
M.J. Canto
J.M. Martínez
B. Puerto
J. Ojuel*
L.M. Puig-Tintoré
J.A. Vanrell

Caracterización preoperatoria de las tumoraciones de ovario mediante ecografía, Doppler y determinación sérica de CA125. Estudio comparativo 205

Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología (ICGON). Hospital Clínic. Barcelona. *Unitat de Bioestadística.
Universitat de Barcelona.

Correspondencia:
Dra. M.J. Canto Rivera.
Ctra. Sant Cugat, 11-15, 2.^o 1.^a.
08035 Barcelona.
Correo electrónico: 26625jmc@comb.es

Fecha de recepción: 22/12/00
Aceptado para su publicación: 21/3/01

Preoperative characterization of ovarian tumors by Doppler ultrasonography and serum CA125 determination

M.J. Canto, J.M. Martínez, B. Puerto, J. Ojuel, L.M. Puig-Tintoré, J.A. Vanrell. Caracterización preoperatoria de las tumoraciones de ovario mediante ecografía, Doppler y determinación sérica de CA125. Estudio comparativo. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:205-215.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la capacidad diagnóstica de la ecografía, el Doppler-color y pulsado, y la determinación sérica de CA125 en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones anexiales.

Material y métodos: Un total de 126 pacientes con una tumoración anexial fueron evaluadas mediante ecografía, Doppler-color y pulsado y determinación sérica de CA125 de forma previa a la cirugía. Se calcula la capacidad de cada parámetro en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, precisión global y razón de riesgo.

Estudio realizado con el soporte del "Premio Fin de Residencia" del Hospital Clínic de Barcelona, otorgado a la Dra. M.J. Canto en el año 1997.

Resultados: Un total de 98 (77,7%) tumores fueron benignos y 28 (22,2%) malignos. Los tumores malignos presentaron, de forma significativa, mayor volumen, paredes y tabiques más gruesos, mayor frecuencia de partes sólidas y de ascitis, vascularización más intensa, distribución central de los vasos y valores superiores de CA125 que los tumores benignos. El tipo ecográfico más frecuentemente asociado a malignidad fue el quiste sólido multilocular, siendo la presencia de partes sólidas la variable con mayor potencia discriminatoria.

Conclusiones: La información que aporta el estudio ecográfico convencional es superior a la que aporta el estudio de la vascularización del tumor y el marcador tumoral CA125.

PALABRAS CLAVE

Tumor ovario. Ecografía. Doppler. CA125.

6 ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to evaluate the usefulness of ultrasound, color and pulsed Doppler and serum CA125 in the prediction of malignancy in ovarian masses.

Material and methods: Over a one year period, 126 women diagnosed of an adnexal mass underwent a complete ultrasound color and pulsed Doppler examination and a serum determination of CA125 previously to surgical procedure. Results were correlated with histological findings. Several ultrasound and Doppler parameters were assessed by means of standard statistical analysis in terms of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and odds ratio.

Results: Twenty-eight (22.2%) ovarian cancers were diagnosed. Malignant tumors showed higher levels of CA125 and were of greater volume, thicker walls and septae, with solid parts and ascites, and more abundant, and centrally located pattern of vascularity. The multicystic with solid parts type was the one most frequently associated with malignancy, being the presence of solid parts the most powerful discriminatory variable.

Conclusions: In the preoperative evaluation of an adnexal mass, conventional ultrasound examination is more effective than vascularity evaluation by means of Doppler or serum CA125, in order to predict malignancy

KEY WORDS

Ovarian tumor. Ultrasound. Doppler. CA125.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario supone la primera causa de muerte dentro de las neoplasias ginecológicas. Se estima que una de cada 70 mujeres desarrollará un cáncer de ovario a lo largo de su vida¹, el 70% de las cuales fallecerá como consecuencia de su enfermedad en el transcurso de los 5 años siguientes². Aunque su incidencia es relativamente baja, la importancia de esta enfermedad radica en su escasa

supervivencia: a pesar de los avances en su tratamiento, la mayoría de los casos sigue siendo diagnosticada en estadios avanzados, en los que la tasa de supervivencia global a 5 años es inferior al 35%³, lo que refleja el impacto limitado que las nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento tienen en la mortalidad por este proceso. Estos resultados contrastan con los de una supervivencia cercana al 90% cuando son diagnosticadas en estadios precoces³. Por este motivo, en los últimos años se ha despertado un renovado interés en el campo del diagnóstico precoz del cáncer ovárico, basado en el perfeccionamiento de las técnicas que utilizan los ultrasonidos como método de identificación de cambios en la morfología y vascularización de los genitales internos. Sin embargo, los resultados de las diferentes series que evalúan la capacidad de la ecografía y el Doppler-color y pulsado como técnica para la detección de esta neoplasia son controvertidos⁴⁻¹⁰. La adición de los denominados marcadores tumorales, fundamentalmente del CA125, parece mejorar las tasas de detección, aunque con resultados variables en función del estado de menopausia o no de la paciente^{11,12}.

