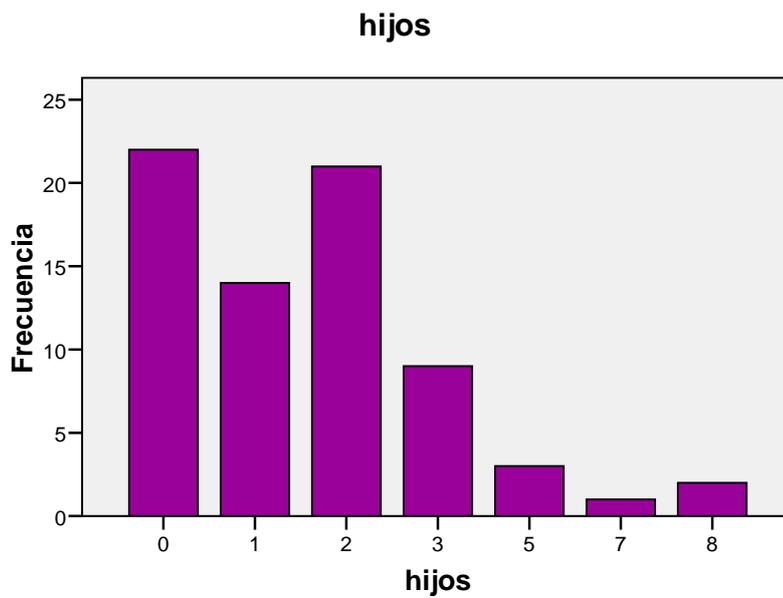
**Figura 42: Proporción de pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas**

49 pacientes (68,1%) presentaban masas anexiales unilaterales [26 (53,1 %) derechas y 23 (46,9 %) izquierdas] y 23 (31,9%) bilaterales. En este último grupo de pacientes se estudió la tumoración que presentaba mayor vascularización.



**Figura 53: Lateralidad de la masa**

22 (30,6%) pacientes eran nulíparas, 14 (19,4%) habían tenido un embarazo y parto con feto vivo, 21 (29,2%) dos y 15 (20,8%) más de dos.



**Figura 54: Número de hijos de las pacientes estudiadas**

Entre las 72 pacientes estudiadas el motivo de consulta más frecuente por el que fueron a remitidas a la consulta de ginecología del hospital fue la ecografía realizada en otro centro compatible con tumoración anexial de origen indeterminado, presente en 25 pacientes (34,7%), seguido muy de cerca por la sensación subjetiva de crecimiento de masa pélvica, presente en 22 pacientes (30,6%). Los siguientes motivos de consulta, en orden decreciente de frecuencia, fueron, la ecografía realizada en otro centro compatible con tumoración anexial altamente sospechosa de origen maligno, presente en 13 pacientes (18,1%); el dolor, presente en 9 pacientes (12,5%), dos de las cuáles presentaban también ascitis; la ascitis aislada, que se encontró en 3 pacientes (4,2%).

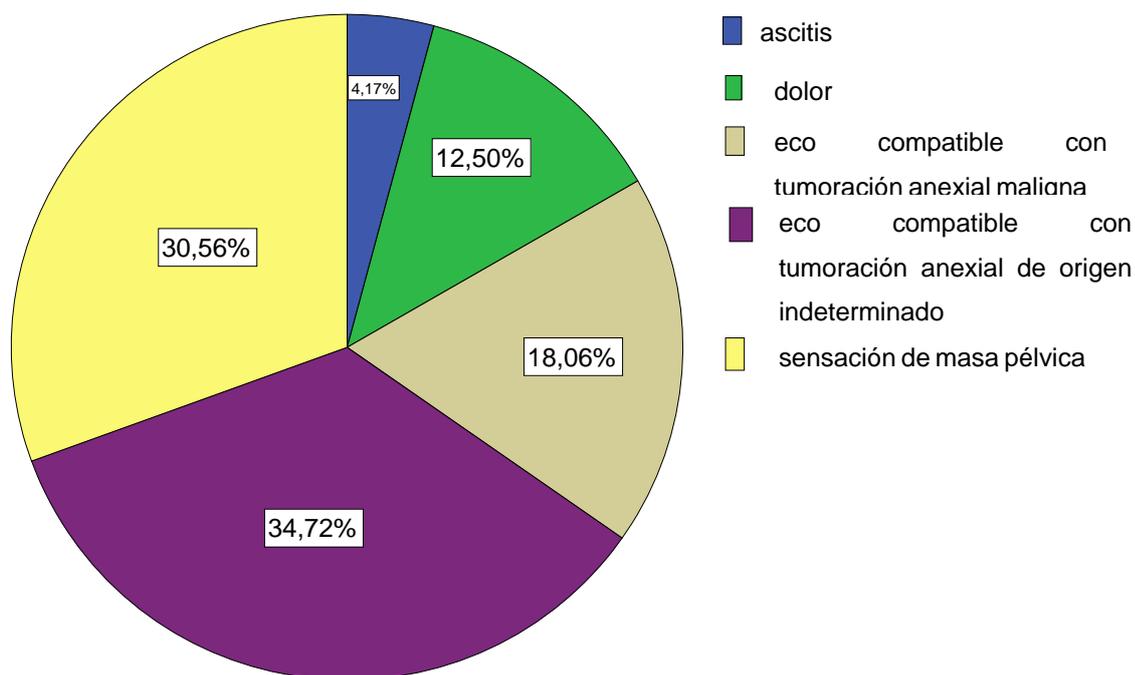
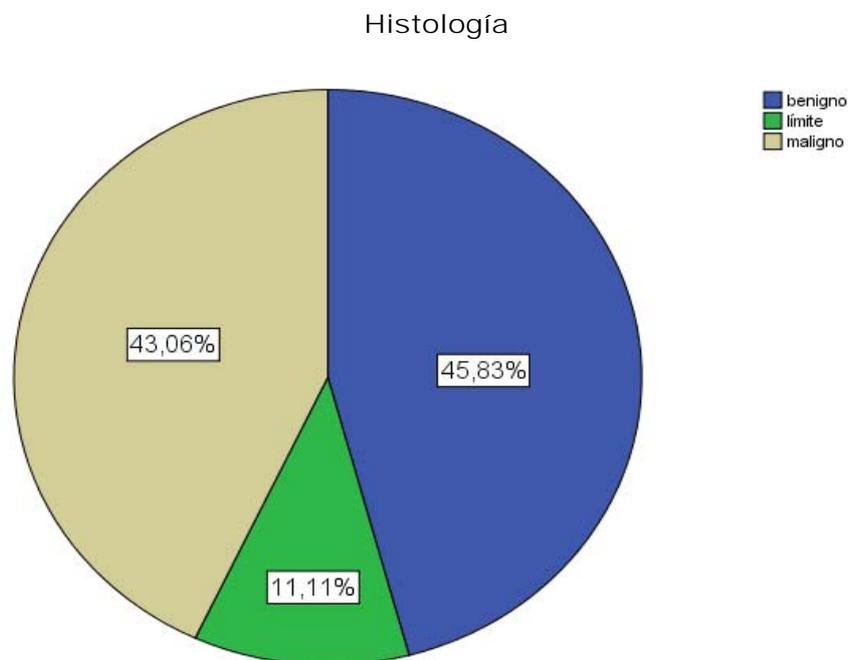


Figura 43: Motivo de consulta Figura 55: Motivo de consulta

## 6.2 Descripción de las masas estudiadas

Se evaluaron 72 masas anexiales, de las cuáles 33 (45,8%) eran de comportamiento benigno, 31 (43,1%) de comportamiento maligno y 8 (11,1%) con bajo potencial de malignidad, comportamiento límite o borderline. Una paciente ha presentado dos masas de distintos tipos histológicos en cada ovario, ambas benignas.



**Figura 56: Histología de las tumoraciones estudiadas**

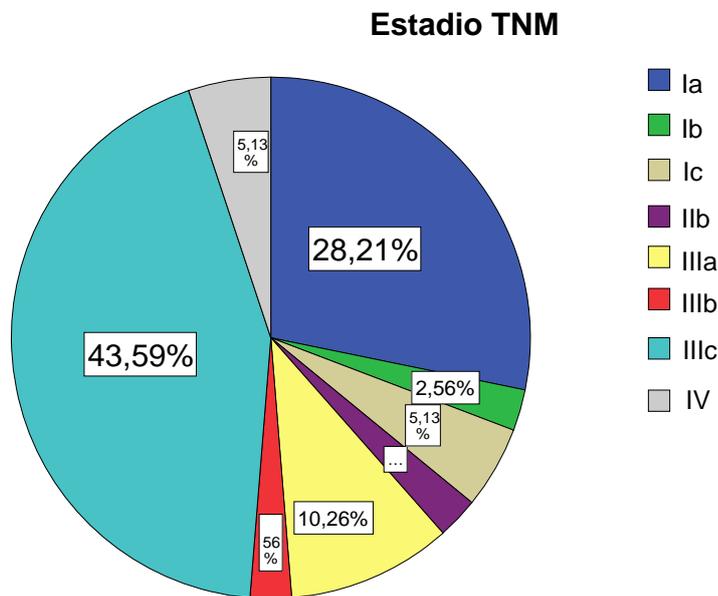
Entre las 41 masas malignas estudiadas los tipos histológicos hallados fueron 14 (35,9%) carcinomas (de ellos dos serosos, dos mucinosos, dos de células claras, dos de tipo intestinal, uno de bajo grado y un carcinoma escamoso de endometrio); 10 (25,6%) adenocarcinomas (cuatro adenocarcinomas serosos, dos adenocarcinomas endometrioides, dos adenocarcinomas de endometrio y un adenocarcinoma mal diferenciado); 5 (12,8%) cistoadenocarcinomas (3 cistoadenocarcinomas serosos, un cistoadenocarcinoma mucinoso

y un cistoadenocarcinoma mixto); 4 (10,3%) cistoadenomas con bajo potencial de malignidad ( dos cistoadenomas serosos, un cistoadenoma seromucoso y un cistoadenofibroma); 4 (10,3%) tumores mucinosos de bajo potencial de malignidad, uno de ellos de tipo intestinal; un tumor sarcomatoide de células de Sertoli-Leydig y un tumor de Krukenberg. Dentro de estas tumoraciones malignas hubo 30 (76,9%) de origen primario ovárico, 6 (15,4%) de origen digestivo (cinco de origen intestinal y un tumor de Krukenberg), y 3 (7,7%) de origen endometrial.

De las 33 tumoraciones benignas se analizaron 8 (24,2%) endometriomas; 8 (24,2%) cistoadenomas, de los cuáles 6 eran mucinosos y 2 serosos; 3 (9,1%) quistes simples de ovario; 2 (6,1%) teratomas; 2 (6,1%) teratomas; 2 (6,1%) tumores de Brenner; 2 (6,1%) cistoadenofibromas; 2 (6,1%) fibrotecomas; 1 (3%) quiste de paraovario; 1 (3%) fibrotecoma; 1 (3%) absceso tuboovárico; 1 (3%) hidrosálpinx; salpingitis y 1 (3%) mioma con degeneración quística. De las 33 tumoraciones benignas 28 tuvieron un origen ovárico, 3 tubárico, 1 paraovárico y 1 miomatoso.

### **6.3 Situación clínica de las pacientes**

De las 72 mujeres estudiadas 39 (54,2%) presentaron masas anexiales de origen maligno. De estas 39 pacientes, 14 (35,9%) fueron diagnosticadas en estadios precoces de la enfermedad (8 tumoraciones borderline, 3 estadios Ia, 1 estadio Ib y 1 estadio Ic) y 25 (64,1) en etapas avanzadas (1 estadio IIc, 4 estadios IIIa, 1 estadio IIIb, 17 estadios IIIc y 2 estadios IV).



**Figura 57:** Situación clínica de las pacientes

## 7 Estudio morfológico de las tumoraciones con ecografía bidimensional y tridimensional

En el estudio de la escala de grises, la ecografía bidimensional y la tridimensional se estudiaron los límites de las tumoraciones, su contorno, pared interna, presencia o ausencia de tabiques y su ecogenicidad. La característica morfológica que más se asoció a malignidad tanto en ecografía bidimensional como en la tridimensional fue la presencia de papilas en la pared interna, que se halló en un 64,1% de las masas malignas, seguida de la presencia de tabiques gruesos, que se detectó en un 48,7% de pacientes; el predominio de áreas hiperrefringentes se dio en un 38,5% de formaciones malignas mientras que en un 51,3% de ellas predominaba la hiperrefringencia mixta; el contorno irregular de la tumoración se presentó en un 41% de las pacientes con masas de origen maligno. Las tumoraciones en estadio I se caracterizaron por unos límites bien definidos (57,1%), contorno parcialmente irregular (57,1%), pared interna con papilas (50%), y

ecorrefringencia mixta (50%). La única tumoración de histología maligno en estadio avanzado que no pudieron diagnosticar ni la ecografía bidimensional ni la tridimensional fue un carcinoma de células escamosas de endometrio en estadio IIb, el resto de cánceres en estadio avanzado fueron clasificados como malignos correctamente tanto por la ecografía bidimensional como por la tridimensional. Las masas benignas se caracterizaron por unos límites bien definidos, característica presente en un 78,8 % de los casos, y posteriormente por un contorno regular y por una pared interna lisa, hallazgos ecográficos que se dieron en un 57,6% y en un 54,5% de los tumores estudiados. Un 66,7% de pacientes con masas anexiales de histología benigna presentaron tumoraciones con ecorrefringencia mixta en el estudio ecográfico, y sólo un 15,8% presentaron tumores hiperrefringentes; el 48,5 % de las tumoraciones benignas presentaron tabiques finos y el 18,2 % tabiques gruesos. Con ecografía tridimensional las características morfológicas que se estudiaron mejor fueron la pared interna de las tumoraciones y la presencia o ausencia de tabiques en las mismas.

Característica ecográfica		Origen histológico	Porcentaje
Límites	Bien delimitados	Benigno	78,8
		Maligno	23,1
	Parcialmente mal delimitados	Benigno	15,2
		Maligno	38,5
	Mal delimitados	Benigno	6,1
		Maligno	38,5
Contorno	Regular	Benigno	57,6
		Maligno	15,4
	Parcialmente irregular	Benigno	30,3
		Maligno	43,6
	Irregular	Benigno	12,1
		Maligno	41,0
Tabiques	Ausencia	Benigno	33,3
		Maligno	25,6
	Finos	Benigno	48,5
		Maligno	25,6
	Gruesos	Benigno	18,2
		Maligno	48,7
Pared interna	Lisa	Benigno	54,5
		Maligno	20,5
	Parcialmente irregular	Benigno	21,2
		Maligno	15,4
	Papilas	Benigno	24,2
		Maligno	64,1
Refringencia	Econegativa	Benigno	18,2
		Maligno	10,3

	Mixta	Benigno	66,7
		Maligno	51,3
	Refringente	Benigno	15,2
		Maligno	38,5

**Tabla 11: Características morfológicas de las tumoraciones estudiadas**



Figura 58: Tumoración anexial benigna

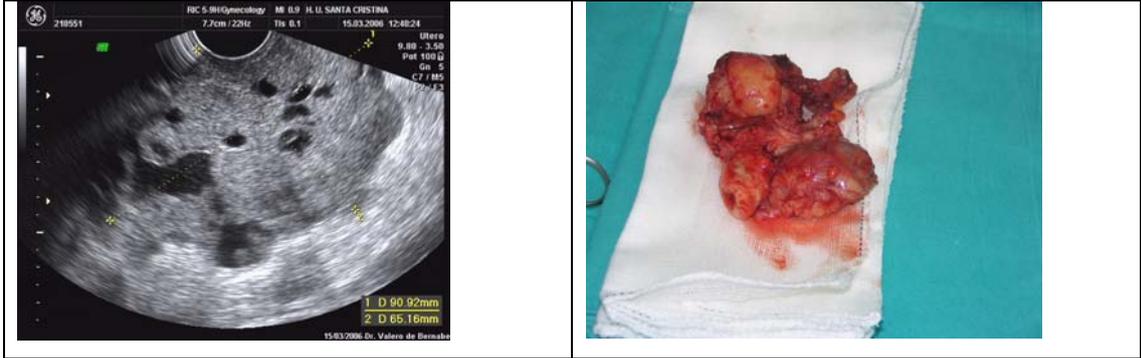


Figura 59: Tumoración anexial maligna

► Límites:

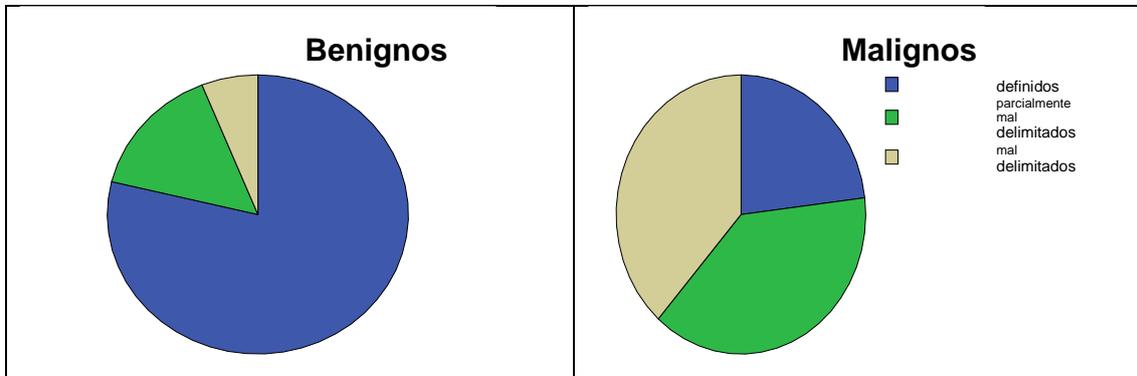


Figura 60: Características de los límites de las tumoraciones

► Contorno:

