

Estudio doppler en tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad

Martín Martínez A.; Medina Ramos N.; Coterón Obregón J.; Zubiría Pineda A.; García Hernández J.A.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.

Resumen:

Objetivo: Determinar el valor predictivo positivo del estudio Doppler – color y pulsado – en tumoraciones anexiales que muestren imágenes ecográficas sospechosas de malignidad. Establecer el nivel de correlación del estudio Doppler, usando como patrón oro los resultados anatomopatológicos.

Material y método: Estudio prospectivo aleatorio que recogió 112 casos de tumoraciones anexiales que mostraban imágenes ecográficas sugestivas de malignidad. Se realizó estudio del flujo sanguíneo, diferenciando cápsula tabique y zonas intraparenquimatosas. Se realizó seguimiento de todos los casos recogiendo en el mismo: marcadores tumorales y resultado anatomopatológico. Se dividieron las pacientes en dos grupos: menopáusicas y no menopáusicas. Se determinó la capacidad diagnóstica del estudio Doppler en términos de valor predictivo positivo y razón de productos cruzados (odds ratio).

Resultados: El valor predictivo positivo del estudio Doppler en tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad es del 98% en el grupo de las pacientes menopáusicas y del 76% en las no menopáusicas. Encontramos una correlación positiva entre estudio Doppler sugerente de malignidad y resultados anatomopatológicos, para un valor 0.62 ($p < 0.05$) en el primer grupo y para 0.22 en el segundo.

Conclusiones: El estudio Doppler no mejora el diagnóstico de la ecografía bidimensional en el estudio de las tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad en mujeres postmenopáusicas.

No se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de neoplasia maligna de ovario en pacientes premenopáusicas.

Palabras clave: Tumoración anexial, Doppler, Ovario.

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 vida, el 70% de las

cuales fallecerá como consecuencia de su enfermedad en el transcurso de los cinco años siguientes¹. Aunque su incidencia es relativamente baja, la importancia de esta enfermedad radica en su escasa supervivencia en estadios avanzados,

que es inferior al 35%; esto contrasta con una supervivencia próxima al 90% cuando el diagnóstico se realiza en estadios precoces. Por este motivo, cada vez hay más preocupación por realizar un diagnóstico precoz del cáncer de ovario, que hace que las técnicas diagnósticas mediante ultrasonido hayan sufrido un avance en los últimos años^{1,2}.

La capacidad discriminadora del Doppler se basa, de un modo teórico, en la detección de unos flujos anormales, debido a la existencia de zonas de neovascularización, que se traducen en un aumento del mapa color, así como en una baja impedancia con alto flujo telediastólico en la onda de velocidad del flujo (OVF) de los vasos intratumorales. Los vasos intratumorales localizados en las masas malignas dan lugar a esta morfología de la onda de velocidad del flujo (OVF) debido a la ausencia de una capa muscular normal en su pared.

Los primeros equipos Doppler sólo detectaban flujo vascular en áreas altamente vascularizadas, por lo que en un principio se pensó que podrían servir para el diagnóstico diferencial entre lesiones malignas (altamente vascularizadas) y benignas (con escasa vascularización)^{2,3}.

Posteriormente el uso de frecuencias Doppler superiores (6–7 Mhz) ha mejorado la sensibilidad de la técnica para detectar flujos lentos en vasos pequeños, con lo cual muchas lesiones benignas

Correspondencia:

Alicia Martín Martínez

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

Avda Marítima del Sur s/n. - 35001 Las Palmas de Gran Canaria.

Teléfono 928444830 - Fax 928444827 - Mail: jgarciah@meditex.es

también muestran señales Doppler color y la presencia de flujo en una lesión ya no es un criterio diagnóstico suficiente³.

Desde que se iniciara el uso clínico del Doppler se ha tratado de buscar señales que permitan establecer el diagnóstico diferencial entre tumores benignos y malignos. Para ello se busca la señal color y se analizan: ubicación de los vasos respecto al tumor, número de vasos y tipo de señal vascular. Con estos hallazgos se pueden establecer diferencias entre tumores benignos y maligno, aunque la mayoría de los autores afirman que el estudio Doppler no debe usarse de forma exclusiva para la toma de decisiones clínicas, dados los resultados dispares en cuanto a su capacidad diagnóstica en las distintas series^{4,5}.

Materil y Método

El diseño experimental realizado ha sido prospectivo analítico con una asignación aleatoria de los casos. Se ha realizado durante un periodo de 9 meses, comprendidos entre marzo 2000 a diciembre 2000.