El objetivo del presente estudio es comparar el rendimiento diagnóstico de la ecografía, el Doppler-color y pulsado, y la determinación sérica preoperatoria del marcador tumoral CA125 en el diagnóstico diferencial de benignidad/malignidad de las tumoraciones anexiales.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio comprende una serie consecutiva y no seleccionada de 126 pacientes diagnosticadas ecográficamente de tumoración anexial uni o bilateral durante el año 1998, e intervenidas quirúrgicamente en nuestro centro durante dicho período por vía laparoscópica o laparotómica. Fueron excluidas del estudio las mujeres menopáusicas en tratamiento hormonal sustitutivo, las pacientes con antecedentes de tratamientos quimio o radioterápicos previos a la intervención y las gestantes con tumoraciones anexiales.

Todas las pacientes fueron exploradas por vía transvaginal, precisando en ocasiones completar la exploración por vía abdominal, utilizando un ecógrafo modelo Acuson 128XP/10 (Acuson Inc., Moun-

tain View, CA) equipado con sonda transvaginal multifrecuencia de 4, 5 y 7 MHz, y sonda transabdominal convexa multifrecuencia de 3,5 y 5 MHz. Ambas sondas incorporan en el mismo transductor ultrasónidos en tiempo real, sistema Doppler-pulsado con ángulo de insonación y profundidad variables, y la codificación de Doppler-color. El filtro de paso se fijó en 50 Hz. Todas las exploraciones fueron realizadas por dos observadores previo consentimiento informado. En el caso de mujeres premenopáusicas, la exploración fue llevada a cabo en los días 1 a 8 del ciclo, para excluir los fenómenos de angiogénesis fisiológica (ovulación). En 24 pacientes (19%) la tumoración era bilateral; en estos casos, ambos tumores fueron examinados, pero cada mujer contribuyó al estudio con un solo tumor, seleccionando aquel en el que existía mayor número de señales Doppler.

De acuerdo con la imagen ecográfica bidimensional en tiempo real, el volumen tumoral (cm^3) fue calculado mediante la fórmula: $L (\text{cm}) \times P (\text{cm}) \times A (\text{cm}) \times 0,5$, donde L indica la longitud, P la profundidad y A la anchura¹³. Se valoró, asimismo, la presencia y grosor de los tabiques, el grosor de las paredes, la presencia de partes sólidas en la tumoración, así como la existencia de ascitis. Cada tumoración se clasificó en uno de los siguientes grupos¹⁴: a) quiste unilocular (quiste simple, sin tabiques ni partes sólidas); b) quiste multilocular (quiste con al menos un tabique, pero sin partes sólidas); c) quiste sólido unilocular (quiste unilocular que contiene partes sólidas o papilas, pero no tabiques); d) quiste sólido multilocular (quiste con al menos un tabique y con partes sólidas); e) tumor sólido (aquel en el que el componente sólido supera el 80% de la tumoración). Las tumoraciones ecográficamente sugestivas de corresponder a un quiste dermoide fueron informadas como tales pero excluidas de esta clasificación, tal como ha sido sugerido por diversos autores¹⁵. Los endometriomas fueron clasificados prescindiendo de su ecogenicidad.

Tras el estudio ecográfico, se procedió al estudio con Doppler-color de la tumoración, valorando:

1. Presencia o ausencia de señal Doppler-color.
2. Grado de vascularización (valoración subjetiva de la intensidad de vascularización de la tumoración): la expresamos como: a) escasa (< 25% de la tumoración); b) moderada (25-50%); y c) elevada (> 50%).

3. Distribución de la vascularización: a) periférica, si se detecta en la pared o en la base de un septo o papila, y b) central, si se detecta en un área sólida, o en la parte central de una papila o un septo. Para el análisis estadístico, en aquellos tumores con vasos centrales y periféricos tan sólo se consideró el flujo central.

A continuación, situando la ventana Doppler sobre las áreas coloreadas y activando la función del Doppler-pulsado se procedió al estudio de la onda de velocidad de flujo (OVF). Sólo se incluyeron en el estudio los flujos arteriales. No se realizó corrección del ángulo de insonación dado el pequeño calibre de los vasos estudiados, si bien se trató de obtener la señal óptima. El objetivo fue obtener la medición de tres señales arteriales distintas de la pared del quiste, de tres vasos diferentes del tabique o tabiques, y de tres localizaciones diferentes de la(s) parte(s) sólida(s) del tumor¹⁴. De cada tumoración se consideró:

- El mayor y el menor índice de resistencia (IRmax e IRmin).
- El mayor y el menor índice de pulsatilidad (IPmax e IPmin).
- La velocidad sistólica más elevada (PVS).
- El TAMX (integral de velocidades en el tiempo) más alto.
- La presencia o ausencia de *notch* ("incisión" entre la porción sistólica y diastólica de la OVF correspondiente al 10% o más del pico de velocidad diastólica).

Todas las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente. En el estudio preoperatorio se determinó en todos los casos el marcador tumoral CA125. Se consideró positivo cuando su nivel sérico fue superior a 35 U/ml, según el protocolo asistencial del servicio. Los tumores se clasificaron de acuerdo con los criterios de la OMS¹⁶. La estadificación de los tumores malignos se estableció de acuerdo con la clasificación de la FIGO¹⁷. Para el análisis estadístico, los tumores *borderline* fueron clasificados como malignos.