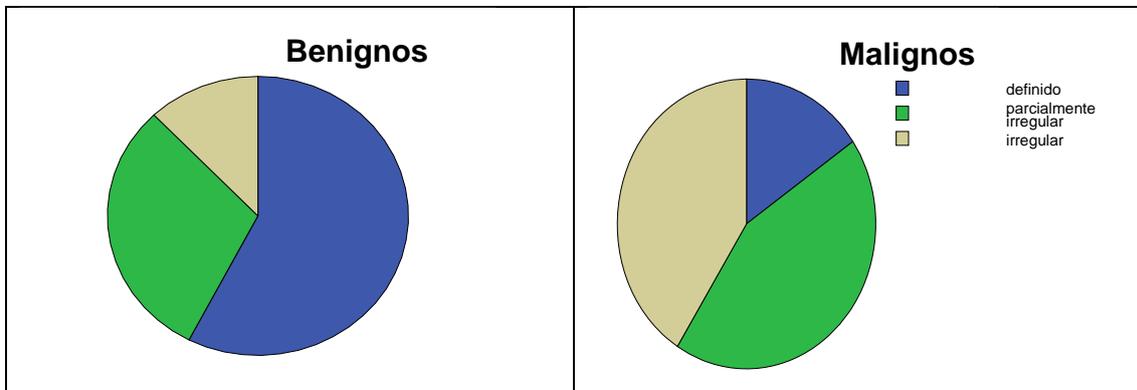


Figura 61: Características del contorno de las tumoraciones

► Tabiques:

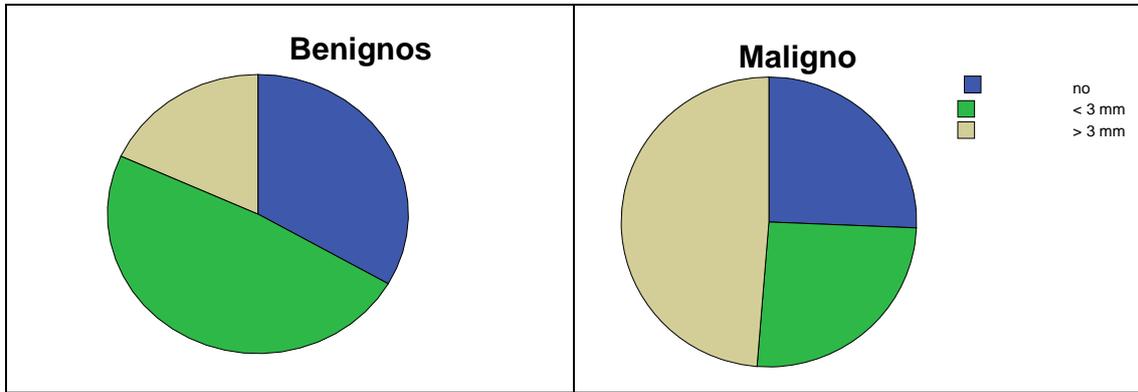


Figura 62: Características de los tabiques de las tumoraciones

► Pared interna:

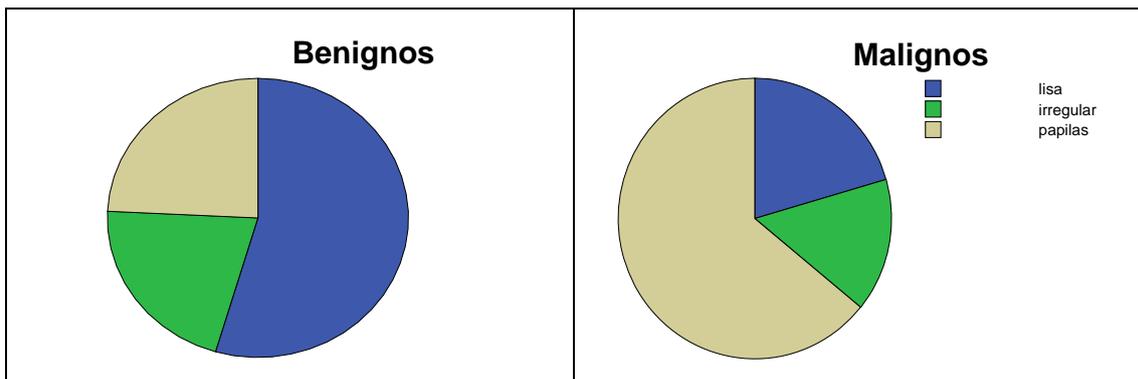


Figura 63: Características de la pared interna de las tumoraciones

► Refringencia:

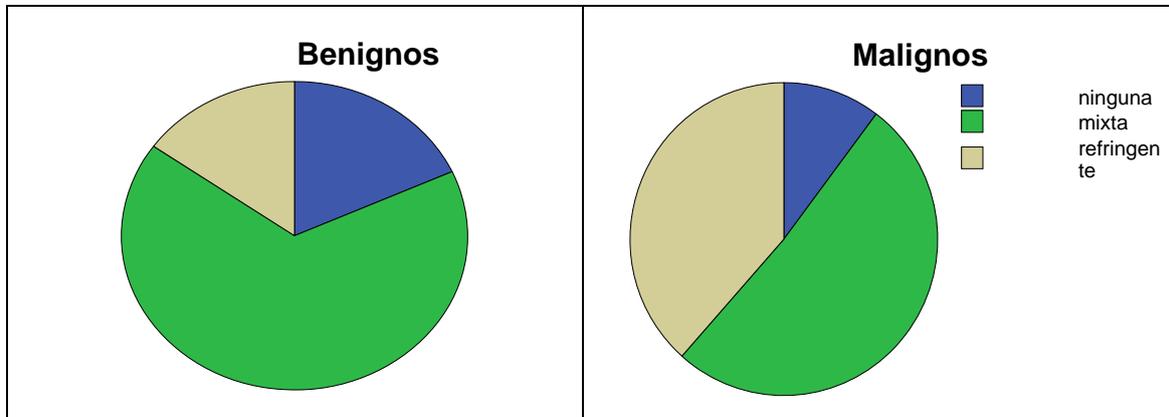


Figura 64: Refringencia de las tumoraciones

## 8 Estudio de la vascularización de las masas

### 8.1 Estudio de la vascularización de las masas con ecografía bidimensional y Doppler bidimensional

Al estudiar la vascularización de las masas con Doppler color, 51 masas captaron Doppler (28 malignas, 5 de bajo potencial de malignidad y 18 benignas) y 21 no (3 malignas, 3 de bajo potencial de malignidad y 15 benignas), por tanto captaron Doppler el 84,6% de las tumoraciones malignas y el 54,5% de las benignas.

### 8.1.1 Estudio de los índices Doppler pulsado en función del origen histológico de la tumoración

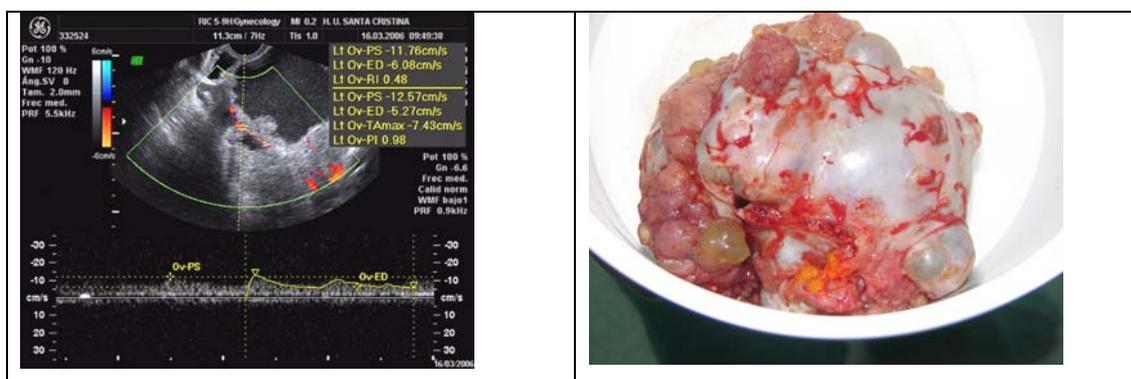
Al estudiar los índices Doppler con ecografía bidimensional no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de los índices de resistencia y de pulsatilidad en función del comportamiento de la tumoración.



Figura 65: Fibrotecoma



Figura 66: Tumor mucinoso de ovario de bajo potencial de malignidad

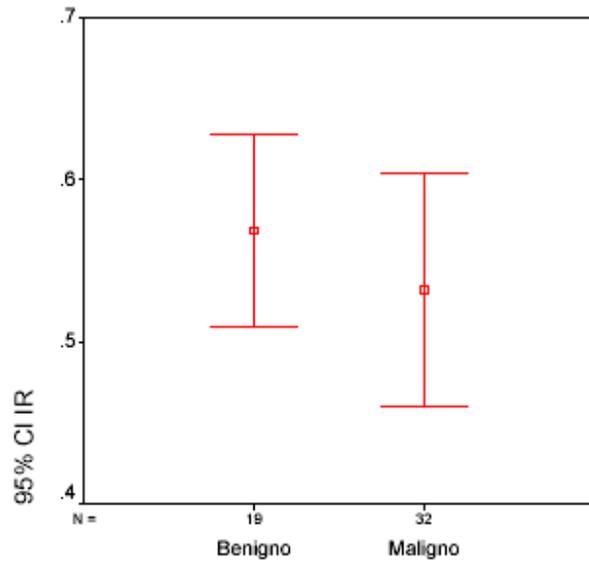


**Figura 67: Cáncer de ovario estadio IIIc**

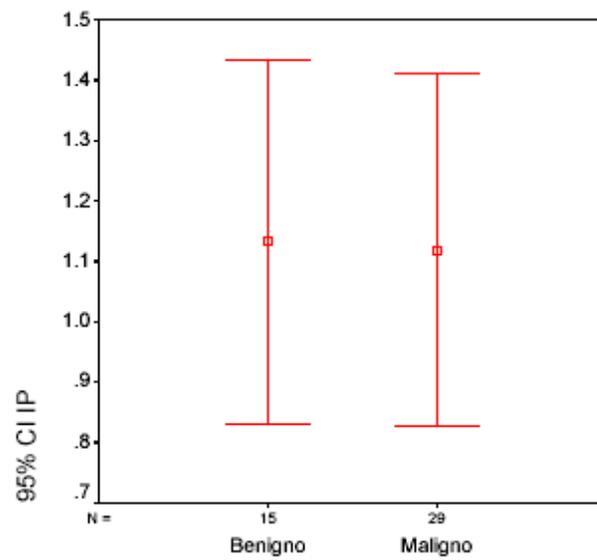
El índice de resistencia medio para las masas de origen benigno fue mayor que en las de origen maligno, unos valores medios de 0,58 para las masas de origen benigno [IC 95% (0,51-0,64)]; y para las masas de origen maligno de 0,53 [IC 95% (0,46-0,6)] ( $p=0,42$ ). El índice de pulsatilidad medio para las masas de origen benigno fue mayor que el índice de pulsatilidad medio de las masas de origen maligno, siendo los valores medios para las masas de origen benigno de 1,14 [IC 95% (0,88-1,4)] y para las de origen maligno de 1,09 [IC 95% (0,72-1,25)] ( $p=0,95$ ).

	BENIGNO (media $\pm$ desviación estándar)	MALIGNO (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IR	0,58 ( $\pm 0,12$ )	0,53 ( $\pm 0,19$ )	0,42
IP	1,13 ( $\pm 0,54$ )	1,11 ( $\pm 0,76$ )	0,95

**Tabla 12: Índices Doppler en función del origen histológico de la tumoración**



**Figura 68: IR en función del origen histológico de la tumoración**



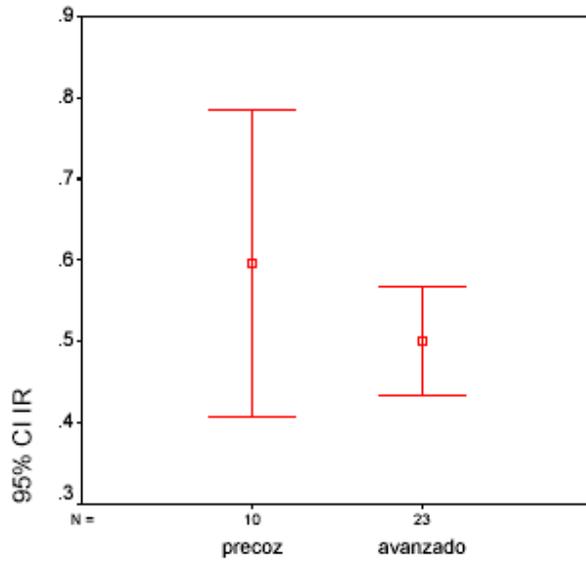
**Figura 69: IP en función del origen histológico de la tumoración**

### 8.1.2 Estudio de los índices Doppler pulsado en función del estadio de enfermedad

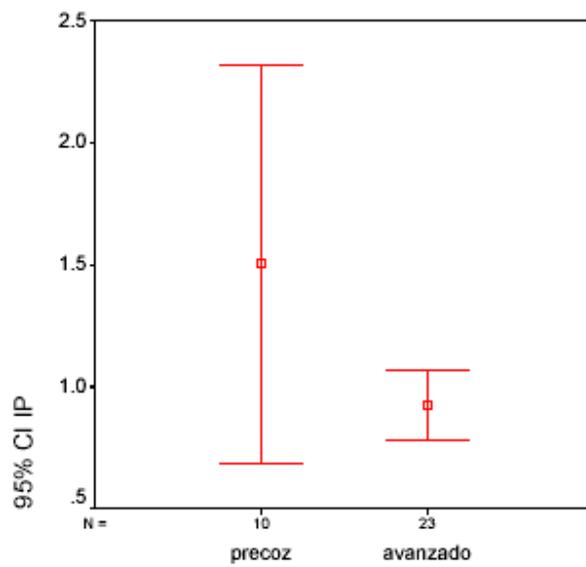
Dentro de las masas de origen maligno los valores medios de los índices de resistencia de los cánceres en estadios precoces fueron ligeramente mayores que los de estadios avanzados, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo el valor medio de este índice para los cánceres en estadios precoces 0,6 [IC 95% (0,4-0,78)] y para los cánceres en estadios avanzados 0,5 [IC 95% (0,43-0,57)];  $p=0,30$ . Los índices de pulsatilidad fueron superiores en las pacientes con enfermedad en estadios más precoces, con resultados estadísticamente significativos. Los valores medios de este índice fueron 1,5 [IC 95% (0,68-2,32)] para estadios precoces y 0,92 [IC 95% (0,78-1,07)] para estadios tardíos. En este índice aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas sí que tendían a serlo ( $p=0,14$ ).