Las pacientes incluidas en el estudio fueron todas las pacientes diagnosticadas de tumoración anexial única en la consulta externa de ginecología del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, que cumplían al menos un criterio ecográfico sospechoso de malignidad. Las pacientes se dividieron en dos grupos, un grupo de pacientes premenopáusicas y otro grupo de pacientes menopáusicas. El motivo de esta división es la mayor incidencia de neoplasia maligna de ovario en la población del segundo grupo.

Las variables estudiadas han sido: edad, factores de riesgo cáncer ovario, motivo consulta, exploración física, resultados de estudio doppler diferenciando flujo capsular, flujo en tabique y flujo intraparenquimatoso y el marcador tumoral Ca125, considerando elevado su valor por encima de 35 u/ml.

Criterios ecográficos malignidad: tamaño mayor de 5 cm, morfología multilobular, contornos mal definidos, excrecencias en pared interna, formaciones papilares (más de una), tabiques (mayor de 3 mm de grosor), ecoestructura interna

(zonas ecorefringentes o sólidas), ascitis.

Todas las pacientes fueron exploradas ecográficamente por vía vaginal. A todas las pacientes que cumpliesen un criterio ecográfico morfológico de malignidad, se les realizó un estudio de la onda de velocidad del flujo (OVF). Se obtuvieron tres mediciones velocimétricas de tres señales arteriales diferentes (cápsula, tabique e intraparenquimatoso). En cada una de las medidas se obtuvieron el Índice de Resistencia (IR) y el Índice de Pulsatilidad (IP), considerando los siguientes valores como límites de normalidad: en el grupo de las pacientes premenopáusicas se consideró patológico un IR por debajo de 0,4 y un IP por debajo de 1; en el grupo de las pacientes menopáusicas se consideró patológico un IR por debajo de 0,6 y un IP por debajo de 1^{1,2,3,7}.

Todas las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente. En el estudio preoperatorio se determinó en todos los casos el marcador tumoral CA 125.

La efectividad del estudio Doppler se ha expresado en términos de valor predictivo positivo. Para cada una de las variables se realizó un estudio descriptivo. Las asociaciones bivariantes entre variables independientes (predictoras) y las dependientes (resultados) se valoraron mediante el test de chi cuadrado. La fuerza de asociación se ha expresado en forma de odds ratio. El nivel de significación exigido ha sido $p < 0,05$ y los intervalos de confianza se han construido con una validez del 95%.

Resultados

Se han estudiado 112 pacientes, de las cuales 62 (55,3%) pertenecían al primer grupo, mujeres premenopáusicas y 50 (44,6%) al grupo de mujeres postmenopáusicas.

La edad media fue 45,6 años en las premenopáusicas (rango de estudio 26 - 51) y 61,2 en las postmenopáusicas (48 - 76). Las diferencias entre ambos grupos eran estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Al analizar los factores de riesgo, el 8% de las pacientes premenopáusicas tenían historia familiar de cáncer de ovario, esta diferencia era estadísticamente significativa

con respecto al grupo de pacientes menopáusicas. No se observaron diferencias con los otros factores de riesgo analizados (tabla 1).

En el grupo de las pacientes premenopáusicas el diagnóstico de tumoración anexial fue un hallazgo casual en el 25% de los casos. De los casos que cursaron con sintomatología (75%), el dolor abdominal apareció como síntoma principal en el 90% de las pacientes.

Las pacientes postmenopáusicas mostraron sintomatología previa al diagnóstico en un 61%, el 39% restante apareció en el curso de exploraciones de rutina. El síntoma de aparición más frecuente fue la aparición de una masa abdominal (40%), seguido del síndrome constitucional (15%) y el dolor abdominal (15%).

La exploración física no mostró hallazgos patológicos en el 50% de las pacientes premenopáusicas, siendo patológica en el 80% de las postmenopáusicas, (chi cuadrado : 23,8, $p < 0,0000$, OR: 2,4 (1,7 - 2,8)). Esto está en relación con el hecho de que el síntoma de aparición más frecuente en el grupo de mujeres menopáusicas es la aparición de una masa abdominal.