La efectividad de cada parámetro se estudió en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión global (PG) y razón de riesgo (*odds ratio*). Para cada una de las variables se realizó un estudio descriptivo exhaustivo. Las asociaciones bivariantes entre las variables independientes (predic-

Tabla 1. Resultados histológicos			
<i>Tumores benignos</i>	<i>n</i>	<i>Tumores malignos</i>	<i>n</i>
Cistadenoma seroso	18	Carcinoma serosopapilar	14
Cistadenoma mucinoso	9	Carcinoma mucinoso	1
Endometrioma	28	Carcinoma endometrioide	5
Quiste dermoide	20	Carcinoma de células claras	2
Fibroma ovárico	14	Carcinoma indiferenciado	1
Estruma ovarii	2	<i>Borderline</i>	4
Otros benignos	7	Metástasis de cáncer de mama	1
Total	98	Total	28

toras) y las dependientes (resultado) se valoraron mediante la χ^2 para variables cualitativas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas según su escala de medida y distribución. Para cada una de las variables de estudio y para los modelos multivariantes se generaron curvas ROC para determinar la sensibilidad y especificidad de cada prueba y los puntos de corte óptimos para el diagnóstico. Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS-Win para el procesamiento de los mismos.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de 44,98 años (rango 17-86), siendo para el grupo de los tumores benignos de 42,08 años (rango 17-83), y de 55,14 (rango 30-86) para los malignos. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). De ellas, 47 (37,3%) eran menopáusicas y 79 (62,6%) premenopáusicas; 55 pacientes eran nulíparas (43,6%) y 71 multíparas (56,3%). Tres mujeres tenían como antecedente una anexectomía unilateral por enfermedad benigna y dos una hysterectomía. Las tres primeras pacientes eran premenopáusicas en el momento de su inclusión; de las pacientes histerectomizadas, una fue clasificada como menopáusica y otra como premenopáusica en función de su edad (60 y 34 años, respectivamente).

De las 126 pacientes intervenidas, 98 tumores fueron benignos (77,7%) y 28 malignos (22,2%) (tabla 1). El estadio de los tumores malignos se refleja en la tabla 2.

La mayor parte de los tumores detectados en las mujeres premenopáusicas fueron benignos (88,6%),

Tabla 2. Estadios tumorales (FIGO)	
	<i>n</i>
Estadio I	6
Estadio II	0
Estadio III	15
Estadio IV	2
<i>Borderline</i>	4
Metástásico (no clasificable)	1
Total	28

mientras que el 40,4% de los detectados en menopáusicas fueron malignos. Tomando la cifra global de tumores malignos, el 67,9% se dieron en menopáusicas. No hubo diferencias significativas en cuanto a la paridad de ambos grupos. El 53,6% (15 de 28) de los tumores malignos fueron bilaterales, mientras que de los unilaterales no hubo dominancia derecha o izquierda.

La morfología ecográfica de los 126 casos fue: 42 tumores uniloculares (33,3%) (incluidos 24 endometriomas), 23 multiloculares (18,3%) (incluidos 4 endometriomas), 8 tumores sólidos uniloculares (6,3%), 26 sólidos multiloculares (20,6%), 12 tumores sólidos (9,5%) y 15 con apariencia ecográfica de quiste dermoide (11,9%).

Todos los diagnósticos ecográficos de endometrioma y de quiste dermoide fueron confirmados histológicamente.

Todos los tumores uniloculares fueron histológicamente benignos. De los 23 tumores multiloculares sólo uno fue maligno (3,6%), tratándose de un tumor de bajo grado de malignidad (*borderline*). De los 8 tumores sólidos uniloculares, el 50% fueron benignos y la otra mitad malignos. El 61,5% de los 26 tumores sólidos multiloculares fueron malignos, lo que representa el 57,1% de todos los tumores malignos de la serie, constituyendo el tipo ecográfico más frecuentemente asociado a malignidad. De los 12 tumores sólidos, el 58,3% fueron malignos, representando el 25% de los cánceres. Así pues, al agrupar los tumores que poseen partes sólidas (sólido unilocular, sólido multilocular y tumor sólido), éstos constituyen el 96,4% (27 de 28) de los tumores malignos de esta serie, y el 19,4% de los benignos (tasa de falsos positivos).

El volumen tumoral medio de los tumores benignos fue de 299 cm^3 (rango 3-2.781), mientras que el

Tabla 3. Parámetros ultrasonográficos de los 126 tumores de ovario

	<i>Benignos (n = 98)</i>	<i>Malignos (n = 28)</i>	<i>p</i>
Bilateralidad	9	15	< 0,001 ^a
Partes sólidas	19	27	< 0,001 ^a
Tabiques gruesos	9	15	< 0,001 ^a
Paredes gruesas	10	18	< 0,001 ^a
Ascitis	2	10	< 0,001 ^a
Volumen (cm ³) (rango)	299 (3-2.781)	1.032 (20-4.950)	< 0,001 ^a
Vascularización			
Ausente/escasa	86	7	< 0,001 ^a
Moderada/elevada	12	21	< 0,001 ^a
Distribución vascular			
Ausente/periférica	79	2	< 0,001 ^a
Central	19	26	< 0,001 ^a
IRmax	0,68 (\pm 0,13)	0,58 (\pm 0,14)	0,002 ^b
IRmin	0,58 (\pm 0,21)	0,43 (\pm 0,1)	< 0,001 ^b
IPmax	1,4 (\pm 0,8)	1,01 (\pm 0,5)	0,013 ^b
IPmin	0,94 (\pm 0,47)	0,63 (\pm 0,37)	< 0,001 ^b
TAMX	0,10 (\pm 0,08)	0,22 (\pm 0,18)	< 0,001 ^b
PVS	0,18 (\pm 0,15)	0,29 (\pm 0,2)	0,003 ^b
Ausencia de notch	23	24	< 0,001 ^a

^aPrueba de la χ^2 . ^bPrueba de la U de Mann-Whitney. Entre paréntesis se expone la desviación típica.

de los malignos fue de 1.032 cm³ (rango 20-4.950) ($p < 0,001$).