	ESTADIOS PRECOCES (media $\pm$ desviación estándar)	ESTADIOS AVANZADOS (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IR	0,6 ( $\pm 0,26$ )	0,5 ( $\pm 0,15$ )	0,30
IP	1,5 ( $\pm 1,14$ )	0,92 ( $\pm 0,33$ )	0,14

**Tabla 13: Índices Doppler en función del grado de enfermedad**

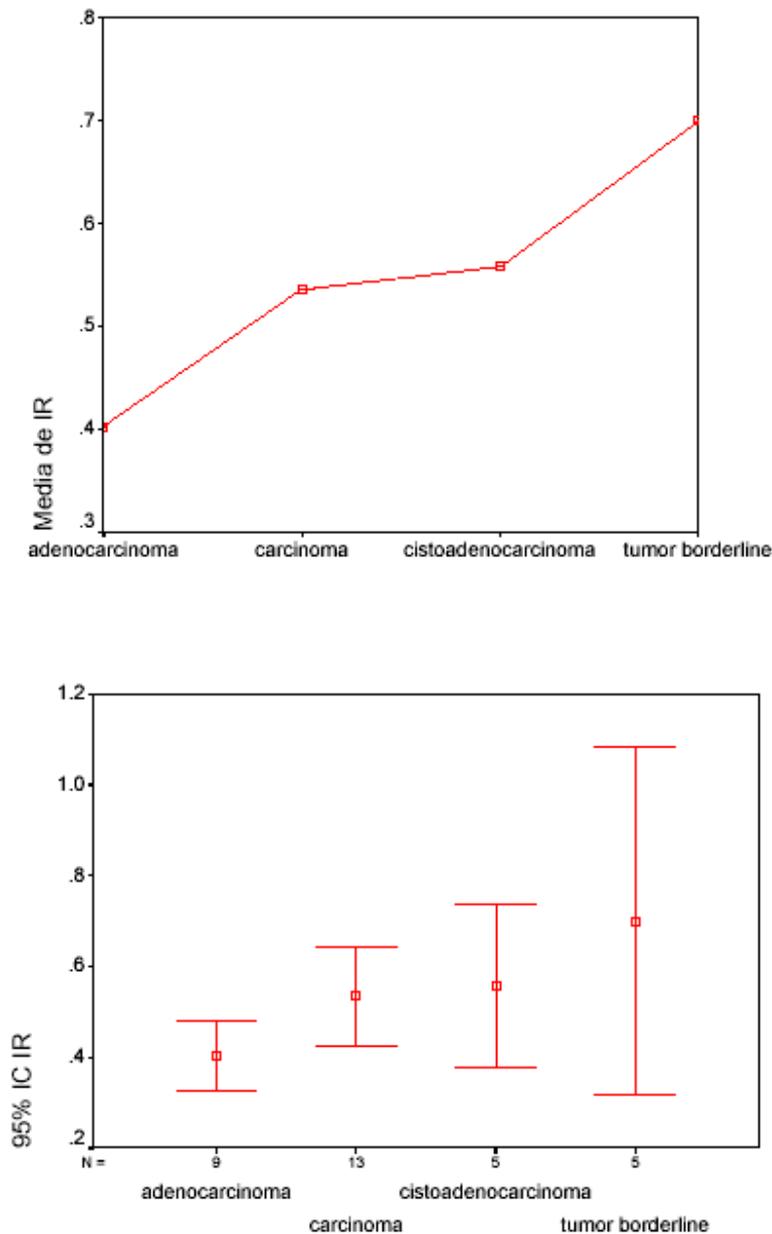


**Figura 70: IR en función del estadio de la enfermedad**



**Figura 71: IP en función del estadio de la enfermedad**

Al estudiar el subtipo histológico de los cánceres en el análisis multivariante hemos encontrado que el índice de resistencia de los adenocarcinomas era significativamente más bajo que el de los tumores borderline (IR medio para adenocarcinomas 0,4; IR medio para tumores borderline 0,7;  $p= 0,04$ )



**Figura 72: IR medio en función del subtipo histológico del cáncer**

También hemos observado que los índices de pulsatilidad han sido más elevados en los adenocarcinomas y en los carcinomas en comparación con los tumores borderline (IP medio para adenocarcinoma 0,82; IP medio para tumor borderline 1,91;  $p=0,02$ ) e (IP medio para carcinoma 0,95 e IP medio para tumor borderline 1,91;  $p=0,04$ ). Las diferencias entre cistoadenocarcinoma y tumor borderline no fueron estadísticamente significativas, pero sí tienden a serlo (IP medio para cistoadenocarcinomas 0,91; IP medio para tumor borderline 1,91;  $p=0,09$ )

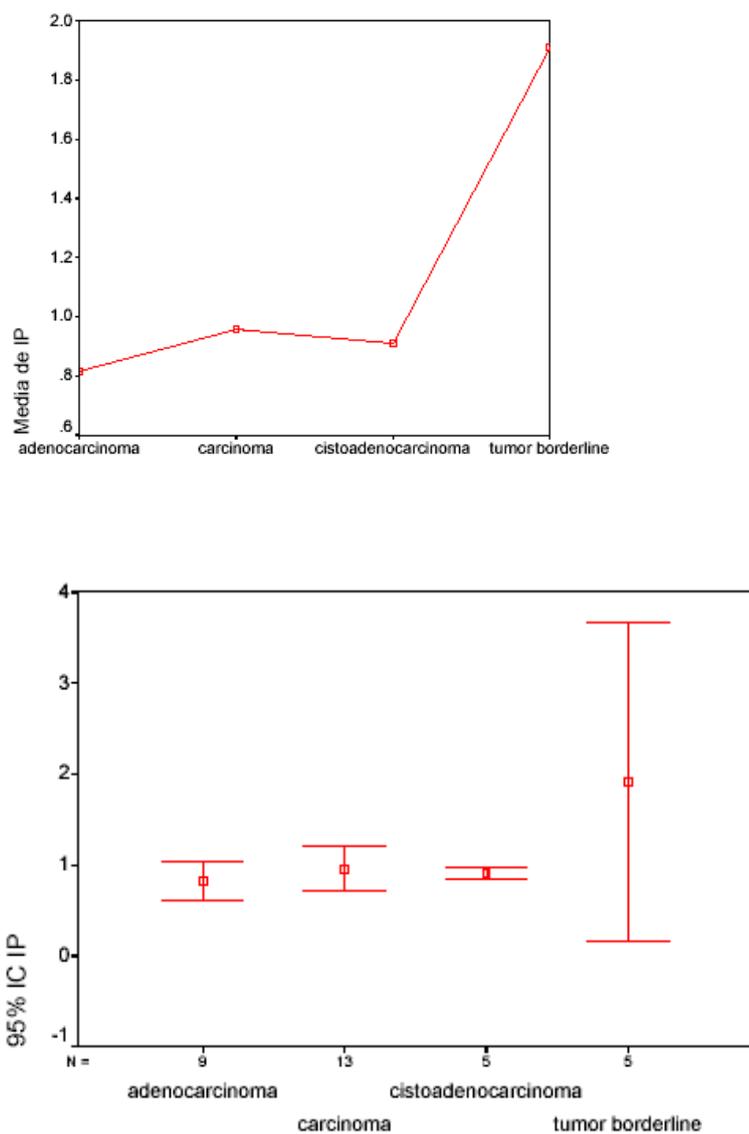


Figura 73: IP medio en función del subtipo histológico del cáncer

### 8.1.3 Estudio de los índices Doppler pulsado en función de la afectación ganglionar

Los valores medios de los índices calculados con el Doppler pulsado en las pacientes con cánceres fueron mayores en las que no presentaban infiltración de los ganglios linfáticos con respecto a las que sí, pero no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El valor medio del IP para las pacientes con adenopatías positivas fue 0,90 [IC 95% (-0,62-0,27)] y para las pacientes sin afectación linfática 1,09 [IC 95% (-0,84-0,49)] (p=0,41). El valor medio del IR en los casos en los que se encontró invasión ganglionar fue 0,49 [IC 95% (-1,69-1,42)] y en aquéllos en los que no se encontró 0,51 [IC 95% (-0,19-1,68)] (p=0,85).

	ADENOPATÍAS NEGATIVAS (media ± desviación estándar)	ADENOPATÍAS POSITIVAS (media ± desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IR	0,50 (±0,20)	0,49 (±0,16)	0,85
IP	1,08 (±0,78)	0,90 (±0,36)	0,41

**Tabla 14: Índices Doppler en función de la afectación ganglionar**

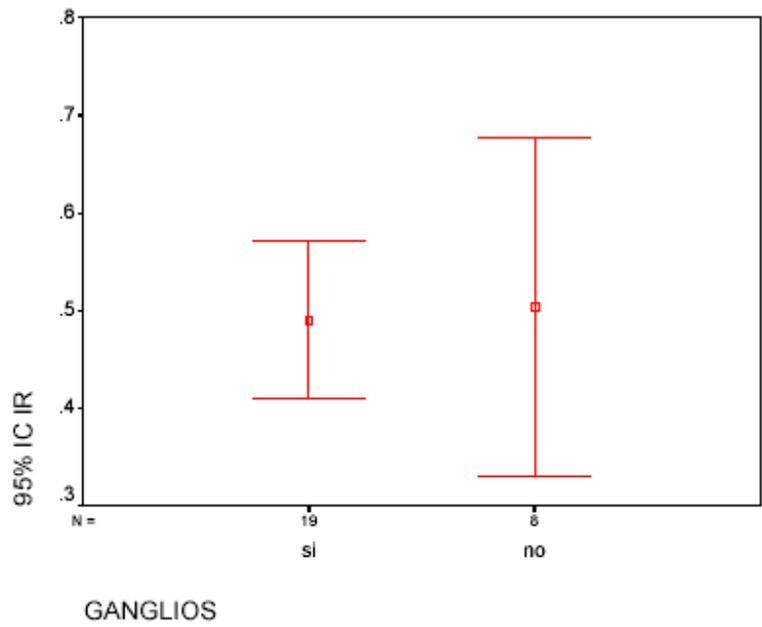


Figura 74: IR en función de la afectación ganglionar

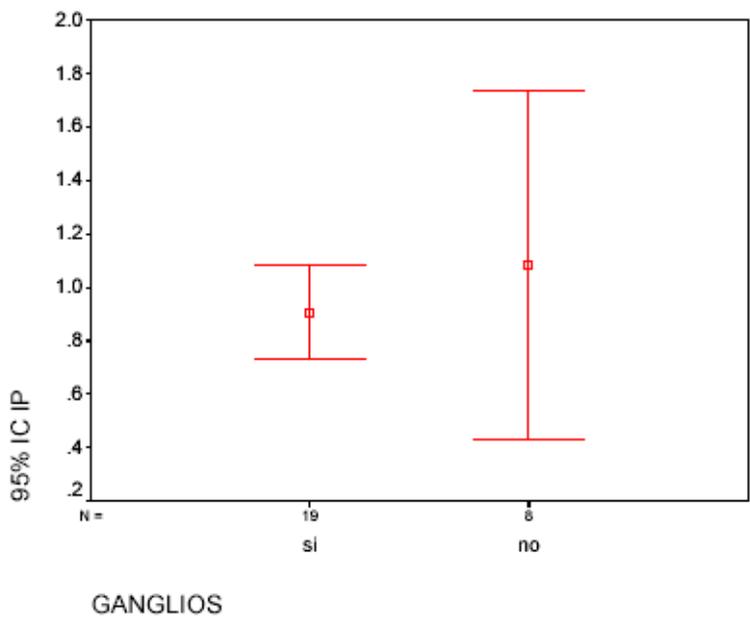


Figura 75: IP en función de la afectación ganglionar

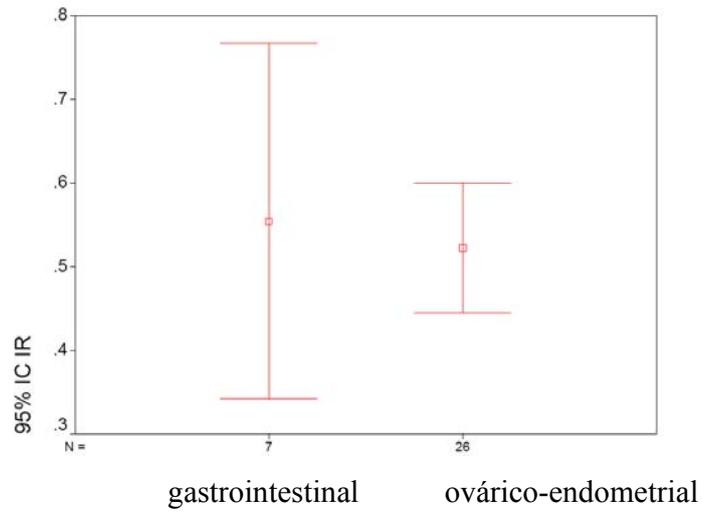
#### 8.1.4 Estudio de los índices Doppler pulsado en función del tumor primario

Por último se ha estudiado la vascularización de las tumoraciones malignas en función de su origen. En este análisis sólo se han podido incluir los cánceres de estirpe epitelial, ya que sólo se ha encontrado un caso de cáncer de origen estroma, y por tanto los resultados al incluirlo en el análisis no eran válidos.

Al estudiar los índices calculados mediante el Doppler pulsado se han encontrado unos valores medio de IR muy similares entre los cánceres de origen genital (ovárico o endometrial) y los de origen digestivo (gastrointestinal). El IR medio para los cánceres de origen digestivo ha sido 0,55 [IC 95% (0,34-0,76)] y para los de origen genital 0,52 [IC 95% (0,44-0,59)], aunque los resultados no han sido estadísticamente significativos ( $p=0,7$ ). Los valores medios de IP también han sido bastante similares en los tumores de origen genital y en los de origen digestivo, siendo el valor medio para los primeros 1,04 [IC 95% (0,82-1,39)] y para los de origen gastrointestinal 1,11 [IC 95% (0,25-1,84)], aunque las diferencias no han sido estadísticamente significativas ( $p=0,83$ )

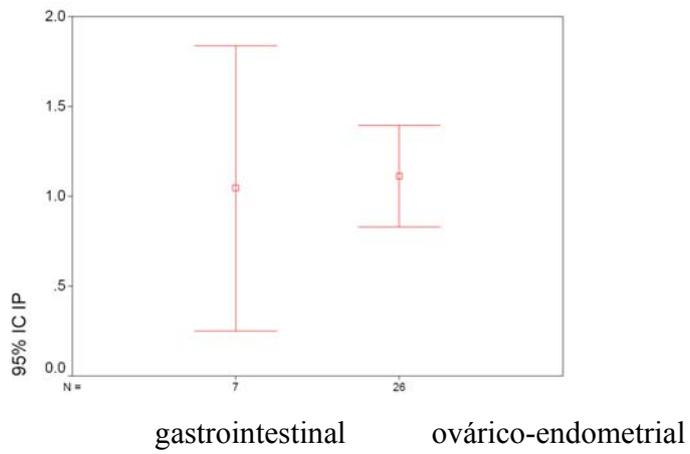
	ORIGEN GENITAL (media $\pm$ desviación estándar)	ORIGEN DIGESTIVO (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IR	0,52 ( $\pm 0,19$ )	0,55 ( $\pm 0,22$ )	0,7
IP	1,04 ( $\pm 0,85$ )	1,11 ( $\pm 0,72$ )	0,83

Tabla 15: Índices Doppler en función del tumor primario



TUMOR PRIMARIO

**Figura 76: IR en función del tumor primario**



TUMOR PRIMARIO

**Figura 77: IP en función del tumor primario**

## 8.2 Estudio de la vascularización de las masas con ecografía tridimensional y Power Doppler tridimensional

### 8.2.1 Estudio de los índices APD3D en función del origen histológico de la tumoración

Al estudiar los índices Power Doppler 3D con el programa VOCAL no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los distintos índices vasculares y el comportamiento de las masas estudiadas.



Figura 78: Cistoadenoma gigante de ovario



Figura 79: Cáncer de ovario estadio Ia

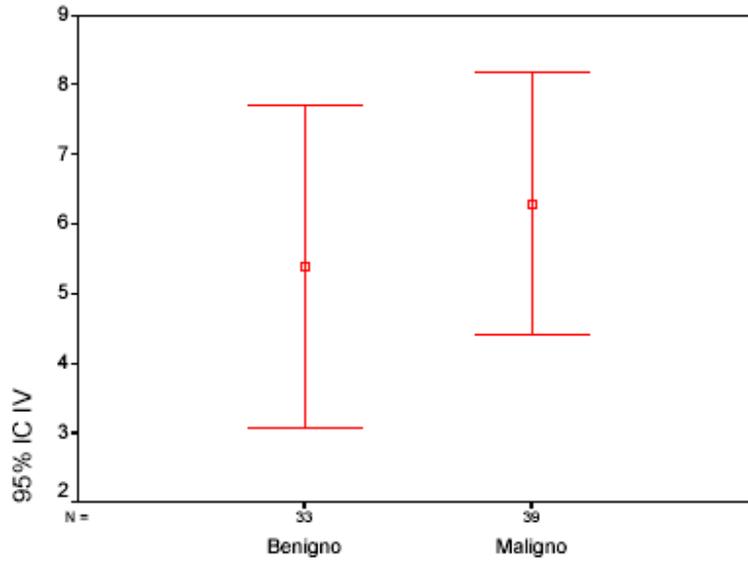


**Figura 80: Cáncer de ovario estadio IV**

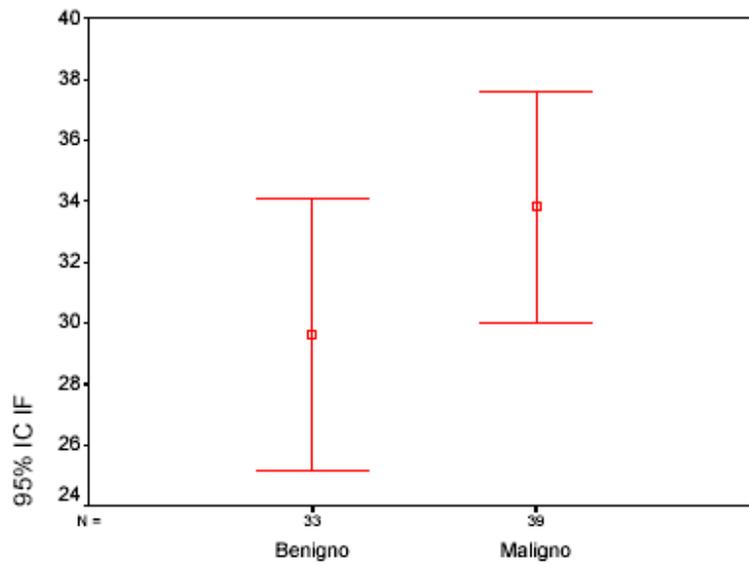
El valor medio del índice de vascularización fue mayor para las tumoraciones de origen maligno; los valores medios de este índice fueron de 5,38 [IC 95% (3,06-7,7)] para las de origen benigno y 6,29 [IC 95% (4,41-8,17)] para las de origen maligno ( $p=0,53$ ). El índice de flujo medio fue mayor para las masas de origen maligno; los valores medios de este índice fueron 29,63 [IC 95% (25,17-34,08)] para las tumoraciones benignas y 33,81 [IC 95% (30,03-37,3)] para las malignas ( $p=0,15$ ). El índice de vascularización-flujo medio fue mayor en las formaciones de origen maligno; los valores medios de este índice fueron 1,68 para los tumores benignos [IC 95% (0,94-2,42)] y 2,37 [IC 95% (1,49-3,25)] para los malignos ( $p=0,24$ ). En estos dos últimos índices (IF e IVF) aunque las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas sí que tendían a serlo).

