

Rolul examinării Doppler în evaluarea patologiei ovariene

The role of Doppler examination in evaluating the ovarian pathology

Elvira Brătilă¹,
Cătălin Bogdan
Coroleucă¹,
Ciprian Andrei
Coroleucă¹,
Diana-Elena
Comandașu¹,
Claudia
Mehedințu²,
Roxana
Bohilțea³,
Monica
Cîrstoiu³,
Mihai Mitran⁴,
Costin
Berceanu⁵

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Departamentul de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Pantelimon”, București
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Departamentul de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Urgență „Nicolae Malaxa”, București
3. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Departamentul de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență, București
4. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Departamentul de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București
5. Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, Departamentul de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Județean Craiova

Correspondență:
Dr. Diana-Elena
Comandașu
e-mail: diana.comandasu@
yahoo.com

Abstract

The role of diagnostic ultrasound in evaluating ovarian tumors remains undeniable. The ultrasound examination is important in assessing the benign or malignant character of the ovarian mass. Ultrasound allows the evaluation of prognostic parameters and helps individualizing the oncologic treatment. In the absence of a screening program for ovarian cancer, most ovarian tumors are identified by chance. In the study International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) there have been developed a series of simple rules for the morphological characterization of ovarian masses. The criteria used to describe an ovarian malignancy are irregular solid tumor, ascites, at least 4 papillary structures, multiloculated solid tumor with the largest diameter over 100 mm and the presence of increased Doppler flow. The criteria used to describe benign ovarian tumors are unilocular cyst, presence of solid component with a maximum diameter less than 7 mm, posterior shadowing, multilocular tumor with regular contour, without increased Doppler flow. Simple rules can be used to characterize 75% of ovarian tumors (benign or malignant). Ovarian tumor evaluation by an expert is required when the mass can not be classified using the simple rules. Simple rules and logistic regression models can be used to evaluate premenopausal patients. Doppler is used to objectify movement in tumors. Pulsed Doppler is used to highlight the resistance and pulsatility index in the peritumoral circulation and intracystic formations. Doppler exam data does not bring significant diagnostic data in terms of benign / malignant differentiation, but improves the confidence level of the examiner regarding the characterization of tumors.

Keywords: ovarian pathology, ultrasonography, Doppler examination, imagistic diagnosis

Rezumat

Rolul diagnosticului ecografic în evaluarea tumorilor de ovar este de necontestat. Examenul ecografic are rolul de a evalua caracterele benigne sau maligne ale tumorilor ovariene. Examenul ecografic permite evaluarea parametrilor de prognostic și ajută la individualizarea tratamentului oncologic. În absența unui program de screening pentru cancerul de ovar, majoritatea formațiunilor tumorale ovariene sunt identificate întâmplător. În cadrul studiului International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) au fost dezvoltate o serie de reguli simple pentru caracterizarea morfologică a tumorilor ovariene. Criteriile folosite pentru descrierea unei tumori ovariene cu caracter malign sunt: tumoră neregulată solidă, prezența ascitei, minimum 4 structuri papilare, tumoră multiloculară solidă cu cel mai mare diametru de minimum 100 mm și prezența unui flux Doppler crescut. Criteriile folosite pentru descrierea unei tumori ovariene cu caracter benign sunt: chist unilocular, prezența unei componente solide cu diametrul maxim mai mic de 7 mm, con de umbră posterior, tumoră multiloculară cu contur regulat, fără flux Doppler crescut. Regulile simple pot fi folosite pentru a caracteriza 75% din formațiunile tumorale ovariene (benigne sau maligne). Evaluarea formațiunilor tumorale ovariene de către un expert se impune în momentul în care formațiunea tumorală nu poate fi clasificată folosind regulile simple. Regulile simple și modelele de regresie logistică pot fi folosite pentru a evalua pacientele aflate în premenopauză. Examenul Doppler este folosit pentru a obiectiva circulația la nivelul tumorilor. Ecografia Doppler în mod pulsatil trebuie să pună în evidență indicele de rezistență și pulsilitate la nivelul circulației peritumorale și al formațiunilor intracistice. Examenul Doppler nu aduce date diagnostice semnificative privind diferențierea benign/malign, dar îmbunătățește rata de încredere a examinatorului în ceea ce privește caracterizarea tumorilor.

Cuvinte-cheie: patologie ovariană, ultrasonografie, examinare Doppler, diagnostic imagistic

Introducere

Evaluarea optimă a patologiei ovariene înainte de a decide sancțiunea chirurgicală îmbunătățește conduita terapeutică^(1,2,3).