De las 112 pacientes intervenidas, 72 tumores fueron malignos (64,3%) y 40 benignos (35,7%). Dentro del grupo de tumores malignos 33 eran mujeres premenopáusicas (53,2%) y 39 eran menopáusicas (78%), siendo esta diferencia significativa. El hecho de pertenecer al grupo de pacientes menopáusicas multiplica por 3 la probabilidad de tener una tumoración anexial maligna, mostrando imágenes ecográficas y patrón vascular sugerente de malignidad, chi cuadrado 76,5, $p < 0,000001$, OR: 3,1 (2,6 - 3,4). El estadio de los tumores al diagnóstico fue de II o III en el 70% de las pacientes premenopáusicas y en el 65% de las menopáusicas (Tabla 2).

El tipo histológico más frecuente en ambos grupos es el carcinoma seroso (71% y 74% respectivamente). En las premenopáusicas le sigue en frecuencia el mucinoso (12%), en las postmenopáusicas la segunda neoplasia en frecuencia es el carcinoma indiferenciado (14%) (Tabla 3).

La morfología ecográfica de los 112 casos fue: el grupo de las pa-

cientes premenopáusicas tenían mayor número de tumores mayores de 5 cm (71%) frente a las mujeres menopáusicas (50%). En ambos grupos se observó que la mayoría de las tumoraciones tenían límites mal definidos, sin encontrar diferencias entre ambos. La existencia de papilas y tabiques tampoco muestra diferencias entre ambas poblaciones. Las tumoraciones con ecogenicidad mixta son dos veces más frecuentes en las mujeres premenopáusicas, sin embargo la ascitis es un hallazgo significativamente más frecuente en el grupo de mujeres menopáusicas (Tabla 4).

Al estudiar la distribución de los vasos, se observa que el 91,6% (66 de 72) de los tumores malignos presentan vascularización de predominio central. De todos los tumores con vascularización de predominio central, el 98,9% fueron tumores malignos.

Al analizar el nivel de correlación entre las tres mediciones velocimétricas efectuadas y los resultados anatomopatológicos, observamos que la mayor fuerza de asociación se establece con el flujo intraparenquimatoso, mostrando las otras dos mediciones fuerzas de asociación muy débiles. No se observan diferencias entre los dos grupos considerados. Cuando comparamos de forma global el estudio Doppler, vemos que la fuerza de asociación entre valores velocimétricos y neoplasia maligna es mayor en el grupo de pacientes menopáusicas (Tabla 6 y 7).

Falsos positivos: El diagnóstico más frecuente entre los falsos positivos diagnosticados con ecografía convencional y Doppler es el de teratoma (33,3%), seguido en orden de frecuencia del de endometriosis, fibromas ováricos, cistoadenomas y abscesos tuvoováricos. (Gráfico 1).

Los valores predictivos positivos son 98% y 76% para el grupo de mujeres premenopáusicas y menopáusicas respectivamente (Tablas 8, 9). Los valores predictivos positivos de la ecografía convencional son los mismos para esta serie estudiada, ya que en ninguno de los grupos el estudio de la vascularización ha modificado la sospecha de malignidad establecida mediante diagnóstico morfológico.

| | Nuligestas | Historia familiar cáncer ovario | Tratamientos fertilidad |
|------------------|------------|------------------------------------|----------------------------|
| Premenopáusicas | 32% | 8% | 4% |
| Postmenopáusicas | 23% | 4% | |
| Chi cuadrado | 13,2 | 40,1 | |
| p | < 0,4 | < 0,001 | |
| OR | | 1,7 (1,4 - 2,1) | |

TABLA 1

| | Premenopáusicas | Postmenopáusicas |
|-----|-----------------|------------------|
| I | 15% | 15% |
| II | 30% | 35% |
| III | 40% | 30% |
| IV | 15% | 20% |

TABLA 2
Estadios CA ovario al diagnóstico

| | Premenopáusicas | Postmenopáusicas |
|----------------|-----------------|------------------|
| Seroso | 71% | 74% |
| Mucinoso | 12% | 4% |
| Border line | 12% | 6% |
| Indiferenciado | 4% | 14% |
| Otros | 1% | 2% |

TABLA 3
Tipo histológico

| | Premenopáusicas | Postmenopáusicas | chi cuadrado | p | OR |
|-------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------|-----------------|
| >5 cm | 44 (71,0%) | 25 (50%) | 34,2 | < 0,0000 | 2,1 (1,7 - 2,4) |
| Límites mal | 59 (95,2%) | 47 (94%) | 12,1 | < 0,3 | |
| | 37 (59,6%) | 39 (78%) | 258 | < 0,00000 | 4,2 (3,8 - 4,4) |
| | 46 (74,1%) | 41 (82%) | 45,9 | < 0,08 | |
| | 51 (82,3%) | 41 (82%) | 34,7 | < 0,7 | |
| | 62 (100%) | 42 (84%) | 20,1 | < 0,0000 | 2,1 (1,7 - 2,4) |
| | 13 (21,0%) | 17 (34%) | 74,3 | < 0,0000 | 0,02 (0,01-0,3) |