Valorando la presencia y grosor de los tabiques, observamos que el 87,3% de los tumores que no poseían tabiques o que éstos eran finos fueron benignos, mientras que 15 de los 24 tumores con tabiques gruesos (62,5%) fueron malignos. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Analizando de forma aislada el grosor de las paredes, se observó que la mayoría de los tumores benignos (89,8%) tenían paredes finas; en cambio, el 64,3% de los tumores malignos tuvieron paredes con grosor igual o superior a 3 mm ($p < 0,001$).

Estudiando la presencia o ausencia de líquido libre, se constató que el 98% de los tumores benignos no presentaron ascitis en el estudio ecográfico, mientras que en el grupo de los malignos sólo el 35,7% la presentaban. Sin embargo, de todos los tumores con ascitis, el 83,3% fueron malignos ($p < 0,001$).

El estudio con Doppler-color de los 126 tumores demostró los siguientes aspectos:

- De los 98 tumores benignos, 44 no presentaron vascularización (44,9%), 42 presentaron vascularización “escasa” (42,9%), 11 “moderada”

(11,2%), y sólo un tumor presentó una vascularización “elevada” (1%).

- De los 28 malignos, sólo uno presentó ausencia de vascularización (3,6%), 6 tuvieron vascularización “escasa” (21,4%), 9 “moderada” (32,1%) y 12 “elevada” (42,9%).

Así pues, la mayoría de los tumores benignos (87,8%) presentaron vascularización ausente o escasa, mientras que el 75% de los malignos tuvo una vascularización moderada o elevada ($p < 0,001$).

Estudiando la distribución de los vasos, se observó que el 80,6% de los tumores benignos (79 de 98) presentaron vascularización ausente o periférica, mientras que el 92,9% de los malignos (26 de 28) presentaron una distribución de predominio central. De todos los tumores con vascularización central el 57,8% fueron malignos ($p < 0,001$).

El estudio mediante Doppler pulsado de la OVF de estos vasos demostró que los tumores malignos presentaban de forma significativa menor IR, menor IP, mayor PVS y TAMX más elevado que los tumores benignos ($p < 0,001$). Al generar curvas ROC para cada uno de estos parámetros, obtuvimos que los puntos de corte que mejor discriminaban entre benignidad y malignidad eran: IRmin < 0,50; IPmin

Tabla 4. Resumen de la efectividad de las variables estudiadas

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	PG (%)	OR
Menopausia	67,8	71,4	40,4	88,6	70,6	5,2
Paridad	32,1	53	16,3	73,2	48,4	1,8
Bilateralidad	53,5	90,8	62,5	87,2	82,5	11,4
Partes sólidas	96,4	80,6	58,6	98,7	84,1	90,4
Tabiques gruesos	53,6	90,8	62,5	87,3	82,5	11,4
Paredes gruesas	64,3	89,8	64,3	89,9	84,1	15,8
Ascitis	35,7	98	83,3	84,2	84,1	26,6
Vascularización moderada/elevada	75	87,8	63,6	92,5	84,9	21,5
Vascularización central	92,9	80,6	57,8	97,5	83,3	54
IPmin < 0,80	88,9	59,3	53,1	94,1	70,3	18,8
IRmin < 0,50	77,8	64,8	60	86,9	75,3	5,38
PVS > 15 cm/s	70,4	72,2	50	81,3	66,6	4,38
TAMX > 10 cm/s	81,5	61,1	57,8	88,3	74,0	10,4
Ausencia de <i>notch</i>	88,9	57	51,1	91,2	67,9	10,7
CA125 ⁺	85,7	78,6	53,3	95,1	80,1	22

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PG: precisión global del test;

OR: *odds ratio*.

< 0,80; PVS > 0,15 y TAMX > 0,10. Asimismo, el estudio de la OVF demostró que la mayoría de los cánceres (88,9%) presentaban ausencia del *notch* protodiastólico en los vasos intratumorales. En la tabla 3 se exponen las características ultrasonográficas de ambos grupos de tumores.