Imagistica joacă un rol central în identificarea formațiunilor tumorale ovariene cu potențial malign. Examenul ecografic a devenit o extensie a examenului clinic deoarece este o metodă neinvazivă, reproductibilă, accesibilă și ieftină.

Rolul diagnosticului ecografic în evaluarea tumorilor de ovar este de necontestat. Examenul ecografic are rolul de a evalua caracterele benigne sau maligne ale tumorii ovariene. Tumorile benigne beneficiază de conduită conservatoare sau tratament laparoscopic. Planificarea tratamentului chirurgical într-un centru calificat este crucială în cazul tumorilor de ovar cu suspiciune ridicată de malignitate. Examenul ecografic permite evaluarea parametrilor de prognostic și

ajută la individualizarea tratamentului oncologic. În acest caz putem vorbi despre un raport cost-beneficiu important, având în vedere faptul că putem avea un impact terapeutic maxim, însoțit de o morbiditate minimă pentru pacient.

Diferențierea între tumorile benigne și cele maligne permite îndrumarea pacientei către un specialist în chirurgie minim-invazivă și infertilitate (în cazul endometriozei).

În absența unui program de screening pentru cancerul de ovar, formațiunile tumorale ovariene sunt identificate întâmplător în momentul efectuării ecografiei transvaginale pentru diagnosticul diferențial al altor patologii ginecologice (menometroragii, dureri pelvi-abdominale cronice sau infertilitate). Din acest motiv, numărul de formațiuni tumorale ovariene diagnosticate este în creștere⁽⁴⁾. Scopul evaluării formațiunilor tumorale ovariene de către clinicianul experimentat este triajul leziunilor și evitarea intervențiilor chirurgicale ca urmare a unei evaluări eronate. În urma evaluării de către un expert, majoritatea formațiunilor tumorale pot fi tratate conservator din momentul în care natura benignă a chistului a fost confirmată⁽⁵⁾.

Strategia în trei pași pentru evaluarea patologiei anexiale

Diagnosticul „instant” al formațiunilor tumorale anexiale

Diagnosticul „instant” al formațiunilor tumorale anexiale poate fi obținut în urma evaluării a 6 criterii ecografice. Evaluarea ultrasonografică de către un utilizator cu experiență medie poate facilita triajul formațiunilor tumorale ovariene. Diagnosticul „instant” se referă la formațiunile tumorale ovariene care nu necesită investigarea suplimentară (modele diagnostice, regulile simple, indexul riscului de malignitate,

modelele de regresie logistică LR1 și LR2 sau evaluarea ecografică de către un expert).

Criteriile folosite pentru diagnosticul „instant” al formațiunilor tumorale ovariene sunt obținute în urma evaluării ultrasonografice și a măsurării nivelului seric de CA-125: patru criterii descriu caracteristicile morfologice descoperite în cazul formațiunilor tumorale benigne și două criterii evaluează probabilitatea ca formațiunea respectivă să fie malignă⁽⁶⁾. În cazul în care nici unul dintre aceste criterii nu este prezent sau formațiunea tumorală prezintă simultan criterii maligne și benigne, diagnosticul este considerat dificil („non-instant”). În aceste cazuri se impune evaluarea suplimentară folosind regulile simple sau modelele de regresie logistică. Criteriile folosite pentru diagnosticul „instant” al formațiunilor tumorale prezintă o sensibilitate de 98% și o specificitate de 97%⁽⁷⁾.

Regulile simple

În cadrul studiului International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) au fost dezvoltate o serie de reguli simple pentru caracterizarea morfologică a tumorilor ovariene⁽⁸⁾. Criteriile folosite pentru descrierea unei tumori ovariene cu caracter malign sunt: tumoră neregulată solidă (M1), prezența ascitei (M2), minimum 4 structuri papilare (M3), tumoră multiloculară solidă, cu cel mai mare diametru de minimum 100 mm (M4) și prezența unui flux Doppler crescut (M5). Criteriile folosite pentru descrierea unei tumori ovariene cu caracter benign sunt: chist unilocular (B1), prezența unei componente solide cu diametrul maxim mai mic de 7 mm (B2), con de umbră posterior (B3), tumoră multiloculară cu contur regulat (B4), fără flux Doppler crescut (B5)⁽⁷⁾.

În cazul în care formațiunea tumorală prezintă una sau mai multe caracteristici morfologice maligne și nici o caracteristică benignă, această formațiune va fi încadrată drept o formațiune malignă (regula 1).