	BENIGNO (media $\pm$ desviación estándar)	MALIGNO (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IV	5,38 ( $\pm 6,61$ )	6,29 ( $\pm 5,77$ )	0,53
IF	29,63 ( $\pm 10,29$ )	33,81 ( $\pm 10,39$ )	0,15
IVF	1,68 ( $\pm 2,10$ )	2,37 ( $\pm 2,72$ )	0,24

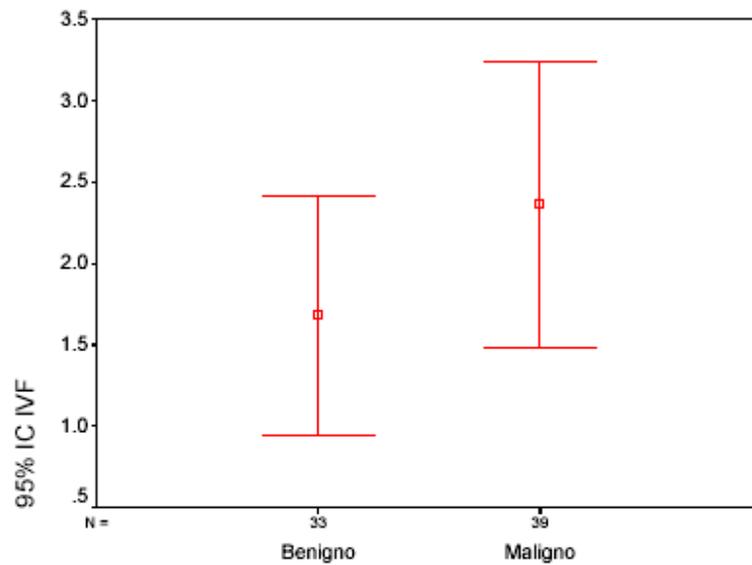
**Tabla 16: Índices APD3D en función del origen de la tumoración**



**Figura 81: IV en función del origen histológico de la tumoración**



**Figura 82: IF en función del origen histológico de la tumoración**



**Figura 83: IVF en función del origen histológico de la tumoración**

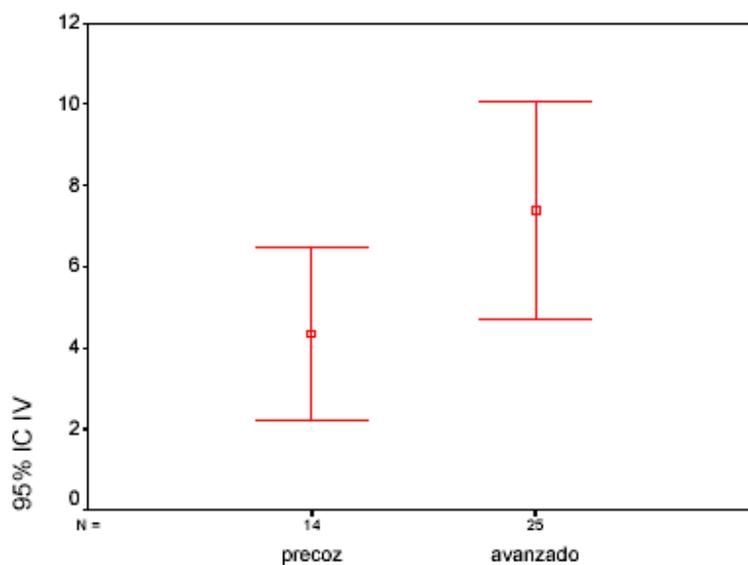
### 8.2.2 Estudio de los índices APD3D en función del estadio de enfermedad

Dentro de los cánceres, el índice de vascularización fue mayor en las pacientes con enfermedad en estadios más avanzados; los valores medios de este índice fueron de 4,34 para las pacientes en estadios precoces [IC 95% (2,21-6,47)] y 7,38 para las pacientes en estadios avanzados [IC 95% (4,7-10,06)]; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero sí tendencia a ello ( $p=0,11$ ). El índice de flujo fue mayor en las pacientes con enfermedad en estadio precoz, con resultados estadísticamente significativos; el valor medio del índice de flujo fue de 29,07 [IC 95% (21,49-36,68)] para los cánceres en estadios precoces y de 36,46 [IC 95% (32,31-40,62)] para los cánceres en estadios avanzados ( $p=0,05$ ). El índice de vascularización flujo fue más elevado en las pacientes con cáncer de ovario en etapas tardías, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la etapa de la enfermedad. El índice de vascularización flujo medio fue 1,47 [IC 95% (0,67-2,28)] para las tumoraciones en estadios precoces y 2,86 [IC 95%

(1,57-4,16)] para las tumoraciones en estadios avanzados. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas pero sí tendían a ello ( $p=0,11$ ).

	ESTADIOS PRECOCES (media $\pm$ desviación estándar)	ESTADIOS AVANZADOS (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IV	4,34 ( $\pm 3,68$ )	7,38 ( $\pm 6,50$ )	0,11
IF	29,07 ( $\pm 13,15$ )	36,46 ( $\pm 10,07$ )	0,05
IVF	1,47 ( $\pm 1,38$ )	4,16 ( $\pm 3,14$ )	0,11

**Tabla 17: Índices APD3D en función del grado de enfermedad**



**Figura 84: IV en función del estadio de la enfermedad**

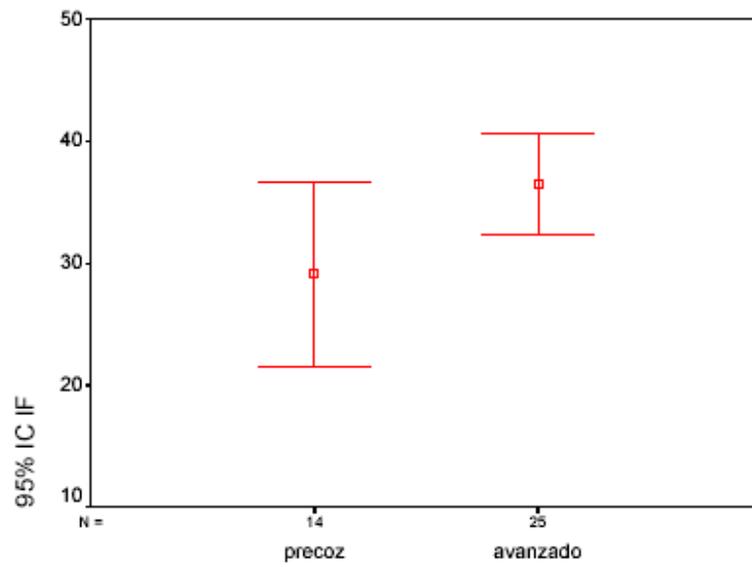


Figura 85: IF en función del estadio de la enfermedad

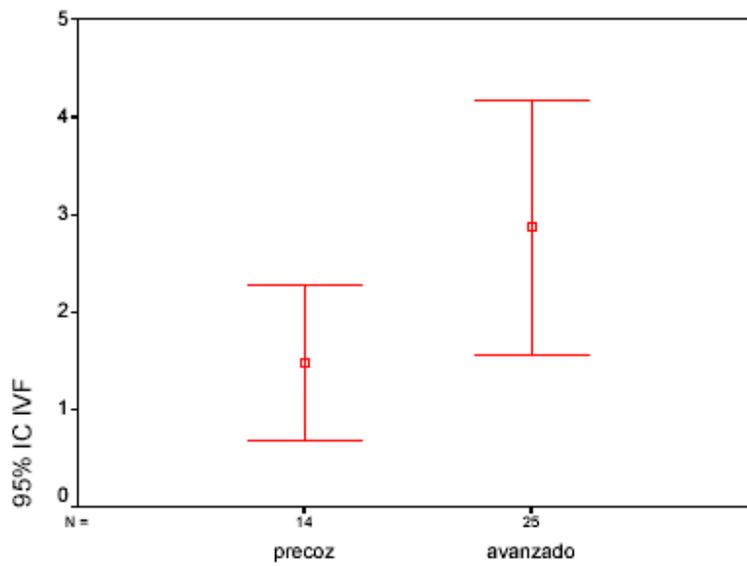
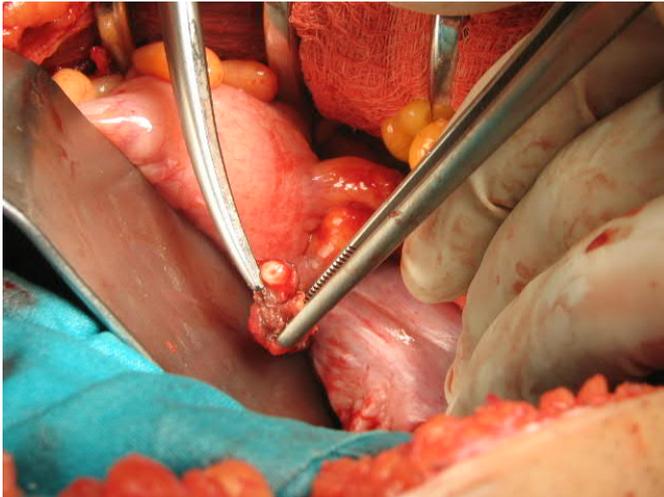


Figura 86: IVF en función del estadio de la enfermedad

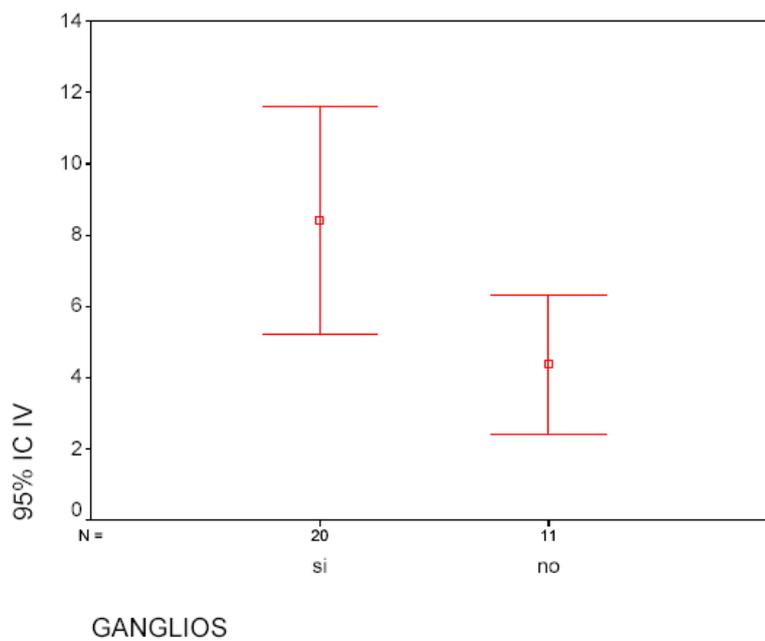
### 8.2.3 Estudio de los índices APD3D en función de la afectación ganglionar



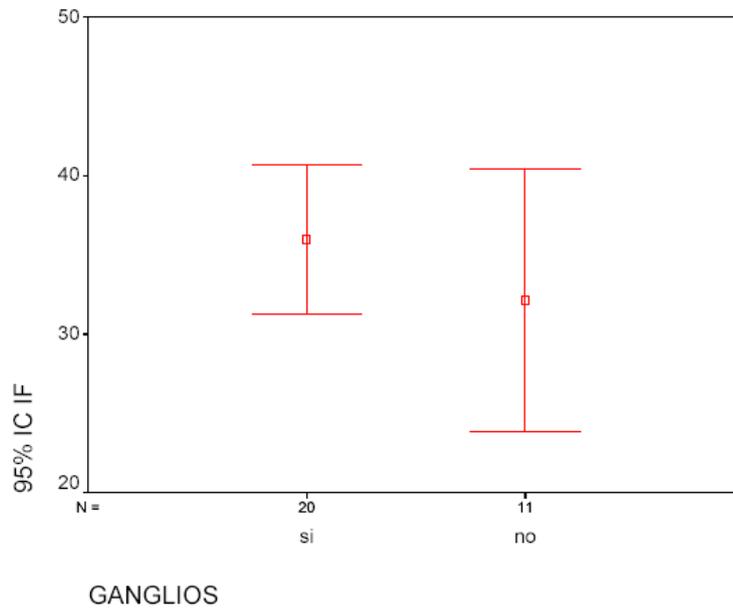
Los valores medios de los índices calculados con el angioPower Doppler tridimensional fueron mayores en las pacientes con adenopatías positivas. El valor medio del IV fue 4,37 para las pacientes sin afectación ganglionar y [IC 95% (-0,40-8,48)] y 8,42 para los casos en que los ganglios linfáticos no estaban invadidos por el cáncer [IC 95% (0,43-7,65)] ( $p=0,02$ ). En este índice las diferencias sí fueron estadísticamente significativas. El valor medio del IF fue 32,13 [IC 95% (-4,52-12,19)] para las pacientes sin infiltración linfática y 35,96 [IC 95% (-5,29-12,96)] para las que sí presentaron metástasis ganglionares. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,35$ ). El valor medio del IVF fue de 1,56 [IC 95% (-0,48-3,89)] para las pacientes con adenopatías negativas y de 3,26 [IC 95% (-0,05-3,46)] para las que presentaron adenopatías positivas. En este índice las diferencias observadas entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas, pero sí tienden a serlo ( $p=0,12$ ).

	ADENOPATÍAS NEGATIVAS (media $\pm$ desviación estándar)	ADENOPATÍAS POSITIVAS (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IV	4,37 ( $\pm$ 2,89)	8,41 ( $\pm$ 6,83)	0,02
IF	32,13 ( $\pm$ 12,28)	35,96 ( $\pm$ 10,07)	0,35
IVF	1,56 ( $\pm$ 1,33)	3,26 ( $\pm$ 3,37)	0,12

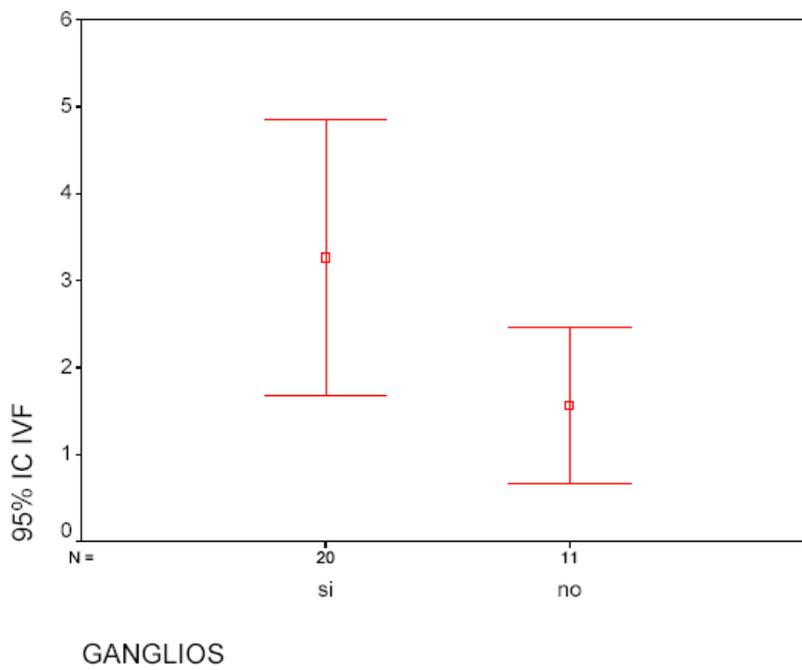
**Tabla 18: Índices APD3D en función de la afectación ganglionar**



**Figura 87: IV en función de la afectación ganglionar**



**Figura 88: IF en función de la afectación ganglionar**



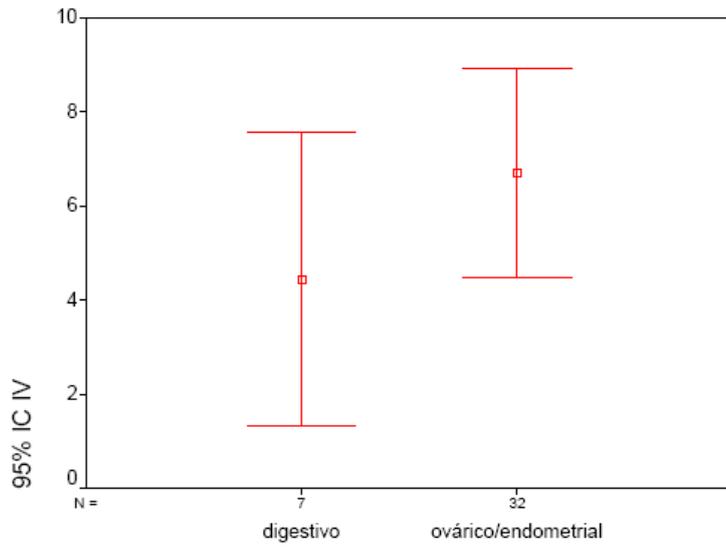
**Figura 89: IVF en función de la afectación ganglionar**