En el estudio preoperatorio de cada paciente se observó que el 95,1% de los tumores que resultaron ser histológicamente benignos presentaron el marcador tumoral CA125 negativo (< 35 U/ml). En cambio, el 85,7% de los tumores malignos tuvieron valores superiores a esta cifra ($p < 0,001$). El comportamiento del marcador tumoral CA125 en función del estado de menopausia fue el siguiente: de las 79 pacientes premenopáusicas del estudio, 26 presentaban el CA125 positivo (32,9%) y 53 (67%) negativo. El CA125 fue positivo en los 10 cánceres de este grupo (sensibilidad del 100%), pero fue positivo también en 16 tumores benignos (especificidad del 76,8%, tasa de falsos positivos del 24,2%), de los que 12 eran endometriomas. Los valores predictivos en este subgrupo fueron del 38,4% para la positividad y del 100% en caso de negatividad (ningún tumor maligno en la premenopausia tuvo el marcador negativo). De las 47 pacientes menopáusicas del estudio, 19 presentaron el CA125 positivo (40,4%) y 28 (59,5%) negativo. El CA125 fue positivo en 14 de los 18 cánceres de este grupo (sensibili-

lidad del 77,7%), pero fue positivo también en 5 tumores benignos (especificidad del 82,7%, tasa de falsos positivos del 17,3%). En este subgrupo el valor predictivo positivo fue muy elevado (73,6%), siendo el negativo del 85,7%. De los cuatro cánceres en menopáusicas con marcador negativo, uno correspondió a un tumor *borderline*, otro a un estadio I y los otros dos a estadios III.

De los 28 endometriomas de la serie, dos se dieron en pacientes menopáusicas y los 26 restantes en premenopáusicas. En 12 endometriomas (42,8%) el marcador CA125 fue falsamente positivo (> 35 U/ml), y todos los casos de positividad se dieron en premenopáusicas, si bien en la mayoría de los casos a títulos bajos. Las dos pacientes menopáusicas tuvieron un CA125 inferior a 35 U/ml.

En la tabla 4 se expone de forma resumida la efectividad de cada una de las variables estudiadas, en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, precisión global y *odds ratio*.

DISCUSIÓN

El cáncer de ovario constituye un importante problema de salud pública. Su creciente incidencia, su diagnóstico generalmente tardío y la elevada morbi-mortalidad han generado en los últimos años un

gran interés en la detección y caracterización de las masas ováricas mediante las técnicas de imagen. A pesar de que la introducción de la ecografía por vía transvaginal (ETV) supuso la apertura de nuevos horizontes en la caracterización de las tumoraciones anexiales¹⁸, la realidad es que su especificidad no es lo suficientemente elevada como para poder obviar en muchos casos la realización de procedimientos invasivos como la laparoscopia o la laparotomía. Los resultados preliminares de la aplicación de la ecografía-Doppler al estudio de la patología ovárica fueron quizás excesivamente sensacionalistas, creando la falsa impresión de haber logrado una técnica útil y reproducible en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario^{19,20}; sin embargo, estos resultados no fueron confirmados posteriormente por otros autores. Hasta la fecha, existen numerosos estudios que han analizado el valor de la ecografía y del Doppler en el diagnóstico preoperatorio del cáncer de ovario. A pesar de que el número de pacientes que incluye el presente estudio no es muy elevado (126), no difiere e incluso es más elevado que el de la mayoría de los estudios publicados^{4-8-10,14,21-25}. Sin embargo, a diferencia de las anteriores, la presente serie analiza un mayor número de variables ecográficas y Doppler en un mismo grupo de pacientes: seis variables ecográficas distintas (lateralidad del tumor, morfología ecográfica, volumen tumoral, grosor de las paredes, grosor de los tabiques, presencia de ascitis); dos variables Doppler-color (grado de vascularización y distribución), y siete variables Doppler-pulsado (IRmax, IRmin, IPmax, IPmin, PVS, TAMX y presencia de *notch*), así como las variables demográficas del grupo de estudio (edad, paridad y estado de menopausia) y el valor preoperatorio del marcador tumoral CA125, valorando la efectividad de cada una de ellas para predecir malignidad de forma aislada.

Los tumores del ovario pueden aparecer a cualquier edad, incluso en el feto. Cada variedad histológica tiene una edad distinta de máxima aparición; pero, en líneas generales, podemos decir que los tumores benignos tienen su máxima incidencia entre los 20-44 años, y los malignos entre los 45-65 años²⁶. Igual que sucede en otras series²⁷⁻²⁹, en nuestra población las pacientes con tumoraciones malignas fueron en su mayoría menopáusicas, con una media de edad de 55 años.

La paridad está considerada como el factor protector "natural" conocido más importante frente al

cáncer de ovario³⁰. Sin embargo, esta variable no resulta útil en este estudio como parámetro aislado predictivo de malignidad, ya que no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos, si bien por el reducido tamaño de la muestra podría ser debido al azar.

El cáncer de ovario puede presentarse bajo cualquier morfología ecográfica. El tipo ecográfico que más frecuentemente se ha asociado a malignidad es el denominado "quiste multilocular con partes sólidas"^{14,31,32}, siendo la presencia de papilas el dato ecográfico aislado que con mayor frecuencia se relaciona con el cáncer de ovario^{14,25,31,32}. Sin embargo, el quiste unilocular puede también asociarse a malignidad en un reducido porcentaje de casos. El manejo clínico de estos quistes aparentemente benignos plantea un dilema importante, ya que se ha descrito que hasta el 0,5% de éstos pueden corresponder a tumores de bajo potencial de malignidad, y un 0,8% a cánceres invasores³². En esta serie, todos los tumores uniloculares fueron benignos, y sólo uno de los multiloculares fue maligno, tratándose de un tumor de bajo grado de malignidad (*borderline*). De acuerdo con otros autores, el tipo ecográfico más frecuentemente asociado a malignidad fue el quiste sólido multilocular, y la presencia de partes sólidas constituye el parámetro que de forma aislada resulta más efectivo para predecir malignidad (tabla 4). Los quistes dermoides han sido excluidos de esta clasificación debido a que su patrón ecográfico posibilita frecuentemente el diagnóstico (en esta serie en el 100% de los casos), y a que al intentar clasificarlos en uno de los grupos anteriormente descritos posiblemente los incluiríamos dentro de los "tumores sólidos", disminuyendo el VPP de la morfología ecográfica como predictor de malignidad¹⁵.