Tabelul 1 Criterii de diagnostic „instant” al formațiunilor tumorale anexiale⁽⁷⁾

Prognostic	Caracteristici	Histologie
BENIGN	Tumoră uniloculară cu ecogenitate neomogenă, cu aspect de „sticlă pisată” la pacientă în premenopauză	Endometriom
	Tumoră uniloculară cu ecogenitate mixtă și con de umbră posterior la pacientă în premenopauză	Teratom
	Tumoră uniloculară anecogenă, cu pereți reguțați și diametrul maxim al leziunii <10 cm	Chist simplu/ Chistadenom
	Tumoră uniloculară cu pereți reguțați	
MALIGN	Formațiune tumorală cu ascită și cel puțin flux Doppler moderat la pacientă în postmenopauză	
	Vârsta >50 ani și CA-125 >100 U/ml	



B1. Chist unilocular simplu



B2. Componentă solidă cu diametrul maxim mai mic de 7 mm



B3. Con de umbră posterior



B4. Chist multilocular



B5. Fără flux Doppler scăzut



M1. Tumoră neregulată solidă



M2. Prezența ascitei



M3. Minimum 4 structuri papilare



M4. Tumoră multiloculară solidă, cu diametrul mai mare de 100 mm



M5. Prezența fluxului Doppler crescut

Figura 1. Reguli simple dezvoltate în cadrul studiului IOTA

În cazul în care formațiunea tumorală prezintă una sau mai multe caracteristici morfologice benigne și nici o caracteristică malignă, această formațiune va fi încadrată drept o formațiune benignă (regula 2).

În cazul în care există simultan caracteristici maligne și benigne sau nici una dintre caracteristici nu este prezentă, regulile simple nu pot fi aplicate (regula 3). Aceste cazuri impun evaluarea de către un expert (medic ginecolog cu experiență clinică).

Indexul riscului de malignitate (IRM)

Riscul de malignitate este determinat folosind caracteristicile ultrasonografice (U), statusul de menopauză și nivelul seric de CA-125. Cinci caracteristici ultrasonografice (U) au fost incluse în scorul ecografic sugestiv pentru malignitate: tumoră multiloculară, componente solide, formațiuni tumorale prezente bilateral, ascită sau prezența metastazelor. Scorul ecografic (U) este 0 în cazul în care nici una dintre aceste caracteristici nu este prezentă. Scorul ecografic (U) este 1 în cazul în care una dintre aceste caracteristici este prezentă și 3 în cazul în care două sau mai multe caracteristici sunt prezente.

Scorul atribuit menopauzei (M) a fost împărțit după cum urmează: 1 în cazul în care pacienta se află în premenopauză și 3 în cazul în care pacienta se află în postmenopauză. Indexul riscului de malignitate (IRM) este definit ca $U \times M \times [\text{nivelul seric de CA-125 (U/ml)}]$. În cazul în care $IRM > 200$, riscul de cancer este crescut⁽⁹⁾. Indexul riscului de malignitate prezintă două dezavantaje principale.

Primul dezavantaj este faptul că valoarea sa este influențată în principal de valoarea CA-125.

Al doilea dezavantaj este reprezentat de folosirea unor criterii ultrasonografice specifice stadiilor avansate (chist multilocular, ascită, arii solide, leziuni bilaterale, metastaze).

Modele de regresie logistică LR1 și LR2

Modelele de regresie logistică LR1 și LR2 sunt algoritmi dezvoltați în cadrul studiului IOTA pentru a indica probabilitatea ca o formațiune tumorală ovariană să fie malignă. Riscul este calculat după o formulă matematică folosind un set de 12 criterii în cazul modelului LR1 și 6 criterii în cazul modelului LR2.

Tablul 2 | Modelele de regresie logistică LR1 și LR2

LR1 - 12 criterii	LR2 - 6 criterii
Vârstă	Vârstă
Ascită	Ascită
Evidențierea de flux sangvin în proiecțiile papilare	Evidențierea de flux sangvin în proiecțiile papilare
Diametrul maxim al componentei solide (mm, până la 50 mm)	Diametrul maxim al componentei solide
Perete chistic intern neregulat*	Perete chistic intern neregulat*
Con de umbră posterior	Con de umbră posterior
AHC de cancer ovarian**	
Tratament hormonal efectuat	
Diametrul maxim al leziunii (mm)	
Durere la examinare	
Tumoră solidă	
Scorul color Doppler***	

* în cazul tumorilor solide se evaluează neregularitatea peretelui extern al tumorii