#### 8.2.4 Estudio de los índices APD3D en función del tumor primario

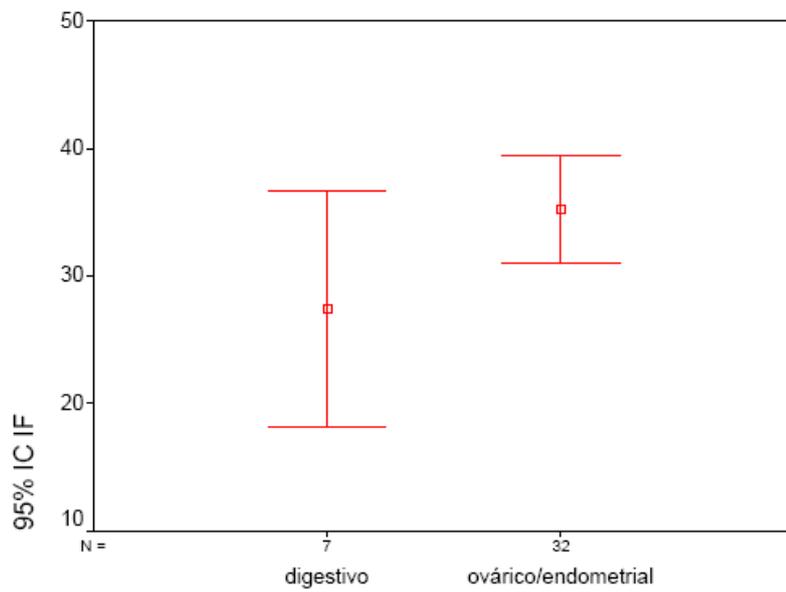
Los tres índices calculados con el power Doppler tridimensional han sido mayores en las tumoraciones de origen genital que en las de origen digestivo, aunque los resultados no han sido estadísticamente significativos. El valor medio del IV de los cánceres de origen ovárico o endometrial ha sido 6,68 [IC 95% (-3,45-7,03)] y en los de origen gastrointestinal 4,45 [IC 95% (-2,17-5,75)];  $p=0,36$ . El valor medio del IV de las masas con tumor primario genital ha sido 35,21 [IC 95% (-3,59-17,18)] y para las de tumor primario digestivo 27,41 [IC 95% (-4,54-18,12)];  $p=0,11$ . En este caso aunque no ha habido diferencias estadísticamente significativas sí se ha observado la tendencia a ello. . El IVF medio de las tumoraciones originadas en ovario o endometrio ha sido 2,59 [IC 95% (-1,38-3,51)] y para las originadas en el aparato digestivo 1,33 [IC 95% (-0,42-2,55)];  $p=0,27$ .

	ORIGEN GENITAL (media $\pm$ desviación estándar)	ORIGEN DIGESTIVO (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
IV	6,68 ( $\pm 6,16$ )	4,45 ( $\pm 3,37$ )	0,36
IF	35,21 ( $\pm 11,67$ )	27,41 ( $\pm 9,96$ )	0,11
IVF	2,59 ( $\pm 2,91$ )	1,33 ( $\pm 1,16$ )	0,27

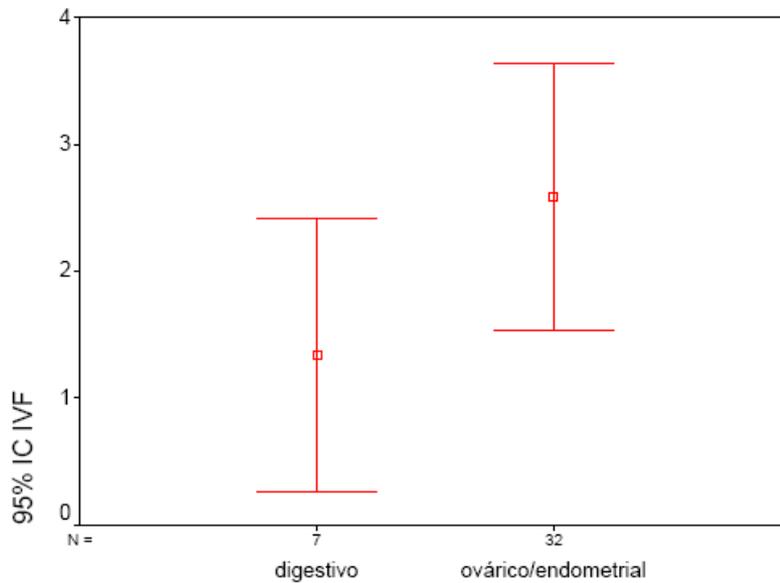
**Tabla 19: Índices APD3D en función del tumor primario**



**Tabla 20: IV en función del tumor primario**



**Figura 90: IF en función del tumor primario**



**Figura 91: IVF en función del tumor primario**

## **9 Capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional vs ecografía tridimensional.**

### **9.1 Comparación de la capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional con la ecografía tridimensional**

Al juntar todos los parámetros estudiados a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de la ecografía bidimensional en la muestra del estudio fueron 82,05 %; 66,66 %; 74,41%; 75,86 %; 2,46 y 0,27 respectivamente. Con la ecografía

tridimensional la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron 84,61%; 81,93%; 85,12 %; 81,81 %; 4,65 y 0,19 respectivamente.

	2d	3d
Sensibilidad	2,05	4,61
Especificidad	6,66	1,93
Valor predictivo positivo	4,41	5,12
Valor predictivo negativo	5,86	1,81
Razón de verosimilitud positiva	0,46	0,65
Razón de verosimilitud negativa	0,27	0,19

**Tabla 21: Capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional y tridimensional**

De las 39 masas malignas estudiadas la ecografía bidimensional no diagnosticó 7, las cuáles fueron 3 cistoadenomas de bajo potencial de malignidad, 3 cánceres en estadio I (un tumor de Krückerberg, un cistoadenocarcinoma de origen mixto y un carcinoma de células claras) y un carcinoma escamoso de endometrio en estadio IIb. La ecografía tridimensional no diagnosticó correctamente la mayoría de cánceres, que tampoco diagnosticó la ecografía bidimensional, pero sí acertó al diagnosticar de maligno el carcinoma de células claras que la ecografía bidimensional no pudo clasificar correctamente.

## **9.2 Grado de acuerdo entre ecografía bidimensional y tridimensional**

El grado de acuerdo entre ambos tipos de ecografía fue muy elevado, con un coeficiente Kappa de 0,831.

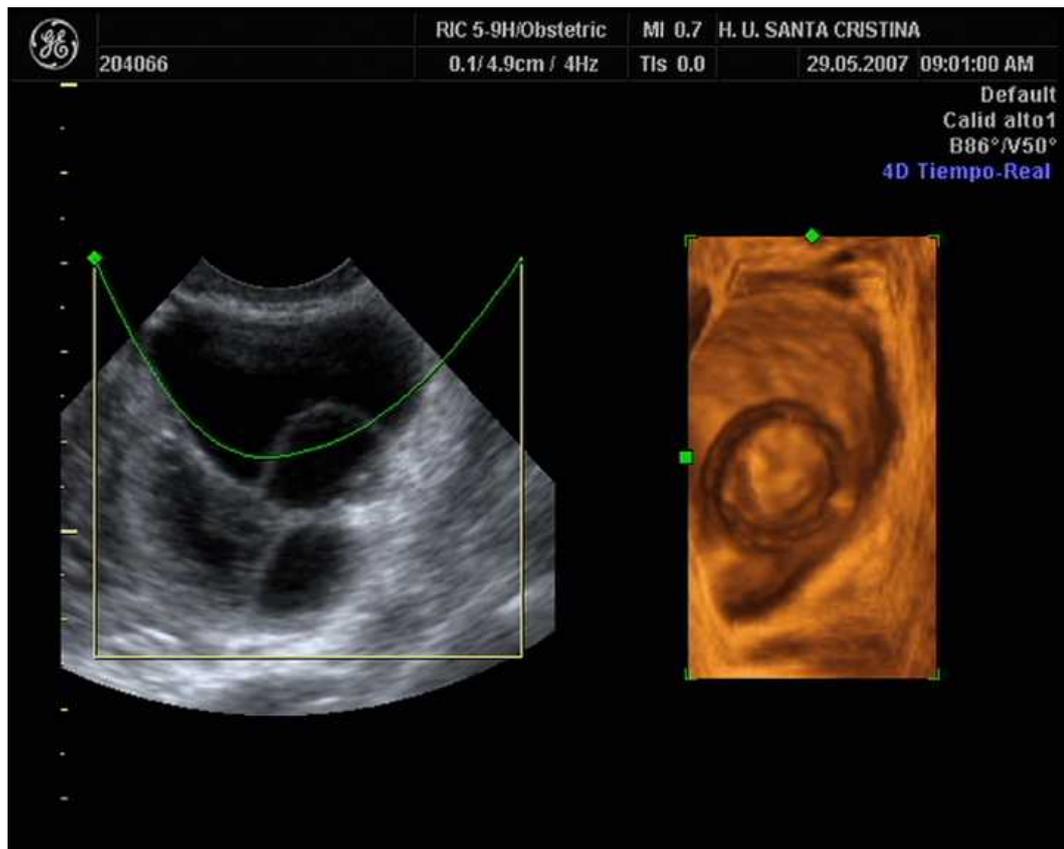
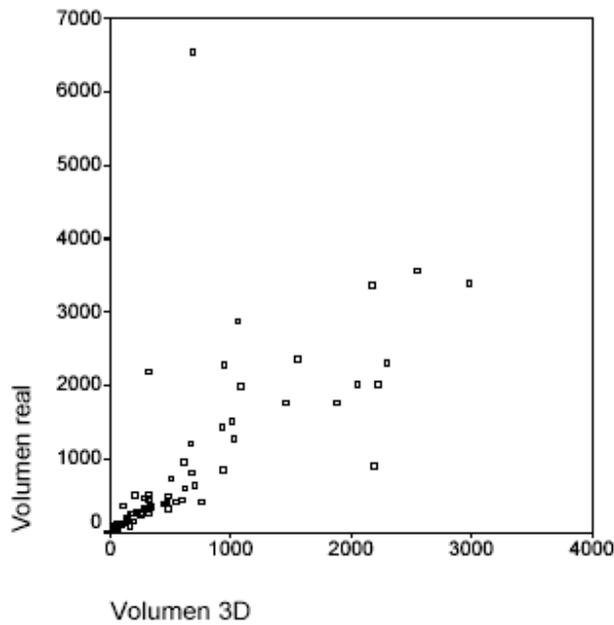


Figura 92: Ecografía bidimensional y tridimensional

## 10 Capacidad de la ecografía tridimensional para predecir volúmenes

La capacidad de la ecografía tridimensional para predecir volúmenes ha sido satisfactoria. El índice de correlación entre el volumen estimado por la ecografía tridimensional con el programa VOCAL y el volumen real de la tumoración ha sido de 0,705.

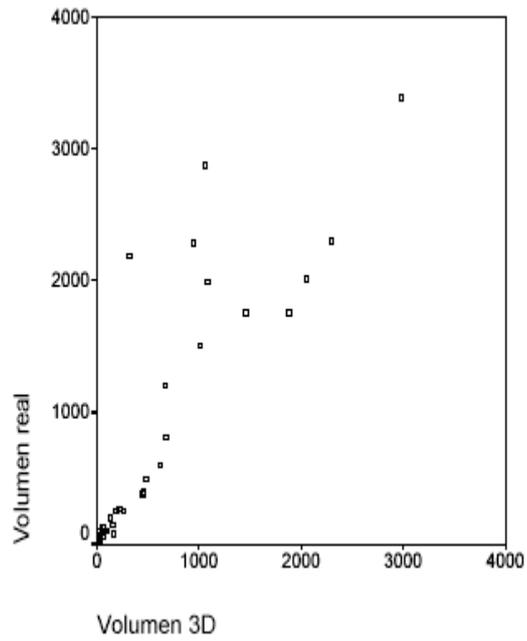


**Figura 93: Comparación volumen estimado con eco 3D-volumen real**

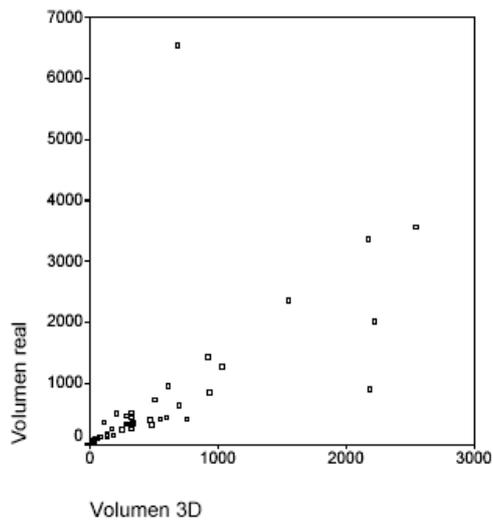
Al estudiar por separado la correlación entre los volúmenes estimados con la ecografía tridimensional y los volúmenes reales de las tumoraciones extirpadas, hemos comprobado que la correlación ha sido muy buena para las masas de origen benigno (CP=0,86) y peor para las de origen maligno (CP=0,607).

Origen de la tumoración	BENIGNOS	MALIGNOS
CP	0,86	0,607

**Tabla 22: Coeficiente de Pearson entre el volumen de la tumoración estimado por eco 3D y volumen real de la tumoración en función del origen de la tumoración**



**Figura 94: Volumen estimado con eco3D-volumen real para tumoraciones**



**Figura 95: Volumen estimado con eco3D-volumen real para tumoraciones malignas**



**Figura 96: Ecografía tridimensional de tumoración ovárica**

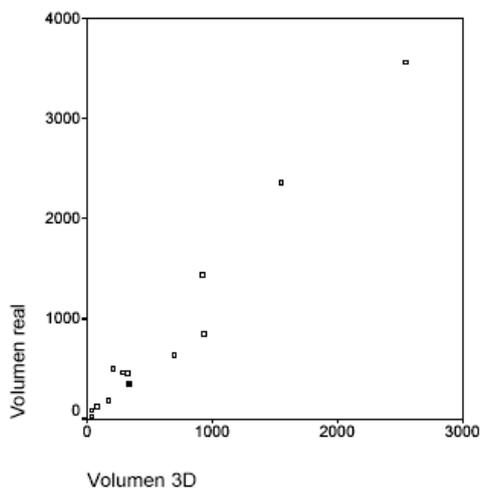


**Figura 97: Reconstrucción de tumoración ovárica**

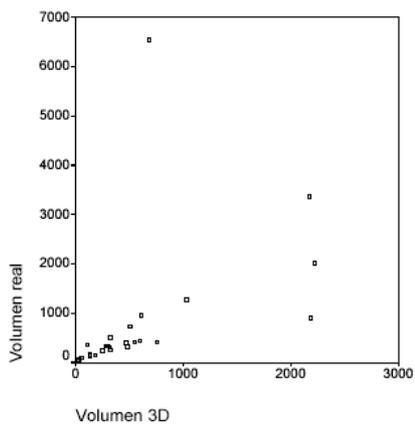
Dentro de las tumoraciones malignas la correlación entre los volúmenes estimados por la ecografía tridimensional fue mucho mejor para los cánceres en estadio precoz (CP= 0,983) que para los cánceres en etapas avanzadas de la enfermedad (CP=0,464)

Estadio de enfermedad	PRECOZ	AVANZADO
CP	0,983	0,464

**Tabla 23: Coeficiente de Pearson entre el volumen de la tumoración estimado por eco 3D y volumen real de la tumoración en función del grado de enfermedad**



**Figura 98: Volumen eco3D-volumen real para cánceres en estadios precoces**



**Figura 99: Volumen eco3D-volumen real para cánceres en estadios avanzados**

## 11 Estudio de los marcadores tumorales

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de los marcadores tumorales en la muestra del estudio fueron 78,95%; 51,52%; 65,22%; 68%; 1,63 y 0,41 respectivamente.