El hallazgo de una tumoración ovárica bilateral conlleva una elevada sospecha de malignidad, ya que se calcula que del 30 al 60% de los cánceres epiteliales de ovario afectan a ambos ovarios³³. En esta serie, la existencia de afección bilateral constituye una variable potente para predecir malignidad, ya que el 62,5% de los tumores bilaterales fueron malignos, mientras que la mayoría de los unilaterales fueron benignos con independencia de la lateralidad.

Aunque clásicamente se describe el cáncer de ovario como formaciones de gran tamaño, el volumen tumoral no debe utilizarse de forma exclusiva para tipificar la naturaleza de una tumoración anexial. En esta

2 serie los tumores malignos poseen un volumen significativamente superior al de los tumores benignos (1.032 frente a 299 cm³). Sin embargo, existen varios tumores benignos de gran tamaño, mientras que alguno de los malignos tiene un volumen muy pequeño (< 50 cm³). Ello da lugar a que no se pueda obtener un punto de corte óptimo del volumen tumoral que discrimine entre benignidad/malignidad. Si bien varios autores afirman no encontrar malignidad cuando el volumen tumoral es inferior a 10 cm³³⁴ o inferior a 3 cm de diámetro³⁵, el 5% de los tumores malignos de este estudio tuvieron un volumen inferior a 24 cm³. Esto muy probablemente sea debido a que los avances de la ecografía y del Doppler-color transvaginal permiten en la actualidad diagnosticar, aunque en casos todavía aislados, neoplasias de ovario en estadios más precoces.

La presencia de tabiques no es una característica exclusiva de los tumores malignos, si bien son más frecuentes y suelen ser más gruesos que en los quistes benignos^{25,31,32}. De acuerdo con estos autores, la presencia de tabiques gruesos en una tumoración ovárica constituye una característica ecográfica de sospecha, confiriendo en esta serie un riesgo 11 veces superior de malignidad que si no posee tabiques o éstos son finos (tabla 4). Igual que sucede con el grosor de los tabiques, se acepta que las neoplasias de ovario poseen generalmente unas paredes más gruesas, irregulares y de bordes peor definidos que las benignas^{25,31,32}. Algunos autores otorgan a esta característica un valor discriminatorio importante cuando su grosor es superior a 3 mm³⁶, mientras que otros no la consideran, alegando que no se asocia de forma significativa a riesgo de malignidad³⁷. Nuestros resultados demuestran que la presencia de paredes gruesas posee una mayor capacidad para predecir malignidad que la presencia de tabiques gruesos, confiriendo a una tumoración un riesgo 16 veces superior de malignidad que si sus paredes son finas (tabla 4).

La ascitis acompaña al 20-25% de los tumores malignos, y sólo el 2-3% de los benignos presentan líquido libre en la cavidad peritoneal^{38,39}. La incidencia de ascitis en los tumores benignos y malignos de esta serie coincide con lo publicado en la bibliografía, y constituye la variable más específica de malignidad de este estudio (98%) (tabla 4).

La aplicación de la eco-Doppler-color transvaginal en el estudio de la patología ovárica se basa en

la demostración de que los tumores malignos presentan mayor grado de vascularización que los quistes benignos^{4,7,8,19,23,40-44}. De acuerdo con estos autores, nuestros resultados demuestran que la ausencia de señales Doppler en el mapa de color confiere una elevada probabilidad de benignidad, mientras que la vascularización intensa es altamente específica de malignidad (tabla 4).

La distribución de los vasos es otra de las variables que clásicamente se ha intentado relacionar con la histología del tumor, y se describe que los vasos de las tumoraciones anexiales benignas suelen localizarse en la periferia del tumor, mientras que los tumores malignos tienen una distribución preferentemente central^{124,40,41}. En la presente serie, la distribución central de los vasos constituye la variable del estudio Doppler que con mayor potencia se asocia a malignidad, incrementando 54 veces la probabilidad de que se trate de una neoplasia maligna (tabla 4).

La mayor parte de los estudios se han centrado en el análisis espectral de la OVF, hallando que los vasos de las tumoraciones malignas de ovario presentan mayores velocidades y menores IR e IP que los de las tumoraciones benignas^{4,7,8,19,23,40-44}. Sin embargo, no existe consenso acerca de qué parámetros de la OVF deben utilizarse (índices o velocidades). Entre quienes defienden la utilización de índices, no existe unanimidad sobre si es mejor utilizar los valores menores, mayores o promedio⁴⁵. Si bien en la actualidad la mayoría de los autores utilizan los menores IR o IP, existen publicaciones donde se utiliza el IRmax^{46,47}. La pérdida del tono vasomotor de los vasos neoformados y la presencia de *shunts* o comunicaciones arteriovenosas produce flujos rápidos con gran componente diastólico, lo que se traduce en velocidades elevadas y bajos IR e IP. Sin embargo, y debido a su heterogeneidad, los tumores pueden presentar zonas dentro de una misma tumoración con vasos con características diametralmente opuestas. Dado que en la bibliografía existen tantos datos discrepantes, nuestro objetivo fue estudiar todas las posibilidades, y determinar cuál de ellos se correlaciona mejor con la benignidad/malignidad del proceso en nuestra población. En esta serie hemos hallado diferencias significativas en todos los parámetros estudiados (IRmax, IRmin; IPmax, IPmin, TAMX y PVS) entre tumores benignos y malignos, si bien existe una clara superposición entre am-

bos grupos, por lo que no hemos conseguido un punto de corte discriminativo adecuado.