** AHC - antecedente heredo-colaterale

*** Scorul Doppler color (absent, minim, moderat, crescut)⁽¹¹⁾

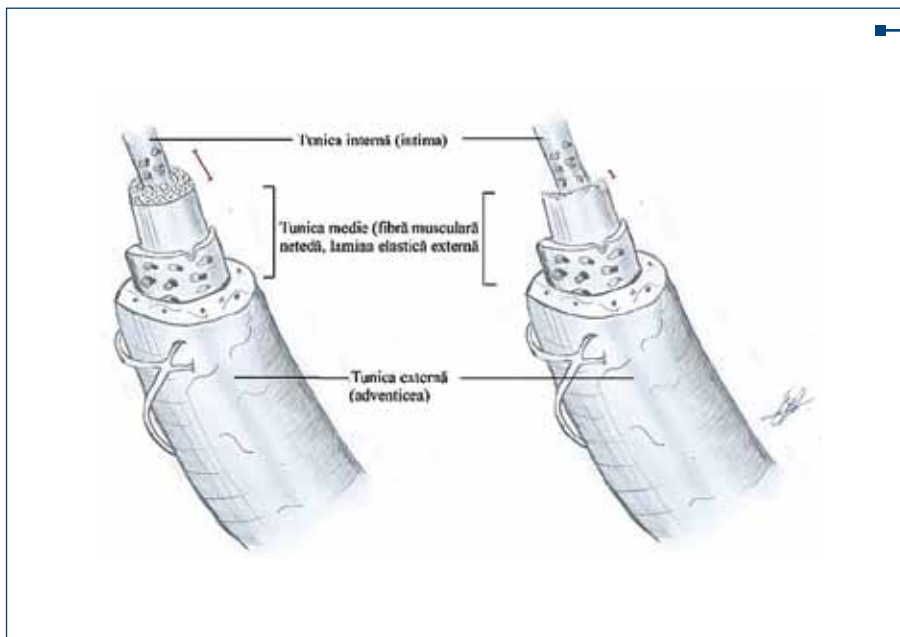


Figura 2. Strat muscular slab dezvoltat în cadrul procesului de neoangiogeneză (dreapta)

Modelul de regresie logistică LR1 prezintă o sensibilitate de 92% și o specificitate de 87%. Modelul de regresie logistică LR2 prezintă o sensibilitate de 92% și o specificitate de 86%⁽¹⁰⁾.

Examinarea Doppler

Examenul Doppler a fost studiat pentru a detecta structura fluxului vascular și pentru a caracteriza indicele de rezistență al fluxului sanguin în tumorile ovariene. Datele obținute în urma acestei examinări pot fi coroborate cu restul investigațiilor clinice și paraclinice pentru a determina caracterul benign sau malign. Examenul Doppler color reprezintă o modalitate indispensabilă de a caracteriza o formațiune tumorală ovariană după descrierea morfologică.

Tumorile ovariene maligne sunt caracterizate de neoangiogeneză și vase de sânge cu strat muscular slab dezvoltat. Din cauza stratului muscular slab reprezentat, în aceste vase se vor observa un flux diastolic

continuu și o diferență minimă între peak-ul sistolic și cel diastolic. Din acest motiv, fluxul de sânge în aceste vase este caracterizat printr-un indice de rezistență scăzut ($IR < 0,4$).

Tumorile ovariene benigne și fluxul de sânge la nivelul ovarului sunt caracterizate printr-un indice de rezistență crescut⁽¹²⁾. Neoangiogeneza este caracterizată prin lipsa tunicii media, arhitectură haotică, șunturi arterio-venoase și fluxuri cu rezistență scăzută.

Vascularizația unei formațiuni tumorale reflectă statutul biologic. Tumorile caracterizate prin neoangiogeneză semnificativă sunt mai agresive și au tendința de a metastaza în stadii incipiente. Din acest motiv, aceste formațiuni tumorale sunt întâlnite în stadiile avansate^(13,14,15,16). În momentul în care examinatorul evaluează „cantitatea” semnalului Doppler color/power Doppler putem întâlni următoarele situațiile ilustrate în tabelul 3.

Tabelul 3 Scor Doppler în raport cu criteriile de benignitate și malignitate

Scor Doppler	Semnal Doppler	Criterii
1	Fără semnal	Benign
2	Minim	SUBIECTIV
3	Moderat	SUBIECTIV
4	Crescut	Malign

Tabelul 4 Indice de pulsatilitate

Indice de pulsatilitate	Formațiune tumorală
>1,5	Chist adenom Chist hemoragic
1-1,5	Chist dermoid Endometriom
<1	Tumără malignă Masă inflamatorie Masă tumorală metabolic activă Corp galben

Principalul avantaj al examenului Doppler este că poate face diferența între papilele benigne sau maligne în momentul în care există dubii morfologice. Ajustarea corectă a parametrilor de achiziție în timpul examinării este importantă deoarece la o setare incorectă papila poate să lase impresia că nu are semnal Doppler. Incluziunea în scorul 1 sau 4 este clară. Incluziunea în scorul 2 sau 3 este subiectivă.