TABLA 4
Hallazgos Ecográficos

| Premenopáusicas VPP: 52%, | | | |
|-----------------------------------|------------|------------|-------|
| | AP Maligno | AP Benigno | Total |
| Diagnóstico ecográfico Malignidad | 15 | 14 | 29 |
| Menopáusicas vpp: 72% | | | |
| | AP Maligno | AP Benigno | Total |
| Diagnóstico ecográfico Malignidad | 23 | 9 | 32 |

TABLA 5

| | Premenopáusicas | Menopáusicas | Chi cuadrado | P |
|---------------------|-----------------|--------------|--------------|--------|
| Pared | 0,18 | 0,17 | 10,3 | < 0,1 |
| Tabique | 0,45 | 0,25 | 14,5 | < 0,5 |
| Intraparenquimatoso | 0,72 | 0,90 | 27,3 | < 0,08 |

TABLA 6
Correlacion Doppler/a. Patológica

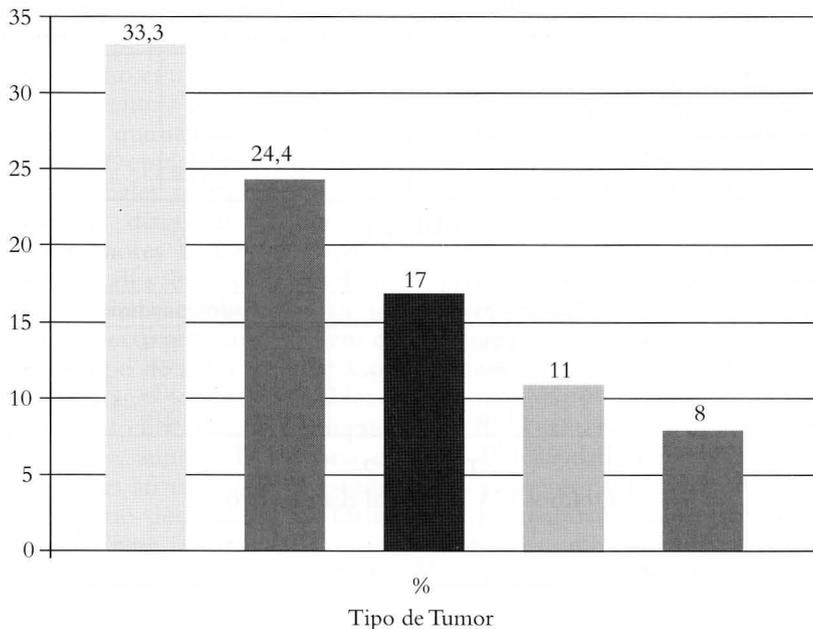


GRÁFICO 1
Tendencia del Cáncer de Cérnix (1992-2000)

Discusión:

El aumento en la incidencia del cáncer de ovario por un lado y su elevada morbimortalidad por otro, ha generado un gran interés en la detección y caracterización de las masas ováricas mediante técnicas de imagen. La introducción de la vía transvaginal supuso la apertura de nuevos horizontes en la caracterización de las tumoraciones anexiales³, pero la especificidad lograda por esta técnica no es lo suficientemente elevada para obviar en muchos casos la realización de procedimientos invasivos como la laparotomía o laparoscopia. Los resultados preliminares publicados acerca del valor diagnóstico del estudio Doppler^{5,6} en tumoraciones anexiales fueron excesivamente optimistas, pues daban la falsa impresión de haber logrado el método definitivo para el diagnóstico precoz en el cáncer de ovario. El concepto en el que se apoya la aplicación del Doppler transvaginal en el estudio de la patología ovárica es la presunción de que los tumores malignos presentan mayor grado de vascularización que los benignos⁵, afirmación ésta que si bien es cierta a priori, es demasiado grosera para realizar diagnóstico diferencial en masas ováricas con criterios morfológicos sugerentes de malignidad,

pero cuya vascularización sea escasa o a la inversa en tumoraciones anexiales con características de quiste simple, pero altamente vascularizadas. Este es un conflicto aún no resuelto. Actualmente, la mayoría de los investigadores afirman que la aplicación de la ecografía Doppler en la patología ovárica tiene un valor muy limitado como método único y prácticamente ningún valor en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, siendo su utilidad clínica cuestionada en la mayoría de los trabajos^{2,4}.