La ausencia del *notch* en los vasos intratumorales ha sido propuesta por algunos autores como variable predictora del riesgo de malignidad de una tumoración ovárica⁴⁸. Los vasos normales poseen tres capas (adventicia, muscular media y capa endotelial). La capa muscular media es responsable del tono muscular del vaso, y hace que éste presente una cierta resistencia al flujo sanguíneo al inicio de la diástole ventricular (protodiástole). Dicha resistencia inicial se traduce en la existencia de una "muesca" o *notch* en la OVF. Los vasos neoformados son vasos de aparición rápida, de "mala calidad", que se caracterizan por la pérdida o escasez de fibras musculares lisas en la túnica media de su pared. Ello ocasiona una disminución del tono vascular, y se traduce en la pérdida de dicha resistencia inicial al flujo sanguíneo. Luego la desaparición del *notch* nos indica que se trata de un vaso con escaso tono vascular, como lo son los vasos de las tumoraciones malignas. En nuestra población, y de acuerdo con otros autores^{14,24,49}, la no detección del *notch* sucedió en la mayoría de los tumores malignos (sensibilidad del 88,9%). Sin embargo, la ausencia de *notch* no puede considerarse como una buena variable debido a su baja especificidad (43% de falsos positivos en nuestra serie) (tabla 4).

El CA125 es uno de los marcadores tumorales más utilizados en la valoración preoperatoria de los tumores de ovario. En este estudio, su empleo aislado detecta más del 80% de los cánceres, sensibilidad similar a la reportada en otros estudios^{11,12}, con una buena especificidad. Estos resultados mejoran aún

más en caso de diferenciar en función del estado de menopausia; así, constatamos que el VPN es elevado, lo que significa que ante un CA125 negativo la probabilidad de benignidad es alta, especialmente en el grupo de premenopausia (100% en nuestra serie, en la que ningún tumor maligno en la premenopausia tuvo el marcador negativo). El VPP es más bajo (53,3%, tabla 4), pero también mejora especialmente en el grupo de menopáusicas (73,6%). A su vez, otro factor determinante al analizar los resultados del CA125 como marcador es el número de endometriomas de la serie. Efectivamente, en nuestro caso, en casi la mitad (12) de los 28 endometriomas el marcador CA125 fue falsamente positivo, y todos los casos de positividad se dieron en premenopáusicas. Por tanto, al igual que otros autores¹¹, nosotros confirmamos que la endometriosis es una causa frecuente de falsa positividad del CA125 en la premenopausia.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la información que aporta el estudio ecográfico convencional, aunque imperfecta, es superior a la que aporta el estudio de la vascularización del tumor. La variable del estudio que con mayor potencia discrimina entre benignidad/malignidad es la presencia o ausencia de partes sólidas. Asimismo, de la aplicación de la eco-Doppler destacamos la mayor importancia del estudio del mapa de color (distribución y grado de vascularización) frente al análisis espectral de la OVF. Probablemente, la aplicación de las nuevas tecnologías (como la ecografía tridimensional y el *power* Doppler) permitirán en un futuro próximo mejorar la capacidad predictiva de las técnicas de imagen en el diagnóstico de la patología ovárica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trimble EL. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-S14.
2. Nguyen NH, Averette HE, Hoskins W et al. National survey of ovarian carcinoma IV. Critical assessment of current International Federation of Obstetrics and Gynaecology staging system. *Cancer* 1993; 72: 3007-3011.
3. Peterson F. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer (FIGO). *Int J Gynecol Obstet* 1991; 36 (Supl): 238-277.
4. Weiner Z, Thaler Y, Beck D, Rottem S, Deutch M, Brandes JM. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 159-162.