Caracterizarea morfologică a formațiunilor tumorale ovariene trebuie completată de un studiu Doppler pentru a obiectiva vascularizația. Setarea corectă în examinarea Doppler trebuie să țină cont de mai multe variabile.

Achiziția Doppler (Doppler gain) se scade până în momentul în care dispar artefactele intrachistice. În momentul în care achiziția Doppler este prea mică, informațiile pot fi pierdute și fluxul sanguin nu poate fi demonstrat. Achiziția Doppler prea mare reprezintă, de asemenea, un caz de rezultat fals-positiv. În acest caz vom observa vascularizație în zonele fără flux sau aleatorie. Din acest motiv, setările ecografului sunt deosebit de importante: PRF - 0,3. Velocity scale 3-6 cm/sec, filtru 50 Hz. Suspiciunea de malignitate trebuie ridicată în momentul în care observăm un număr mare de vase dezorganizate, cu diametre diferite și multiple anastomoze care intră în formațiunea tumorală (indiferent de indicele de rezistivitate).

Examenul Doppler trebuie folosit pentru a obiectiva fluxul sanguin la nivelul formațiunilor tumorale ovariene. Ecografia Doppler în mod pulsatil trebuie să pună în evidență indicele de rezistență și pulsatilitate la nivelul ramurii ovariene a arterei uterine, arterei ovariene și intratumoral. Pentru a evita rezultatele fals-pozitive, pacientele trebuie examinate în primele 10 zile ale ciclului menstrual (paciente cu ciclu menstrual regulat). Scopul este de a evita confuzia cu modificările fiziologice observate la ecografia Doppler în faza luteală a ciclului menstrual. În această fază, modificările circulatorii intraovariene de la nivelul corpului galben

vor determina un flux diastolic crescut și vom putea observa un indice de rezistență scăzut (vase tortuoase cu impedanță scăzută)⁽¹⁷⁾.

Proiecția papilară intrachistică este definită ca o formațiune care pornește de la nivelul peretelui chistic cu o înălțime de peste 3 mm. Vizualizarea fluxului Doppler la nivelul unei proiecții papilare reprezintă un semn sugestiv pentru malignitate. Examenul Doppler scoate în evidență vase cu impedanță scăzută, șunturi arterio-venoase și tendința de a se grupa^(18,19). În momentul de față există o dezbatere privind valoarea indicelui de rezistență pentru a face diferența între natura benignă sau malignă a formațiunilor tumorale ovariene. Valoarea cut-off pentru indicele de rezistență este IR >0,4. Valoarea cut-off pentru indicele de pulsatilitate (IP) este IP >1. Diagnosticul diferențial al acestor formațiuni tumorale este important deoarece flux Doppler anormal poate fi observat: în cadrul unui proces inflamator (din cauza vasodilatației locale), la nivelul unei formațiuni tumorale active metabolic (sarcină extrauterină) sau corp galben⁽⁷⁾. Shah et al. au observat că 87,5% din formațiunile tumorale ovariene maligne analizate au un indice de pulsatilitate IP <0,8 în comparație cu 4,54% din formațiunile tumorale ovariene benigne. Indicele de rezistență IR <0,6 a fost observat în 82,5% din formațiunile tumorale maligne în comparație cu formațiunile benigne (6,81%)⁽²⁰⁾. Examinarea Doppler color și pulsatil a înregistrat o sensibilitate de 97,5%, specificitate de 84,1%, valoare predictiv pozitivă de 84,78% și o valoare predictiv negativă de 97,4%.

CA-125 versus OVA-1

CA-125 este o proteină serică folosită ca biomarker pentru detectarea prezenței cancerului ovarian. Unul dintre dezavantajele utilizării acestui biomarker este reprezentat de faptul că valoarea serică poate fi crescută în anumite tipuri de cancer și scăzută în altele. CA-125 nu este exprimat pe epiteliul de suprafață al ovarelor normale. Nivelul seric al CA-125 este crescut în cazul

Tabelul 5

Comparație între CA-125 și OVA-1 - sensibilitate privind stadializarea, histologia și menopauza. Adaptat după Bristow⁽²²⁾