El cáncer de ovario puede aparecer a cualquier edad, pero su máxima incidencia es entre los 45-65 años⁷. Igual que sucede en otras series, en nuestra población las pacientes tienen una media de edad comprendida en ese rango, con diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a los factores de riesgo, la paridad está considerada como el factor protector "natural" más importante frente al cáncer de ovario⁴, sin embargo en nuestra serie, esta variable no resulta útil 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.

En cuanto a la morfología del tumor, el tipo ecográfico que más frecuentemente se ha asociado a malignidad es el denominado "quiste multilocular con partes sólidas"³, siendo la presencia de papilas el dato ecográfico aislado que con mayor frecuencia se relaciona con el cáncer de ovario. La existencia de tabiques, más cuando estos son gruesos, es una característica de las tumoraciones malignas. En nuestra serie hemos observado una mayor frecuencia de presentación de quistes multicamerales en pacientes menopáusicas y no hemos observado diferencias en la frecuencia de aparición de tabiques ni pailas.

El CA 125 es uno de los marcadores tumorales más usados en la valoración preoperatoria de los tumores de ovario. El valor predictivo positivo es del 52% y del 72% en las pacientes pre y menopáusicas respectivamente. A esto hay que añadir dos hechos: en todos los casos de cáncer de ovario el CA125 estaba elevado, y en segundo lugar, el diagnóstico falso de malignidad (falso positivo) más asociado a elevación del marcador CA 125 es la endometriosis, por tanto podemos afirmar que este marcador tiene escaso valor en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales sospechosas de malignidad, más en las pacientes premenopáusicas.

En cuanto al valor diagnóstico del estudio Doppler en nuestra serie, medido en términos de valor predictivo positivo (VPP) observamos que: el VPP del estudio Doppler color en las tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad es elevado en pacientes menopáusicas, siendo menor en mujeres premenopáusicas.

En ambos casos existe una débil correlación al compararlo con los resultados anatomopatológicos.

Como conclusión, podemos decir que nuestros resultados sugieren que el diagnóstico realizado con ecografía convencional no se ve mejorado con el estudio de la vascularización del tumor. En la aplicación de la eco-Doppler destacamos la mayor importancia del estudio del mapa de color (distribución y grado de vasculariza-

ción) frente al análisis espectral de la onda de flujo.

Conclusiones:

El estudio Doppler no mejora el diagnóstico de la ecografía bidimensional en el estudio de las tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad en mujeres postmenopáusicas.

No se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de neoplasia maligna de ovario en pacientes premenopáusicas.

| | r | IC |
|-----------------|------|-------------|
| Premenopáusicas | 0,22 | 0,18 – 0,25 |
| Menopáusicas | 0,62 | 0,60 – 0,65 |

TABLA 7
Coeficiente correlacion Doppler/A. Patológica

| VPP Premenopáusicas: 76% | | | |
|--|------------|------------|-------|
| | AP Maligno | AP Benigno | Total |
| Diagnóstico ecográfico Malignidad (IR, IP bajos) | 85 | 27 | 112 |
| VPP Menopáusicas: 98% | | | |
| | AP Maligno | AP Benigno | Total |
| Diagnóstico ecográfico Malignidad (IR, IP bajos) | 110 | 2 | 112 |

TABLA 8-9

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 159-62.
- Fleischer AC, Cullinan JA, Peery CV, Jones HW. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal color Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 101-6.
- Huertas MA, Uguet C, Romo A, Bajo JM. Estudio ultrasonográfico de las formaciones orgánicas del ovario. Score ecográfico. Valoración Doppler. En *Ultrasonografía Ginecológica* (1ª edición). Madris Italfarmaco S.A., 1999; 141 – 171.
- Canto MJ, Martínez JM, Puerto B, Ojuel J, Puig-Tintoré LM, Vanrell JA. Caracterización preoperatoria de las tumoraciones de ovario mediante ecografía, Doppler y determinación sérica de CA125. Estudio comparativo. *Prog Obstet Ginecol* 2001; 44:205-15.
- Kurjak A, Kupesic S, Breyer B, Sparac V, Jukic S. The assesment of ovarian tumor angiogenesis: what does three dimensional power Doppler add? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 136-146.
- 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: 125-30
- Abad L, Balagueró L, Calero F, Chivas L, López G, Menjón S et al. Cáncer de ovario. Documentos de Consenso de la SEGO, 1998; 11-43.