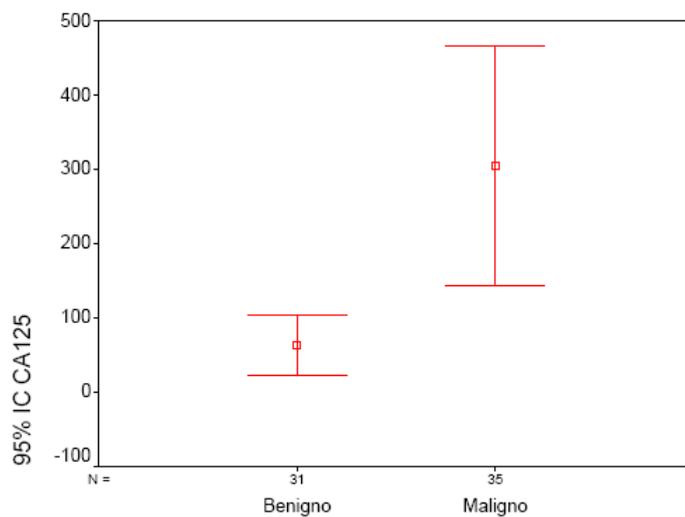
Los valores medios del Ca 125 fueron 62,89 [IC 95% (21,06-97,10)] para las masas de origen benigno y 304,86 [IC 95%(125,80\_ - 421,38)] para masas de origen maligno, con resultados estadísticamente significativos ( $p=0,005$ ). Dentro de las tumoraciones malignas el valor medio del Ca125 en las pacientes con enfermedad en estadios precoces fue de 58,67 [IC 95% (10,42-106,92)] y en las pacientes con enfermedad en estadios avanzados 468,99 [IC 95% (174,25-613,65)] con resultados estadísticamente significativos ( $p=0,003$ ).

Los valores medios del CEA fueron 2,17 [IC 95% (1,02\_ - 2,54)] para las masas de origen benigno y 17,25 para las de origen maligno, [IC 95% (0,18\_ - 24,60)], y aunque las diferencias apreciadas no fueron estadísticamente significativas sí se observó tendencia a ello ( $p=0,07$ ). Los valores medios de este marcador entre las pacientes con cáncer fueron de 1,81 [IC 95% (0,92-2,18)] para aquéllas en estadios iniciales y 28,84 [IC 95% (-0,63-37,55)] para las pacientes en estadios tardíos. Los resultados no fueron estadísticamente significativos pero sí tendían a ello ( $p=0,07$ ).

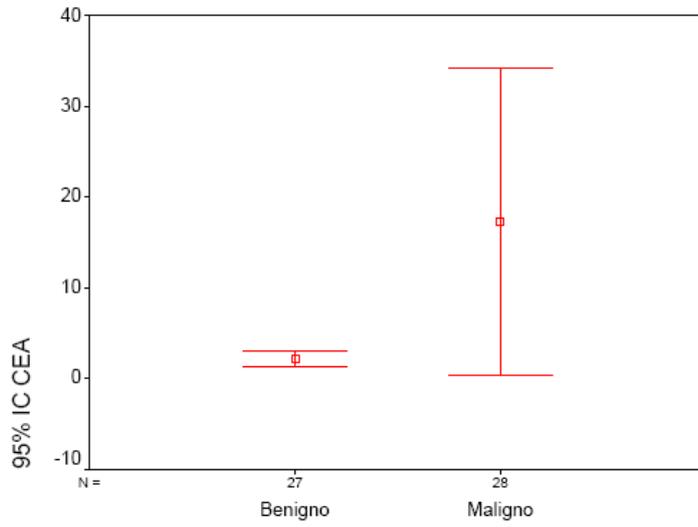
Los valores medios del Ca 19.9 estaban más elevados en las pacientes con masas de origen maligno, con resultados no estadísticamente significativos pero que tendieron a serlo. El valor medio de las masas de origen benigno fue 31,60 [IC 95% (6,90-52,48)] y el valor medio para las masas de origen maligno 97,17 [IC 95% (23,22\_ - 141,22), ( $p=0,07$ )]. Al estudiar las tumoraciones de origen maligno el valor medio de este marcador fue 81,20 [IC 95% (4,49-146,32)] para las pacientes en las primeras fases de la enfermedad mayores y 107,54 [IC 95% (-0,79-172,86)] para las pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad. Los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,71$ ).

	BENIGNOS (media $\pm$ desviación estándar)	MALIGNOS (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Ca 125	62,89 ( $\pm$ 109,62)	304,86 ( $\pm$ 471,69)	0,005
CEA	2,17 ( $\pm$ 2,19)	17,25 ( $\pm$ 43,70)	0,07
Ca 19.9	31,60 ( $\pm$ 65,90)	97,17 ( $\pm$ 194,54)	0,07

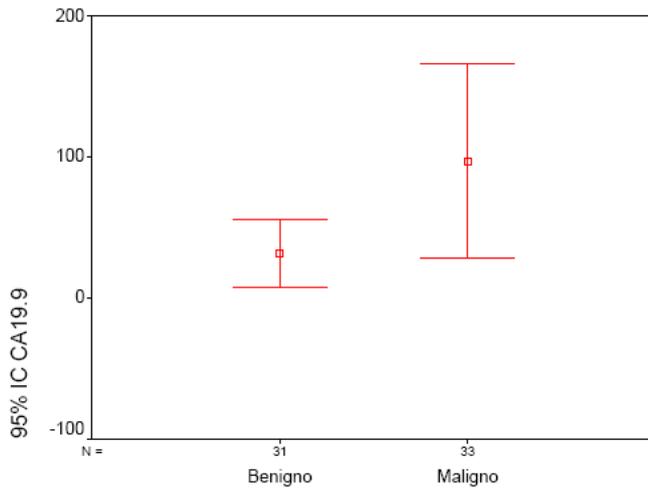
**Tabla 24: Valores de los marcadores tumorales en función del origen de la tumoración**



**Figura 100: Ca 125 en función del origen histológico de la tumoración**



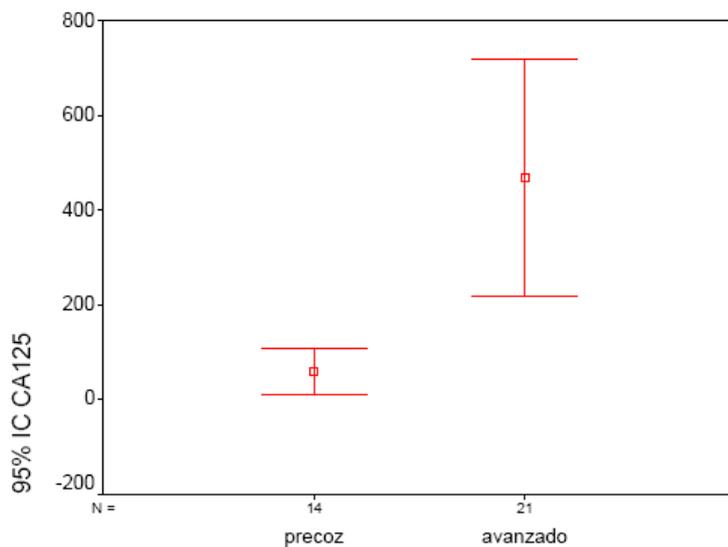
**Figura 101: CEA en función del origen histológico de la tumoración**



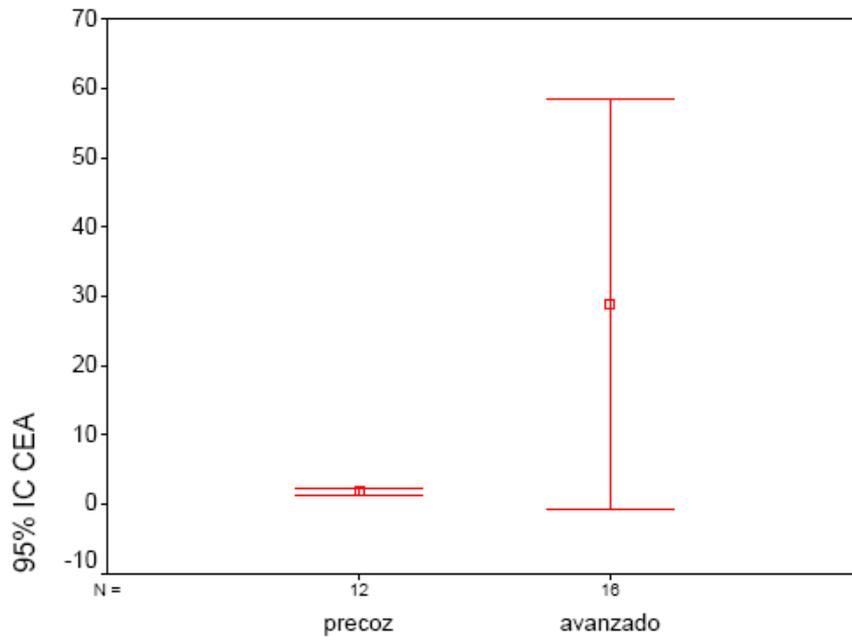
**Figura 102: Ca 19.9 en función del origen histológico de la tumoración**

	ESTADIO PRECOZ (media $\pm$ desviación estándar)	ESTADIO AVANZADO (media $\pm$ desviación estándar)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Ca 125	58,67 ( $\pm$ 83,57)	468,99 ( $\pm$ 550,44)	0,003
CEA	1,81 ( $\pm$ 0,94)	28,84 ( $\pm$ 55,70)	0,07
Ca 19.9	81,20 ( $\pm$ 125,82)	107,54 ( $\pm$ 231,20)	0,71

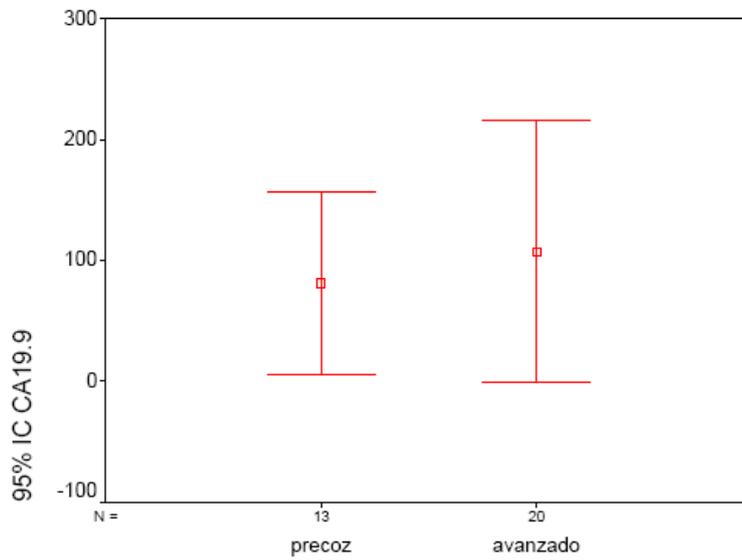
**Tabla 25: Valores de los marcadores tumorales en función del grado de enfermedad**



**Figura 103: Ca125 en función del estadio de la enfermedad**



**Figura 104: CEA en función del estadio de la enfermedad**



**Figura 105: Ca 19.9 en función del estadio de la enfermedad**

# Discusión

---

El hallazgo de una tumoración anexial es un fenómeno muy frecuente en la práctica clínica habitual de todo ginecólogo, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. El diagnóstico de confirmación sobre el comportamiento de dicha tumoración es histológico, lo que la mayoría de veces implica una cirugía.

El cáncer de ovario es el cuarto en frecuencia dentro de los ginecológicos, después del de mama, endometrio y cérvix uterino, sin embargo es el que causa mayor mortalidad. Esto es debido a la localización del ovario, que es intraperitoneal, lo que provoca que el tumor crezca sin oposición y no dé clínica hasta etapas avanzadas. Al ser en su mayoría de origen epitelial, esto es, que crece en el epitelio de superficie del ovario, la posibilidad de diseminación celular intraperitoneal ocurre muy desde el inicio de la enfermedad.

El pronóstico del cáncer de ovario depende de en qué momento se diagnostique. Si se detecta en estadio I la supervivencia al cabo de 5 años es superior al 80%; en estadios más avanzados disminuye, hasta llegar a ser menor de un 20% al cabo de 5 años en pacientes diagnosticadas en estadio IV.

El tratamiento de esta enfermedad es multidisciplinario y debe realizarse en centros de nivel terciario.

Por tanto, el papel del ginecólogo que encuentra una tumoración anexial casual es muy importante a la hora de decidir qué actitud tomar con la paciente, para determinar en qué mujeres se puede tomar actitud expectante y cuáles deben pasar a cirugía, y si la paciente debe ser remitida o no a un centro de referencia.

El estudio prequirúrgico de estas pacientes se realiza mediante la clínica, técnicas de imagen y la determinación sérica de los marcadores tumorales. La evaluación de estas mujeres antes de la cirugía debe de ser lo más exacta posible para conseguir una correcta planificación de quirófanos, en cuanto a manejo de lista de espera y decisión de en qué momento del día se opera a cada paciente; para determinar la vía de abordaje quirúrgico, de

forma que se seleccione a las candidatas a laparoscopia y a aquéllas en las que se realizará laparotomía (99); y para disminuir la angustia innecesaria de muchas mujeres.

La técnica de imagen de elección para estudiar las tumoraciones anexiales es la ecografía, mediante la cuál se pueden detectar la mayor parte de estas formaciones. Cuando esta prueba es realizada por ecografistas experimentados, puede orientar con mucha exactitud la actitud terapéutica que hay que tomar sobre estas pacientes, lo cual tiene un impacto importante en el número de casos que son derivadas a hospitales de nivel terciario, tratamientos aplicados, tiempo de estancia hospitalaria, y supervivencia de estas mujeres. (101)

El estudio morfológico del aparato genital femenino con ecografía bidimensional permite valorar (**Tabla 2: Sistema de puntuación de masas anexiales. Sassone/Timor-Trisch, 1991; Tabla 3: Sistema de puntuación de masas anexiales. Ferrazi, 1996; Tabla 4: Sistema de puntuación de masas anexiales. Bajo, 2002; Tabla 5: Sistema de puntuación de masas anexiales. Alcázar, 2003**)

- tamaño de la masa (estimado a partir de sus diámetros mayores)
- límites
- contorno
- tabiques
- pared interna
- ecogenicidad
- sombra posterior

Y con ello se obtiene una sensibilidad del 87,5% para las masas anexiales, y una especificidad del 84,4% (46)

La adición del Doppler color permite saber si una tumoración tiene o no vascularización y por dónde se distribuye, y el Doppler pulsado permite estudiar la onda de flujo de un vaso determinado, y a partir de ella calcular unos índices. Por tanto con el Doppler podemos valorar

- si una tumoración tiene o no vascularización
- distribución de la misma
- densidad de vasos

- índice sístole/diástole, índice de resistencia e índice de pulsatilidad (Tabla 6: estudio de la vascularización de las masas anexiales. Fleischer)

Con esto se mejora la capacidad diagnóstica de la ecografía, y Kurjak en uno de los primeros estudios en los que se puso un punto de corte para el índice de resistencia alcanzó una sensibilidad y una especificidad cercanas al 100% (102). El problema que se ha encontrado posteriormente es que no siempre está claro qué vaso hay que medir, y los valores de los índices calculados con el Doppler pulsado muchas veces se solapan, por lo que esta técnica no es tan objetiva como apuntaba en un principio (103). Con el power Doppler se pueden detectar vasos de menor calibre que con el Doppler color, y hay estudios que dicen que es capaz de detectar vascularización en el 80% de tumoraciones benignas y en el 100% de las malignas y se ha demostrado que el power Doppler mejora la capacidad diagnóstica del Doppler convencional (71).

La ecografía tridimensional es una técnica que se ha introducido recientemente en nuestro medio con muy buenas expectativas. Con ella se puede realizar también el estudio morfológico de las tumoraciones anexiales, y además nos aporta la posibilidad de poder utilizar programas o paquetes software para estimar volúmenes y valorar la vascularización de las regiones capturadas. La ecografía tridimensional permite evaluar de dos formas la perfusión de una tumoración: por un lado el estudio morfológico del árbol vascular mediante la reconstrucción del mismo tras su captura, y por otro el cálculo de unos índices objetivos a partir de los programas antes mencionados. Por tanto la ecografía tridimensional junto con el angio-power Doppler tridimensional permiten valorar (**Tabla 10: Sistema de puntuación de masas anexiales con ecografía tridimensional. Kurjak 2002. Tabla 7: Índices angiopowerDoppler tridimensional**):

- mismas características morfológicas que la ecografía bidimensional
- relación de una tumoración con estructuras de alrededor
- tamaño de la tumoración (estimación de volumen)
- estudio morfológico del árbol vascular
- cálculo de índices de vascularización, flujo y vascularización-flujo a partir del histograma color

El objetivo principal del presente estudio era valorar si realmente la ecografía 2D y 3D, la angiografía power Doppler 2D y 3D y diferentes marcadores tumorales podían diagnosticar correctamente las tumoraciones anexiales complejas. El principal interés radicaba en la valoración de la ecografía tridimensional en tanto en cuanto es la técnica más novedosa y hasta la fecha menos validada de todas para el estudio de las formaciones de origen indeterminado.

En primer lugar valoramos el motivo por el que consultaron las pacientes en nuestra consulta (**Figura 43: Motivo de consulta**), y vimos que la mayoría de pacientes fueron remitidas a nuestro hospital por una ecografía realizada en otro centro con el diagnóstico de tumoración anexial compleja (34,72%), sin poder precisar su origen, seguido de la sensación subjetiva de masa abdominopélvica (30,56%) y de la ecografía realizada en otro centro altamente sospechosa de malignidad (18,06), mientras que las consultas menos frecuentes fueron la ascitis (4,17%) y el dolor abdominal (12,30%), lo que concuerda con que el cáncer de ovario muchas veces es asintomático hasta estadios avanzados, y destaca la importancia de la ecografía rutinaria a la hora de valorar una paciente.