Sensibilitate	CA-125 [†]	OVA-1
Stadializare*	-	+
Stadiul I	-	+
Stadiul II	-	+
Stadiul III	+	+
Stadiul IV	+	+
Menopauză*	-	+
Premenopauză	-	+
Postmenopauză	+	+
Subtip histologic	-	+
Cancer ovarian epitelial	+	+
Cancer ovarian nonepitelial	-	+
Potențial malign scăzut	-	+
Metastaze	+	+

* Sensibilitate $\geq 80\%$ pentru cancer

[†] Valoare cut-off: premenopauză CA-125 >200 U/ml; postmenopauză CA-125 >35 U/ml.

pacientelor cu cancer ovarian epitelial metastazant. Utilizarea pe scară largă a acestui biomarker a fost adoptată pentru a evalua potențialul malign al unei formațiuni tumorale pelvine.

Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictiv pozitivă a CA-125 în evaluarea potențialului malign al unei formațiuni tumorale rămân scăzute. Sensibilitatea CA-125 pentru pacientele cu cancer ovarian epitelial în stadiul I este cuprinsă între 23% și 50%. În plus, există mai multe patologii care vor conduce la un nivel crescut de CA-125: endometrioză, adenomioză, boală inflamatorie pelviană sau ciroză⁽²¹⁾.

OVA-1 reprezintă un test cu variabile multiple în care sunt incluse: transtiretina (prealbumina), apolipoproteina A-1, 2-microglobulina, transferina și CA-125. OVA-1 oferă o probabilitate ca formațiunea tumorală ovariană investigată să fie malignă. În cazul pacientelor aflate în premenopauză (OVA-1 >5) și postmenopauză (OVA-1 >4,4) indică o suspiciune ridicată de malignitate⁽²³⁾. Longoria et al. au observat în cazul pacientelor cu formațiuni tumorale ovariene maligne o sensibilitate de 92,2% pentru OVA-1. În momentul în care OVA-1 a fost folosit împreună cu evaluarea clinică, sensibilitatea a fost de 95,3%. Sensibilitatea CA-125 observată în acest studiu a fost de 70,6%⁽²⁴⁾.

Discuții

Examinarea ecografică de către un expert a formațiunilor tumorale ovariene reprezintă metoda de elecție utilizată pentru determinarea caracterelor morfologice de benignitate sau malignitate⁽²⁵⁾.

Examinatorii cu experiență medie au tendința de a încadra formațiunile tumorale ovariene, după caracterele morfologice, în formațiuni simple sau complexe, fără a ține cont de vascularizația formațiunii și de caracteristicile structurilor intrachistice.

Fără a stabili corect etiologia formațiunii tumorale, este posibil ca sancțiunea chirurgicală să nu aducă beneficiile scontate în cazul în care aceasta nu este efectuată într-un centru calificat (examen extemporeu, biopsii peritoneale, citologie, stadializare sau intervenție radicală).

Diagnosticul „instant” al formațiunilor tumorale ovariene este posibil în aproximativ 50% din cazuri⁽⁷⁾. Acest procent este observat și în cazul examinerilor cu experiență medie. În cazul în care nu există criterii de diagnostic „instant” sau formațiunea tumorală prezintă simultan criterii maligne și benigne, se impune aplicarea regulilor simple.

În cadrul studiului IOTA observăm că utilizarea regulilor simple (caracteristicile morfologice și Doppler) de către un examiner cu experiență medie obține rezultate similare cu cele raportate de către un expert. În acest mod există un număr redus de paciente care trebuie îndrumate pentru evaluare la un expert⁽⁸⁾. Un alt beneficiu este reprezentat de planificarea tratamentului chirurgical într-un centru specializat pentru formațiunile tumorale cu potențial malign crescut.

Cancerul ovarian epitelial este împărțit în două tipuri: tipul I și tipul II^(26,27,28). Tipul I are ca punct de plecare formațiunile tumorale borderline seroase sau endometrioza și include: carcinomul seros de grad scăzut, endometrioid și cu celule clare. Aceste formațiuni tumorale sunt frecvent surprinse într-un stadiu incipient, cu grad scăzut de malignitate, și sunt caracterizate printr-o evoluție lentă.

Tipul II de cancer ovarian este mai frecvent întâlnit, fiind caracterizat de un grading tumoral crescut. Formațiunile tumorale din tipul II prezintă origine seroasă și au ca punct de plecare epiteliumul fimbrial în 60% din cazuri⁽²⁹⁾. Din acest motiv, formațiunile tumorale de tip II sunt mai frecvent întâlnite în stadiul III sau IV. Această afirmație este în concordanță cu ipoteza conform căreia diseminarea peritoneală se produce prin intermediul celulelor maligne de la nivelul fimbriilor tubare.