- 4
5. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM, Rosenshein BN, Aronson D, Kurman JR. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol* 1993; 160:1225-1228.
 6. Bromley B, Goodman H, Benacerraf BR. Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 434-437.
 7. Brown DL, Frates MC, Laing FC, DiSalvo DN, Doublet PM, Benson CB et al. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? *Radiology* 1994; 190: 333-336.
 8. Kawai M, Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K, Maeda O, Hasegawa N et al. Differential diagnosis of ovarian tumors by transvaginal color-pulse Doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 209-214.
 9. Alcázar JL, Ruiz-Pérez ML, Errasti T. Transvaginal color Doppler sonography in adnexal masses: which parameter performs best? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 114-119.
 10. Valentín L. Prospective cross-validation of Doppler ultrasound examination and gray-scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 273-283.
 11. Malkasian HGD, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR. Preoperative evaluation of serum CA125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: Discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 341-346.
 12. Jacobs IJ, Bast RC. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1-12.
 13. Van Nagell JR, DePriest PD, Puls LE, Donaldson ES, Gallion HH, Powell DE et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991; 68: 458-462.
 14. Valentín L, Sladkevicius P, Marsal K. Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 425-433.
 15. Ferrazzi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R and Lissoni G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 192-197.
 16. Serov SF, Scully RE, Sabin LH. International Histological Classification of Tumors, N.º 9, Histological Typing of Ovarian Tumors. Ginebra: World Health Organization, 1973.
 17. Sheperd JH. Revised FIGO staging for gynecological cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 889-892.
 18. Van Nagell JR, Higgins RV, Donaldson ES. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. A report of the first 1000 cases screened. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 69-71.
 19. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989; 299: 1367-1370.
 20. Kurjak A, Zalud Y, Jurkovic D, Alfirevic Z, Miljan M. Transvaginal color Doppler for the assessment of pelvic circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 131-134.
 21. Tekay A, Jouppila P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. 1992; 338-344.
 22. Fleischer AC, Cullinan JA, Kepple DM, Williams LL. Conventional and color Doppler transvaginal sonography of pelvic masses: a comparison of relative histologic specificities. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 705-712.
 23. Kurjak A, Kupesik S. Transvaginal color Doppler and pelvic tumor vascularity: lessons learned and future challenges. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 145-159.
 24. Mály Z, Riss P, Deutinger J. Localization of blood vessels and qualitative assessment of blood flow in ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 33-35.
 25. Pascual MA, Labastida R, Grases PJ, Carreras O, Hereter L, Dexeus S. Diagnóstico ecográfico de los quistes malignos de ovario. Estudio de las variables asociadas a malignidad mediante regresión logística no condicional. *Prog Obstet Ginecol* 1998; 41: 515-522.
 26. Janovski NA, Paramanandhan JL. Ovarian tumors. Tumors and tumors-like conditions of the ovaries, fallopian tubes and ligaments of the uterus. Stuttgart: George Thieme, 1973.
 27. González Merlo J. Tumores del ovario. En: *Ginecología* (5.^a ed.). Ediciones Salvat, 1988; 29: 496-546.
 28. Quintana MJ. Epidemiología y factores etiológicos del cáncer de ovario. En: *Ginecología oncológica*, VI curso intensivo de formación continuada. Madrid: Ed. Egon, S.A. 1998; 233-236.
 29. Abad L, Balagueró L, Calero F, Chivas L, López G, Menjón S et al. Cáncer de ovario. Documentos de Consenso SEGO, 1998; 11-43.
 30. Franceschi S. Reproductive factors and cancers of the breast, ovary and endometrium. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1933-1943.
 31. Grandberg S, Norstrom A, Wiklund M. Tumors in the lower pelvis as imaged by transvaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 224-229.
 32. Osmers R, Osmers M, Von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvaginosonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 428-434.
 33. DiSaia PJ. Ovarian disorders. En: Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Specchia WN, editores. Danforth's obstetrics and gynecology (6.^a ed.). Filadelfia: JB Lippincott, 1990; 1067-1120.
 34. DePriest PD, Shenson BS, Fried A, Hunter JE, Andrews SJ, Gallion HH et al. A morphology index based on sonographic findings of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 7-11.
 35. Levine D, Gosink B, Wolf SI, Feldman MR, Pretorius DH. Simple adnexal cyst: The natural history in postmenopausal women. *Radiology* 1992; 194: 653-659.

36. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren W. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 70-76.
37. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 81-85.
38. Bajo JM, Olaizola JL, González MT, Borobio V, García Alarilla M, De la Fuente P. Hallazgos ecográficos en las tumoraciones malignas de ovario: nuestra experiencia en 67 casos confirmados anatomo-patológicamente. *Ultrasonidos* 1986; 4: 159-168.
39. Huertas MA, Uguet C, Romo A, Bajo JM. Estudio ultrasongráfico de las formaciones orgánicas del ovario. Score ecográfico. Valoración Doppler. En: *Ultrasonografía ginecológica, guía práctica* (1.^a ed.). Madrid: Italfármaco S.A., 1999.
40. Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BJ, Keppler DM, Worrell JA, Williams L et al. Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 563-568.
41. Kurjak A, Shalan H, Kupesic S, Predanic M, Zalud I, Breyer B et al. Transvaginal color Doppler sonography in the assessment of pelvic tumor vascularity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 137-154.
42. Carter J, Saltzman A, Hartenbach E, Fowler J, Carson L, Twiggs LB. Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 125-130.
43. Zanetta G, Vergani P, Lissoni A. Color Doppler ultrasound in the preoperative assessment of adnexal masses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 637-641.
44. 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.
45. Fleischer AC. Mean values or lowest values of pulsatility and resistance indices? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 70-71.
46. Kurjak A, Zalud I. The characterization of uterine tumors by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 50-52.
47. Kurjak A, Zalud I. Highest or lowest values of impedance flow in malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 374.
48. Fleischer AC, Williams LC, Jones HW III. Transabdominal or transvaginal color Doppler sonography of ovarian masses. En: Fleischer AC, Jones HW III, editores. *Early detection of ovarian cancer with transvaginal sonography: potentials and limitations*. Nueva York: Raven, 1993.
49. Fleischer AC, Cullinan JA, Peery CV, Jones HW. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal color Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 101-106.