En total se evaluaron 72 masas anexiales, de las cuáles 33 (45,8%) eran de comportamiento benigno, 31 (43,1%) de comportamiento maligno y 8 (11,1%) con bajo potencial de malignidad, comportamiento límite o borderline (Figura 56: Histología de las tumoraciones estudiadas). De las 39 pacientes con cáncer, 14 (35,9%) fueron diagnosticadas en estadios precoces de la enfermedad 25 (64,1%) en etapas avanzadas (Figura 57: Situación clínica de las pacientes)

Al evaluar la capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional pudimos comprobar que los sistemas de puntuación que valoran las características morfológicas de las distintas masas anexiales son herramientas útiles a la hora de determinar cuándo una paciente debe ser intervenida quirúrgicamente, aunque no siempre acierta en el diagnóstico histológico (**Figura 60: Características de los límites de las tumoraciones; Figura 61: Características del contorno de las tumoraciones; Figura 62: Características de los tabiques de las tumoraciones; Figura 63: Características de la pared interna de las**

**tumoraciones; Figura 64: Refringencia de las tumoraciones).** En la escala de grises la ecografía tridimensional más que aportar nueva información es útil para reforzar la impresión diagnóstica alcanzada con la ecografía convencional (87,92,80). Sin embargo Kurjak (88) ha publicado tras un estudio realizado sobre 90 pacientes que con ecografía tridimensional se valoran mejor la pared interna de los quistes, y que tras el escaneado de las tumoraciones en el corte multiplanar se puede disminuir la tasa de falsos positivos y alcanzar una sensibilidad de un 100% y especificidad de un 98,76%.

Los primeros estudios que hablaban del Doppler color y pulsado obtuvieron unos resultados muy prometedores (53), pero pronto se observó que se producía solapamiento en los valores de los índices calculados con el Doppler pulsado. Taylor tras un estudio realizado sobre 67 mujeres con masas anexiales llegó a la conclusión de que la utilización de cálculo de probabilidad de malignidad mediante regresión logística multivariante es una técnica mejor que el establecimiento de puntos de corte de los índices calculados para diagnosticar el origen de las tumoraciones encontradas (104), conclusión que posteriormente han apoyado otros autores como el propio Kurjak (103). Al introducir esta técnica en nuestro estudio hemos comprobamos que las tumoraciones de origen maligno tienen unos índices de resistencia y de pulsatilidad menores que las benignas (**Tabla 12: Índices Doppler en función del origen histológico de la tumoración**).

Dentro de las malignas, las que se han detectado en etapas avanzadas también presentan índices de resistencia y pulsatilidad menores que las detectadas precozmente (

**Tabla 13: Índices Doppler en función del grado de enfermedad**).

En el análisis multivariante obtuvimos que los valores del índice de resistencia eran mayores en las tumoraciones de bajo potencial de malignidad en comparación con los adenocarcinomas, con diferencias estadísticamente significativas (IR medio para adenocarcinomas 0,4; IR medio para tumores borderline 0,7;  $p=0,04$ ) y que el índice de pulsatilidad medio en los tumores borderline era mayor que en los adenocarcinomas (IP medio para adenocarcinomas 0,82; IP medio para tumores borderline 1,91;  $p=0,02$ ) y en los carcinomas (IP medio para carcinomas 0,95; IP medio para tumores borderline 1,91;  $p=0,04$ ), resultados que también fueron significativos (Figura 72: IR medio en función del subtipo histológico del cáncer; Figura 73: IP medio en función del subtipo histológico del

cáncer). Al estudiar los índices en función del tumor primario obtuvimos valores muy similares de IR e IP (**Figura 76: IR en función del tumor primario; Figura 77: IP en función del tumor primario**)

Tras utilizar el angiopower Doppler tridimensional y capturar los volúmenes de interés con la sonda tridimensional, hemos utilizado el programa VOCAL para estimar el volumen de las tumoraciones a estudio y para calcular el histograma color y los distintos índices (índice de vascularización, índice de flujo e índice de vascularización-flujo). Pairleitner y Alcázar han probado la reproducibilidad intra e interobservador de estos índices calculados tanto para tumoraciones ováricas simples y complejas (79,105). También han estudiado la objetividad de este método para calcular volúmenes de los ovarios sometidos a tratamientos de estimulación de la ovulación (73,99)

Hemos obtenido que estos tres índices vasculares han sido mayores en las tumoraciones malignas que en las benignas (**Tabla 16: Índices APD3D en función del origen de la tumoración**), y aunque no hemos alcanzado diferencias estadísticamente significativas sí hemos coincidido con otros autores como Alcázar que en su serie de 45 mujeres con masas anexiales complejas publicada en 2005 y evaluadas con ecografía y Doppler bi y tridimensional obtuvo un IV medio de 15,5% para tumoraciones malignas y de 8,2% para benignas ( $p=0,002$ ); un IF medio de 33,6% para tumoraciones malignas y de 20,8% para benignas ( $p=0,007$ ); y un IVF medio de 5,2 para tumoraciones malignas y de 2,3 para benignas ( $p=0,001$ ). En esta serie no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices calculados mediante el Doppler pulsado entre las formaciones benignas y malignas (0). Kurjak (88) en su estudio comentado previamente publica en el año 2000 sobre 90 pacientes con lesiones ováricas obtuvo resultados similares. Testa (0), estudió otros índices, como el “color relativo” y la “intensidad de color” y de “flujo medio”, y también llegó a la conclusión de que la vascularización detectada en los tumores malignos con angiopower Doppler tridimensional es mayor que la de los benignos. Wilson en un trabajo publicado en 2006 sobre 30 pacientes con tumoraciones benignas y 8 con tumoraciones malignas coincide en que los valores de los índices vasculares son mayores en las pacientes con cáncer, y estableció como punto de corte  $IV > 2,3$  como preeditor de malignidad, con una sensibilidad del 75 % y especificidad del 90 % (94). Geomini en el

2007 publicó un estudio multicéntrico en el que se estudiaron a 181 mujeres con masas anexiales y se realizó una regresión logística en un intento de incluir los índices vasculares calculados con el PD3D llegó a la conclusión de que las tumoraciones anexiales tienen más probabilidad de ser malignas al aumentar IF hasta el nivel de 30 y al aumentar IVF hasta el valor de 2 (107).

El problema que aparece en las tumoraciones ováricas es que muchas veces alcanzan diámetros muy grandes y no se pueden abarcar enteras, incluso utilizando sonda abdominal que nosotros también hemos encontrado.

Jokubkiene en 2007 escribió un trabajo en el que estudió a 106 mujeres con tumoraciones anexiales, intentando abarcar la mayor parte de la tumoración al realizar la captura tridimensional, y posteriormente calculó los índices IV, IF e IVF de la tumoración completa y de los 5 cm<sup>3</sup> más vascularizados de ella, y concluyó que el parámetro más útil para mejorar la capacidad diagnóstica de la ecografía es el IF medido sobre los 5 cm<sup>3</sup> más vascularizados de la tumoración (81).

Dentro de los cánceres en nuestro estudio hemos obtenido que los índices han sido mayores en las pacientes en estadios avanzados de la enfermedad (Tabla 17: Índices APD3D en función del grado de enfermedad) lo que coincide con el estudio de Alcázar de 2006 realizado sobre 49 pacientes con tumoraciones malignas de ovario, en el que demostró que los valores de IV y de IVF eran mayores en las pacientes con enfermedad en estadios avanzados o tumores metastáticos (108). Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para el valor de IF (IF medio para cánceres en estadio precoz 29,07; IF medio para cánceres en estadio avanzado 36,46;  $p=0,05$ ). También hemos obtenido que los tres índices estaban más elevados en las pacientes con adenopatías positivas (Tabla 18: Índices APD3D en función de la afectación ganglionar), con resultados significativos para IV (IV medio en pacientes sin afectación ganglionar 4,37; IV medio en pacientes con metástasis ganglionares 8,41;  $p=0,02$ ).

Kurjak sugirió que la ecografía tridimensional puede ser una herramienta útil para la detección precoz del cáncer de ovario, ya que tras un estudio sobre 43 pacientes con

neoplasias de ovario en estadio I fue capaz de diagnosticar un 69,8% con el estudio morfológico de la ecografía convencional, un 86,1% de casos al añadir el Doppler convencional, y un 95,4% al utilizar el power Doppler tridimensional (90); sin embargo Fishman tras realizar un estudio sobre mujeres sanas llegó a la conclusión de que la ecografía 3D no es de momento un elemento útil para el cribado del cáncer de ovario (67).

Al estudiar el tumor primario de los cánceres vimos que los de origen genital (ovárico o endometrial) presentaron unos índices de vascularización, flujo y vascularización-flujo mayores que los de origen digestivo (gastrointestinal). Concuerta con Alcázar en el estudio ya comentado previamente (108).

En varios trabajos se ha estudiado la morfología de los vasos tumorales con el APD3D, que nosotros no hemos valorado en este estudio. Fleischer en 2005 tras una revisión de la literatura sobre el estudio ecográfico de la vascularización en las patologías ginecológicas, al referirse al estudio del ovario, añadió que la presencia de vascularización central en el tumor, detectado por con Doppler bi o tridimensional, tiene un alto valor predictivo positivo, y por tanto, la ausencia de vascularización alto valor predictivo negativo de malignidad (66). Sladkevicius en 2007 tras valorar una serie de 104 mujeres con masas ováricas en las que estudió los patrones morfológicos vasculares con angiopower Doppler tridimensional propuso como patrón predictor más fuerte de malignidad la presencia de alta densidad vascular en el tumor íntegro, y el patrón más asociado a benignidad la ausencia de ramificación vascular dentro del tumor (82).

El volumen estimado mediante la ecografía tridimensional y el programa VOCAL de las masas a estudio ha tenido buena correlación con el volumen real de las tumoraciones una vez extirpadas. Esta correlación ha sido mejor para las tumoraciones benignas (CP=0,86) y las malignas diagnosticadas en estadios precoces (CP=0,98), lo cual es lógico, ya que las tumoraciones benignas son las que presentan unos límites bien definidos y la estimación del volumen con el programa VOCAL se realiza al reconstruir distintos planos del espacio en los que previamente se ha delimitado la tumoración a estudio. El valor de poder estimar el volumen de una tumoración puede ser útil a la hora de elegir la vía de

abordaje quirúrgico en una paciente con una masa compleja, y también nos puede ser útil para evaluar a mujeres asintomáticas con quistes funcionales en las que se decide actitud expectante, para valorar el crecimiento del mismo. Otra utilidad de esta herramienta de la ecografía tridimensional es el estudio del cambio de volumen del ovario y de sus folículos a lo largo del ciclo en pacientes sometidas a tratamientos de esterilidad.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de la ecografía bidimensional en la cohorte del estudio fueron 82,05 %; 66,66 %; 74,41%; 75,86 %; 2,46 y 0,27 respectivamente. Con la ecografía tridimensional la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo razón de verosimilitud positiva y negativa fueron 84,61%; 81,93%; 85,12 %; 81,81 %; 4,65 y 0,19 respectivamente (**Tabla 21: Capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional y tridimensional**).

El grado de acuerdo entre ambos tipos de ecografía fue muy elevado, con un coeficiente Kappa de 0,831. Esto coincide con los resultados obtenidos por Alcázar y Castillo en su serie de 60 mujeres con masas anexiales complejas publicada en 2005, en la que no se apreciaron diferencias entre la capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional y tridimensional y se obtuvo un coeficiente Kappa entre las dos pruebas de 0,9 (109).

Por último hemos estudiado los marcadores tumorales Ca 125, CEA y Ca 19.9 y la histología de las masas extirpadas. Estos marcadores han tenido valores más elevados en las pacientes con tumoraciones epiteliales malignas, con diferencias estadísticamente significativas para el Ca 125 (Valor medio del Ca 125 para pacientes con tumoraciones benignas 62,89; valor medio del Ca 125 para pacientes con tumoraciones malignas 304,86;  $p=0,005$ ) (**Tabla 24: Valores de los marcadores tumorales en función del origen de la tumoración**). Dentro de las pacientes con cáncer los valores séricos de estos marcadores han sido mayores en las mujeres con enfermedad tardía, con diferencias significativas para el Ca 125 (Valor medio del Ca 125 para pacientes con cáncer en estadio precoz 58,67; Valor medio de Ca 125 para pacientes con cáncer en estadio tardío 468,99;  $p=0,002$ ) (

**Tabla 25: Valores de los marcadores tumorales en función del grado de enfermedad).** Coincidimos con otros Erdogan, que en su estudio sobre 63 mujeres con masas ováricas evaluadas antes de la cirugía mediante ecografía bidimensional y determinación del Ca 125 llegó a la conclusión de que la evaluación de este marcador es un elemento para disminuir los falsos positivos en la discriminación de las tumoraciones ováricas (98). Palmer en 2006 publicó la utilidad de la determinación de los marcadores tumorales en suero en el seguimiento de las pacientes con cáncer epitelial de ovario (43).

En muchos de las variables estudiadas no se han observado diferencias estadísticamente significativas, pero sí alta tendencia a ello. Esto puede ser debido al número de la muestra, y posteriormente en sucesivos estudios, si se ampliase el número de pacientes sí conseguiríamos la significación estadística.

De todos modos no podemos dejar de tener en cuenta que la ecografía tridimensional ha irrumpido con fuerza en los últimos años en el mundo de la ginecología y son muy altas las expectativas que se han puesto en ella, tanto en el campo de la Obstetricia, como en el de la Reproducción y la Oncología. Cada vez son más las publicaciones que aparecen en relación con esta nueva técnica. Sin embargo, no debemos olvidar que la incorporación de una nueva técnica casi siempre se desarrolla en tres fases: tras una primera fase de gran entusiasmo con resultados muy buenos, empiezan a verse los falsos positivos de la técnica llegando el descrédito de la misma, para finalmente conocer su valor real tras la aplicación de estudios serios randomizados y realistas. Probablemente, la ecografía tridimensional esté en estos momentos pasando de la primera a la segunda fase. Nuestro estudio junto con el de otros muchos autores, constituye un primer avance en el conocimiento de esta nueva técnica, dejando las puertas abiertas a otros trabajos que permitan la validación y confirmación del papel de la ecografía tridimensional en los diversos campos de la ginecología y obstetricia. Por tanto son necesarios nuevos estudios que ayuden a valorar la efectividad en la práctica clínica habitual de esta técnica.

Por último decir que las últimas tendencias para el cribado del cáncer de ovario apuntan a la detección en orina de determinadas proteínas que podrían servir de marcadores de enfermedad precoz, como la mesotelina urinaria (110), y en las pacientes en las que esta prueba da positiva es en las que sería interesante ver si la ecografía tridimensional nos aporta información adicional a la ecografía convencional.

# Conclusiones

---

1. Los índices de vascularización, flujo y vascularización flujo tienden a adquirir valores mayores en las tumoraciones malignas que en las benignas.
2. En las pacientes con cáncer aquéllas diagnosticadas en etapas más avanzadas del mismo presentan unos índices de flujo mayores que las detectadas en etapas tempranas. Los índices de flujo y vascularización-flujo también tienden a ser mayores en estadios tardíos.
3. En las pacientes con metástasis ganglionares se han encontrado unos valores del índice de vascularización mayores que en las que presentaron adenopatías pélvicas y paraórticas negativas. Los índices de flujo y vascularización flujo también presentan propensión a estar más elevados en pacientes con ganglios positivos.
4. Los índices de vascularización, flujo y vascularización flujo tienden a ser mayores en los cánceres de origen genital (ovárico o endometrial) que en los de origen gastrointestinal.
5. La ecografía, tanto bidimensional como tridimensional es una herramienta útil para determinar el origen histológico de una tumoración ovárica es buena.
6. La ecografía tridimensional mejora levemente la capacidad diagnóstica de la bidimensional, fundamentalmente aumentando la especificidad y el valor predictivo positivo
7. El grado de acuerdo entre ambas técnicas de imagen es muy elevado
8. Existe buena correlación entre el volumen estimado de una masa mediante ecografía tridimensional y el programa VOCAL y el volumen real de dicha tumoración

9. Esta correlación es mejor para las formaciones de origen benigno y para las de origen maligno que se han detectado en etapas precoces de la enfermedad.