În momentul de față există mai multe date care susțin existența leziunilor precursorare intraepiteliale la nivelul fimbriilor. La nivelul acestor leziuni precursorare tubare au fost observate mutația genei p53 și un indice de proliferare crescut (MIB-1), în comparație cu restul epiteliumului^(30,31).

Coexistența leziunilor precursorare intraepiteliale tubare a fost demonstrată în 33-59% din cazurile cu cancer ovarian seros. Mutațiile observate la nivelul

p53 și alterarea ADN-ului la nivelul celulelor secretoare tubare sunt considerate etape incipiente ale carcinogenezei⁽³²⁾. Pierderea funcției normale a genei p53 (genă supresoare tumorală de pe cromozomul 17p) este asociată cu dereglarea creșterii și diviziunii celulare. Mutația genei (supraexprimarea sau deleția) este asociată cu inhibarea activității ei și cu o activitate proliferativă anormală. Kristjansdottir et al. au evaluat performanța diagnostică a HE4 (human epididymis protein 4) și CA-125 la pacientele cu formațiuni tumorale ovariene cu suspiciune ridicată de malignitate în urma examenului clinic și ecografic⁽³³⁾.

Autorii au observat că HE4 și CA-125 sunt fezabile pentru detectarea formațiunilor tumorale de tip II (sensibilitate 94,4% și specificitate 75%). În cazul formațiunilor tumorale de tip I, sensibilitatea (61,9%) și specificitatea (75%) nu sunt acceptabile. Istoria naturală a formațiunilor tumorale de tip II prezintă o perioadă preclinică detectabilă mai mică în comparație cu cele de tip I. Trebuie menționat că în momentul de față nu se cunoaște intervalul de timp în care carcinomul seros metastatizează la nivel peritoneal.

În momentul de față, metodele de screening testate pentru cancerul ovarian au prezentat rate inacceptabile de sensibilitate și specificitate. Absența unei scăderi semnificative a mortalității cancerului ovarian a condus la imposibilitatea implementării unei metode de screening pentru cancer ovarian⁽³⁴⁾. Screeningul efectuat pentru cancerul de sân, colon sau cervical este asociat cu un impact semnificativ asupra mortalității⁽³⁵⁾.

Cheia succesului într-un program eficient de screening este reprezentată de înțelegerea fiziopatologiei, a evoluției naturale și de identificarea unor leziuni precursorare. În cadrul unui program de screening pentru cancer ovarian (examen ecografic și dozare serică CA-125) în care au fost incluse 30.630 de paciente nu au fost observate diferențe semnificative statistic asupra mortalității (118 în grupul de screening în comparație cu 100 în lotul de control). Sensibilitatea testării pentru cancer ovarian a fost de 69,5%. În plus, numai 28% din formațiunile tumorale ovariene au fost descoperite în stadiul I/II^(36,37).

Criteriile folosite pentru screening în cadrul acestui studiu au fost ecografia transvaginală și markerul CA-125 (valoare cut-off 35 U/ml). Van Naggel et al. au efectuat, în cadrul Kentucky Screening Study, evaluarea ecografică în scop de screening a unui lot de 25.327 de paciente⁽³⁸⁾. În cadrul acestui program de screening, supraviețuirea la 5 ani a fost semnificativ mai mare în grupul-țintă (74,8%), în comparație cu pacientele tratate în același centru (53,7%).

Dezavantajul acestui studiu este reprezentat de faptul că nu a fost un studiu randomizat. Deși nu a fost un studiu randomizat, a demonstrat posibilitatea de diagnosticare în stadii precoce a cancerului de ovar prin monitorizarea ecografică a pacientelor. Deși ecografia transvaginală nu poate fi considerată o metodă de screening pentru cancerul de ovar, reprezintă un mijloc de investigație neinvaziv, ce permite unui examiner

cu instruire medie diagnosticarea unei formațiuni tumorale ovariene cu caractere de malignitate. Având în vedere natura eterogenă a cancerului de ovar, pentru a putea fi implementat un program de screening, se impune folosirea unui panel de markeri tumorali asociați cu investigația imagistică.

Concluzii

Ecografia este considerată metoda de elecție pentru evaluarea formațiunilor tumorale ovariene deoarece poate oferi o caracterizare morfologică adecvată în mâinile unui clinician cu experiență medie.

Diferențierea între tumorile benigne și maligne reprezintă cheia pentru planificarea tratamentului într-un centru specializat.

Se observă un impact terapeutic maxim, însoțit de o morbiditate minimă pentru pacientă.

Regulile simple pot fi folosite pentru a caracteriza 75% din formațiunile tumorale (benigne sau maligne). Evaluarea formațiunilor tumorale ovariene de către un expert se impune în momentul în care formațiunea tumorală nu poate fi clasificată folosind regulile simple. Regulile simple și LR2 pot să fie folosite pentru a caracteriza tumorile ovariene la pacientele aflate în premenopauză.

Examenul Doppler este folosit pentru a obiectiva circulația la nivelul tumorilor. Ecografia Doppler în mod pulsatil trebuie să pună în evidență indicele de rezistență și pulsilitate la nivelul circulației peritumorale și al formațiunilor intrachistice. Examenul Doppler nu aduce date diagnostice semnificative în ceea ce privește diferențierea benign/malign, dar îmbunătățește rata de încredere a examinatorului în ceea ce privește caracterizarea tumorilor. ■

Bibliografie

- Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374: 1371-1382.
- Moore RG, Bast RC. How do you distinguish a malignant pelvic mass from a benign pelvic mass? Imaging, biomarkers, or none of the above. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4159-4161.
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verreist H, Sjoëvall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-182.
- Hartge P, Hayes R, Reding D, Sherman ME, Prorok P, Schiffman M, Buys S. Complex ovarian cysts in postmenopausal women are not associated with ovarian cancer risk factors: preliminary data from the prostate, lung, colon, and ovarian cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1232-1237.
- Valentin L, Akrawi D. The natural history of adnexal cysts incidentally detected at transvaginal ultrasound examination in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 174-180.
- Timmerman D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 91-104.
- Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Savelli L, Veldman J, Testa AC, Amant F, Van Huffel S, Bourne T. Clinically oriented three-step strategy to the assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 582-591.
- Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Fruscio R, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T, Valentin L. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating Ca-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:922-929.
- Timmerman D, Van Calster B, Valentin L. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:226-234.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, Van Calster B, Collins WP, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L; International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794-8801.
- Kurjack A, Fleischer AC. Doppler Ultrasound in Gynecology. Parthenon Publishing Group, 1998, New York.
- Alcazar JL, Castillo G, Jurado M, Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow in cervical cancer as assessed by transvaginal color Doppler ultrasonography: Correlation with tumor characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 510-514.
- Cheng WF, Wei LH, Su YN, Cheng SP, Chu JS, Lee CN. The possible use of colour flow Doppler in planning treatment in early invasive carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1137-1142.
- Testa AC, Ferrandina G, Distefano M, Fruscella E, Mansueto D, Basso D, Salutari V, Scambia G. Color Doppler velocimetry and three-dimensional color power angiography of cervical carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 445-452.
- Testa AC, Ciampelli M, Mastromarino C, Lopez R, Zannoni G, Ferrandina G, Scambia G. Intratumoral color Doppler analysis in endometrial carcinoma: is it clinically useful? *Gynecol Oncol* 2003; 88: 298-303.
- Joshi M, Ganesan K, Munshi H, Ganesan S, and Lawande A. (2008). Ultrasound of Adnexal Masses. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 29(2), pp.72-97.
- Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, et al: Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 168:909-913, 1993.
- Bhatt S, Dogra V: Doppler imaging of the uterus and adnexae. *Ultrasound Clin* 1:201-221, 2006.
- Shah D, Shah S, Parikh J, Bhatt C, Vaishnav K, and Bala D. (2012). Doppler Ultrasound: A Good and Reliable Predictor of Ovarian Malignancy. *J Obstet Gynecol India*, 63(3), pp.186-189.
- Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000;75:264-5.
- Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Chan DW, Crutcher G, Fung ET, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128: 252-259.
- Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(6):1289-1297.
- Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:78.e1-9.
- Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Elk-Nes S. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 357-365.
- Karst AM, Levanon K, Drapkin R. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:7547-52.
- Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 10):x16-21.
- Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM, Guo SW. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:623-8.
- Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34:1407-16.
- Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:3-9.
- Crum CP, McKeon FD, Xian W. The oviduct and ovarian cancer: causality, clinical implications, and "targeted prevention". *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:24-35.
- Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-9.
- Kristjansdottir B, Levanon K, Parthenon K, and Sundfeldt K. (2013). Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 131(1), pp.52-58.
- Moyer VAUS Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157: 900-4.
- Castle PE. Gynecological cancer: more evidence supporting human papillomavirus testing. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:131-2.
- Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1630-9.
- Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:2295-303.
- van Nagell Jr JR, DePriest PD, Ueland FR, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 2007;109:1887-96.