# Bibliografía

---

1. Testut L, Latarjet A. Ovario. En Testut L, Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana Tomo 4. Barcelona:Salvat;1988.p.169-87.
2. Rouvière H, Delmas A. Aparato genital de la mujer. En Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 2. 9ª edición. Barcelona: Masson;1994. p.605-609
3. Fawcett B. Aparato genital femenino. En Fawcett B Tratado de Histología.12ª edición.Madrid:Mc Graw Hill;1995. p. 885-905.
4. Fleischer AC, KeppleDM. Ecografía Doppler color de las masas pélvicas. En Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Ecografía en Obstetricia y Ginecología vol 2.Madrid:Marbán;2002.p.913-948
5. Rosai J. Female reproductive system. En Rosai J. Surgical Pathology Vol 2.Londres:Mosby;2004.p.1649-1736
6. Prat J. Anatomía patológica de los tumores ováricos epiteliales. En Cabero Roura Ll, Iglesias Guiu X, Balagueró Lladó Ll, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.265-.268
7. Martí L. Diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario. En Cabero Roura Ll, Iglesias Guiu X, Balagueró Lladó Ll, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.279-.286
8. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Ecografía en Oncología Ginecológica. Protocolo de actuación de la SEGO. Madrid: SEGO; 2005
9. FleischerAC, Jones HW. Detección precoz del cáncer de ovario y de endometrio mediante ecografía transvaginal y ecografía Doppler color. En Fleischer AC,

- Manning FA, Jeanty P, Romero R. Ecografía en Obstetricia y Ginecología vol 2. Madrid:Marbán;2002. p.1001- 1018
10. Kupesic S, Kurjak A. Doppler energía tridimensional en la valoración de la angiogénesis del tumor pélvico. En Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Ecografía en Obstetricia y Ginecología vol 2. Madrid:Marbán;2002. p.1225-1240
  11. Partleitner H. Histograma ecográfico Doppler color tridimensional: Una nueva vía para la cuantificación del flujo sanguíneo. En Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Ecografía en Obstetricia y Ginecología vol 2. Madrid: Marbán 2002.p.241-1244
  12. Young RC. Neoplasias ginecológicas malignas. En Harrison TR. En Principios de Medicina Interna 14ª edición vol 1. Madrid: MC Graw Hill; 2000.p.691-697
  13. J. Estapé Rodríguez, J.J. Grau de Castro, M. Daniels Mestres, Ascunce Elizaga N, Díaz Rubio N, Dorta Delgado FJ, Estapé Madinabeitia T, García-Conde J, González Barón M, Viñolas Segarra N. Oncología Médica. En Farreras P, Rozman C. Medicina Interna 13ª edición tomo 1. Madrid: Mosby;1995.p.1131-1172
  14. Jones HW. Carcinoma del ovario. En Bennett JC, Plum F. Tratado de Medicina interna 20ª edición vol 2. Méjico DF Mc Graw-Hill interamericana; 1997.p1514-1517
  15. Puerto B, Martínez JM, Martínez S. Técnicas de imagen en el diagnóstico del cáncer de ovario. En Cabero Roura LI, Iglesias Guiu X, Balagueró LLadó LI, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.287-.298

16. Balagueró LI. Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario. En Cabero Roura LI, Iglesias Guiu X, Balagueró LLadó LI, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.299-.308
17. Greer BE, Bundy BN, Ozols RF, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel R, DeFest K, Hartenbach EM, Baergen RN, Copeland LJ. Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: A non-randomized comparison using an explanatory analysis: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):71-79
18. McCreath WA, Eisenhauer EL, Aby-Rustum NR, Venkatraman ES, Caceres A, Bier R, Huh J, Cho J, Barakat RR, ChiDS. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:8-14
19. Angilioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzzi L, Mancini N, Calcagno M, Panici PB. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:455-461
20. Chan JK, Magistris A, Loizzi V, Lin F, Rutgers J, Osann K, DiSaia PJ, Samoszuk M. Mast cell density, angiogenesis, blood clotting, and prognosis in women with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 200;99:20-25
21. Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai WN, Settakorn J, Siriankgul S. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol* 2006;101:152-157
22. Mellado B. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario. En Cabero Roura LI, Iglesias Guiu X, Balagueró LLadó LI, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.309-.312

23. Pahisa J. Tumores epiteliales borderline del ovario. En Cabero Roura Ll, Iglesias Guiu X, Balagueró LLadó Ll, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.269-.279
24. García del Muro X. Tumores germinales del ovario. En Cabero Roura Ll, Iglesias Guiu X, Balagueró LLadó Ll, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.265-.268
25. Giné Ll. Terapia hormonal sustitutiva y cáncer ginecológico. En Cabero Roura Ll, Iglesias Guiu X, Balagueró LLadó Ll, Xercavins Montosa J. IX curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid:Ergón 2002.p.313-316
26. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital Femenino. Protocolo de actuación de la SEGO. Madrid: SEGO; 2005
27. Piver MS, Hempling RE. Cáncer de ovario: etiología, screening, ooforectomía profiláctica y cirugía. En Te Linde RW. Ginecología quirúrgica. Madrid: Editorial panamericana 1998. p. 1579-1590
28. Antila R, Jalkanen J, Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre-and perioperative characteristics. *Gynecol Oncol* 2006;101:97-101
29. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamer UM. Diagnosis and Staging of Ovarian Cancer: Comparative Values of Doppler and Conventional US, CT, and MR Imaging Correlated with Wurgety and Histopathologic Analysis-Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group

30. Zalud I. Doppler Evaluation of the Ovary: Clinical Applications and Challenges. En Kurjak A, Bajo Arenas J. Donald School Textbook of Transvaginal Sonography. Nueva Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher 2005.p.395-404
31. Kurjak A, Prka M, Pascual MA, Bajo Arenas JM. Assessment of Normal and Abnormal Ovaries by Transvaginal Sonography. En Kurjak A, Bajo Arenas J. Donald School Textbook of Transvaginal Sonography. Nueva Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher 2005.p. 446-464
32. Kurjak A, Prka M, Bajo Arenas JM. Screening for Ovarian Cancer by Different Modes of Transvaginal Sonography. En Kurjak A, Bajo Arenas J. Donald School Textbook of Transvaginal Sonography. Nueva Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher 2005.p.465-477
33. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de las masas anexiales. Protocolo de actuación de la SEGO. Madrid: SEGO; 2005
34. American cancer society, Detailed guide: ovarian cancer. American society cancer.org, Atlanta, Georgia [actualizada 2008]. Disponible en <http://www.cancer.org>
35. American college of Surgeons, facts.org, Chicago, Illinois [actualizada 31 de enero de 2008]. Disponible en <http://www.facs.org>
36. Yazici G, Talat Dilek U, Karabacak T, Ertunc D, Korkmaz M, Dilek S. Adnexal fascioliasis masquerading as ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;99:236-238
37. Kubik-Huch RA, Dörffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Köchli OR, Seifert B, Haller U, Steinert HC. Value of (18F) FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur. Radiol 2000;10:761-767

38. Martínez-Fomán S, Ramírez PT, Oh J, González Vicedo M, MacApinlac HA. Combined positron emission tomography and computed tomography for the detection of recurrent ovarian mucinous adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 2005;96:888-891
39. Sohaib SA, Mills TD, Sandev A, Webb JAW, VanTrappen PO, Jacobs IJ, Reznek RH. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clinical Radiol* 2005;60:340-348
40. Petrovic N, Arko D, Gavrić Lovrec V, Takaç I. Ultrasound guided aspiration in pathological adnexal processes. *Europ J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 2002;104:52-57
41. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Marcadores tumorales. Documento de consenso de la SEGO. Madrid: SEGO; 2001.
42. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
43. Palmer C, Pratt J, Basu B, Earl H. A study to evaluate the use of CA125 in ovarian cancer follow-up: A change in practice led by patient preference. *Gynecologic Oncology* 2006;101:4-11
44. Schutter EMJ, Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P, Verheijen RHM. The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (CA125, CA15-3, and CA72-4 antigens) in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:385-392

45. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MAC, Verhoef S, van Beurden M. CA 125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:20-26
46. Alcázar JL, Errasti T, Zornoza A, Mínguez JA, Galán MJ. Transvaginal color Doppler ultrasonography and CA-125 in suspicious Adnexal masses. *Internat J Gynecol Obstet* 1999;66:255-261
47. Sassone MA, Timor-Trisch IE, Artner A, Westhoff C, Waren B. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: Evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
48. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gynecol* 2004;1(18):177-89
49. DePriest PD, Shenson D, Fried A, Hunter JE, Andrew SJ, Gallion HH et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
50. Huertas MA, Uguet C, Romo A, Bajo JM. Ultrasonographic assessment of organic ovarian masses. Ovarian cancer. Ultrasonographic scoring system. Doppler evaluation. In: Bajo JM: *Gynecological Ultrasonography*. Marbán, 2002: 141-71
51. Alcázar JL MD , Mercé LT Laparte C Jurado M López- García G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:685-92.
53. Kurjak A, Predanic M. New scoring system for the prediction of ovarian malignancy based on transvaginal Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1992;11:631-8.

54. Timmerman D, Bourne T, Taylor A, Collins WP, Herman V, Vandenberghe K, Vergote I. 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;:57-65
55. Taylor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:41-7.
56. Alcázar JL, Jurado M. Prospective evaluation of a logistic model based on sonographic morphologic and color Doppler findings developed to predict adnexal malignancy. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 837-42.
57. Canto MJ, Martínez JM, Puerto B. Angiogénesis y cáncer de ovario. Estado actual del doppler-color transvaginal en el estudio de la patología ovárica. *Ginecología Clínica y Quirúrgica* 2000;1(12):54-60
60. Testa AC, Ajossa S, Ferrandina G, Fruscella E, Ludovisi M, Malaggesi M, Scambia G, Melis GB, Guerriero S. 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; 26:67-72.
61. Sociedad española de radiología. [www.seram.es](http://www.seram.es); Madrid 2008
62. Price RR, Fleischer AC, Abuhamad AZ. Instrumental ecográfico y cuestiones operativas. En Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología vol 1*. Madrid:Marbán;2002.p.1-29
63. Fleischer AC, Kepple DM. Ecografía Doppler color de las masas pélvicas en En Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología vol 1*. Madrid:Marbán;2002.p. 913-945

64. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. 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;16:500-505
65. Fruscella E, Testa AC, Ferandina G, De Smet F, van Holsbeke C, Scambia G, Zannoni GF, Ludovisi M, Achten R, Amant F, Vergote I, Timmerman D. Ultrasound features of different histopathological subtypes of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:644-650
66. Fleischer A. Recent advances in the sonographic assessment of vascularity and blood flow in gynaecologic conditions. *Obstet Gynecol* 2005;193:294-301.
67. Fishman DA, Cohen IS. Is transvaginal ultrasound effective for screening asymptomatic women for the detection of early-stage epithelial ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2000;77:347-9.
68. Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, Futagami M, Saito Y. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer* 2000;89:582-8.
69. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:350-3.
70. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: Current guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1021-30.
71. Guerriero S, Alcázar JL, Ajossa S, Lai MP, Errasti T, Mallarini G, Melis GB. Comparison of Conventional Color Doppler Imaging and Power Doppler Imaging

for the Diagnosis of Ovarian Cancer: Results of a European Study. *Gynecol Oncol* 2001;83:299-304

72. Azumendi G, Comas C, Martínez-Cortés, Mercé LT. Bases de la ecografía tridimensional: técnica de obtención y modalidades. En: Mercé Alberto LT. *Teoría y Práctica de la Ecografía y Angiografía Doppler Tridimensional en Obstetricia y Ginecología*. 1ª edición L. Madrid: Habe; 2006.
73. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson JR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:633-39.
74. Alcázar JL, Mercé LT, Falcón O, Troyano JM. Bases de la ecografía tridimensional: Procesado de la imagen 3D. En: Mercé Alberto LT. *Teoría y Práctica de la Ecografía y Angiografía Doppler Tridimensional en Obstetricia y Ginecología*. 1ª edición. Madrid: Habe; 2006.
75. Mercé LT, Barco MJ, Alcázar JL, Falcón O. Mediciones con la ecografía tridimensional y el programa VOCAL: Cálculo de volúmenes e índices de la angiografía power Doppler. En: Mercé Alberto LT. *Teoría y Práctica de la Ecografía y Angiografía Doppler Tridimensional en Obstetricia y Ginecología*. 1ª edición. Madrid: Habe; 2006.
76. Alcázar JL, Mercé LT, Sabatel R, Troyano JM. Ecografía y angiografía power Doppler tridimensional del ovario normal y patológico. En: Mercé Alberto LT. *Teoría y Práctica de la Ecografía y Angiografía Doppler Tridimensional en Obstetricia y Ginecología*. 1ª edición. Madrid: Habe; 2006.

77. Bega G, Lev-Toaff AS, O’Kane P, Becker E, Kurtz A. Three-dimensional ultrasonography in Gynaecology. Technical aspects and clinical applications. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1249-1269.
78. Pascual M, Hereter L, Graupera B, Fernández Cid M, Dexeus S. Ecografía 3D/4D en ginecología: técnica y metodología. *Prog Obstet Ginecol*: 2006;49(5): 263-71
79. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:139-43.
80. Redondo MT, Orensanz I, Salazar FJ, Iniesta S, Bueno B, Pérez Medina T, Bajo JM. The role of 3D ultrasound and 3D power Doppler imaging in the diagnosis and evaluation of ovarian cancer. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology* 2007;2(1):38-41
81. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):215-25
82. Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. 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;29(2):215-25
83. Choan E, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:204-209
84. Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG. Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 1995; 59:129-35.

85. Hata T, Yanagihara T, Hayashi K, Yamashiro C, Ohnishi Y, Akiyama M, Manabe A, Miyazaki K. Three-dimensional ultrasonographic evaluation of ovarian tumours: a preliminary study. *Human Reprod* 1999; 14: 3150-1.
86. Schelling M, Braun M, Kuhn W, Bogner G, Gruber R, Gnirs J 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: 78-86.
87. Cohen LS, Escobar PF, Scharm C, Glimco B, Fishman DA. Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol* 2001;82:40-8.
88. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Kosuta D. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler characterization of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 365-71.
89. Fishman DA, Cohen L, Blank S, Shulman L, Singh D, Bozorgi K, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1214-1222.
90. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Prka M, Bekavac I. The detection of stage I ovarian cancer by three-dimensional sonography and power Doppler. *Gynecol Oncol* 2003;90(2):258-264.
91. Guerriero S, Alcázar JL, Cocía ME, Ajossa S, Scarselli G, Boi M, et al. Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color Doppler sonography for the diagnosis of ovarian malignancies: results of a Multicenter European study. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1105-11.; 84(2): 352-353.

92. Alcazar JL, Galan MJ, Garcia-Manero M, Guerriero S. Three-dimensional sonographic morphologic assessment in complex adnexal masses: preliminary experience. *J Ultrasound Med* 2003;22(3):249-54.

Alcázar JL, Mercé LT, Garcia-Manero M. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses.



93. Ultrasound Med 2005; 24:689-96
94. Wilson WD, Amy SV, Rochelle FA, Andreotti RF, Green-Jarvis B, Lyshchik A, Fleischer AD. Sonographic Quantification of Ovarian Tumor Vascularity. Journal of Ultrasound Med 2006; 25:1577-1581
95. Eddie FC, Murta and Rosekeila S. Noelini. Early diagnosis and predictors of malignancy of adnexal masses. Cur Opin Obstet Gynecol 2006; 18: 14-19
96. Murta E, Nomelini R. Early diagnosis and predictors of malignancy of adnexal masses. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 18:14-19
97. Timmerman D, Bourne TH, Tailor A, Collins W, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign masses: the development of a new logistic regression model. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 57-65
98. Erdogan N, ÖzÇelik B, Serin IS, Akgün M, Öztürk F. Doppler ultrasound assessment and serum cancer antigen 125 in the diagnosis of ovarian tumors. Internat J Gynecol Obstet 2005, 91:146-150
99. Mercé LT, Gómez B, Engels V, Bau S, Bajo JM. Intra and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography and Virtual Organ Computer-Aided image program. Journal of Ultrasound Medicine 2005; 24:1279-1287
100. Yazbek J, Helmy S, Ben-Naagi J, Holland T, Sawyer E, Jurkovic D. Value of preoperative ultrasound examination in the selection of women with adnexal masses for laparoscopic surgery. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30:883-888

101. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, Holland TK, Hillaby K, Jurkovic D. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:124-131
102. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color Doppler ultrasound. *J Ultrasound Med* 1001;10:295-297
103. Kurjak A, Kupesic S, Breyer B, Sparac V, Jukic S. The assessment of ovarian tumor angiogenesis: what does three-dimensional power Doppler add? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:136-146
104. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbel S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:41-47
105. Alcázar JL, Rodríguez D, Royo P, Galván R, Ajossa S, Guerriero S. Intraobserver and Interobserver Reproducibility of 3-Dimensional Power Doppler Vascular Indices in Assessment of Solid and Cystic-Solid Adnexal Masses. *J Ultrasound Med* 2008;27(1):1-6
106. Martín Andrés A, Luna del Castillo JD. *Bioestadística para las Ciencias de la Salud*. Madrid: Norma-Capitel;2004
107. Geomini P; Coppel S, Kluivers KB, Bremen GL, Kruitwagen R, Willem B, Mol J. Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses? *Gynecol Oncol* 2007;106:153-139
108. Alcázar JL. Tumor angiogenesis assessed by three-dimensional power Doppler ultrasound in early, advanced and metastatic ovarian cancer: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:325-329

109. Alcázar JL, Castillo G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet and Gynecol* 2005;192:807-812
  
110. Badgwell D, Lu Z, Cole L, Fritsche H, Atkinson E, Somers E, Allard J, Moore RG, Lu KH, Bast RC. Urinary mesothelin provides greater sensitivity for early stage ovarian cancer than serum mesothelin, urinary hCG free beta subunit and urinary hCG beta core fragment. *Gynecol Oncol* 2007;106:490-497

