

Análisis de la vascularización intratumoral en cáncer de endometrio con Power Doppler tridimensional

R. Galván, J.L. Alcázar

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Juan Luis Alcázar

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Universitaria

Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona

(jalcazar@unav.es)

Resumen

Objetivo: Analizar la vascularización intratumoral en cáncer de endometrio mediante Power Doppler tridimensional y correlacionar los hallazgos con diversas características histo-pronósticas.

Métodos: 40 pacientes (edad media: 59 años, rango: 29 a 84 años) con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de endometrio fueron evaluadas prospectivamente mediante Power Doppler tridimensional previamente a cirugía de estadificación. Se calcularon mediante sistema VOCAL® los índices de vascularización (VI), de flujo (FI) y vascularización-flujo (VFI). Los datos obtenidos se correlacionaron con el tipo histológico, el grado de diferenciación, la invasión miometrial y el estadio tumoral.

Resultados: Flujo intratumoral se identificó en todos los casos. Los índices vasculares (VI, FI y VFI) fueron significativamente mayores en los tumores pobremente diferenciados, con estadio tumoral $\geq$ Ic y en tumores con infiltración miometrial $\geq$ 50%.

Conclusión: El power Doppler 3D es útil para analizar la vascularización intratumoral en cáncer de endometrio y se correlaciona con características histo-pronósticas del tumor.

Palabras clave: Cáncer de endometrio. Angiogénesis. Power Doppler 3D.

Summary

Objective: To assess intratumoral vascularization in endometrial carcinoma by transvaginal 3D Power-Doppler sonography.

Patients and Methods: Forty women (mean age: 59 years, range: 29 to 84 years) with histologic diagnosis of endometrial carcinoma were prospectively evaluated by transvaginal 3D Power-Doppler sonography prior to treatment. Endometrial volume, vascularity index (VI), flow index (FI) and vascularity-flow index (VFI) were calculated using the VOCAL method (Voluson 730, GE Systems, USA). All patients with endometrial cancer underwent surgical staging. Vascular data were correlated with histological type, tumoral grade, myometrial infiltration and tumoral stage.

Results: Intratumoral flow was identified in all cases. Median VI, FI and VFI values were significantly higher in poorly-differentiated (G3), $>$ 50% myometrial invasion and stage Ic or higher tumors.

Conclusion: Transvaginal 3D Power-Doppler is a feasible method to assess intratumoral vascularity in endometrial pathology. A progressive increased vascularity is observed from benign endometrial hyperplasia to G3, deeply invasive and advanced stage cancers.

Key words: Endometrial cancer. Power-Doppler. Angiogenesis.

Introducción

La angiogénesis tiene un papel importante en la patogénesis del cáncer¹. En el cáncer de endometrio se ha demostrado que existe un incremento gradual de la angiogénesis desde la hiperplasia simple al cáncer invasor².

La ecografía con Doppler color transvaginal (ETDC) permite el estudio in vivo de la vascularización de los tumores³. Se ha introducido, recientemente, una variante del Doppler color convencional (DC), denominada Power Doppler, Color Angio o Doppler Color Energía (PD), que está basada en la amplitud de la señal Doppler y no en el cambio de frecuencia, que presenta una serie de ventajas frente al DC como son una mayor sensibilidad al flujo y una mejor definición de la arquitectura vascular⁴. También de modo reciente se ha introducido la ecografía tridimensional, con lo que el PD está disponible en visión tridimensional (PD3D)⁵.

En la literatura se ha evaluado el papel de la ETCD en el análisis de la vascularización intratumoral en el cáncer de endometrio con resultados dispares⁶⁻¹⁰. Sin embargo, no se ha publicado ningún trabajo que analice el papel del PD3D en el diagnóstico tumoral.

El objetivo de este trabajo es correlacionar parámetros de vascularización intratumoral estudiados con PD3D en pacientes con cáncer de endometrio con una serie de características histológicas de los tumores y su estadio.

Población y metodología

Se trata de un estudio prospectivo realizado entre enero de 2003 y diciembre de 2004, estudiando 40 pacientes (edad media: 59 años, SD: 13, rango: 29 a 84 años, 71% menopáusicas) con diagnóstico histológico de cáncer de endometrio

mediante ecografía transvaginal tridimensional con Power Doppler (Voluson 730-Pro, General Electric, Milwaukee, Estado Unidos) equipado con una sonda mecánica endovaginal multifrecuencia (5-9 MHz) con Power Doppler que permite la realización de ecografía tridimensional.

Todas las exploraciones ecográficas fueron realizadas por uno de los autores (JLA). Tras introducir la sonda en la vagina se examinaron meticulosamente el útero y las zonas anexas. El espesor endometrial se midió en un plano sagital uterino en su máximo espesor e incluyendo ambas capas endometriales. Posteriormente se activó la ventana Power Doppler. Los parámetros de Power Doppler se ajustaron para conseguir la máxima sensibilidad posible sin "ruido" de fondo (sensibilidad: alta, ganancia: 3, filtro: 50 Hz, PRF: 0.6KHz, calidad: alta, potencia: 11). De este modo se analizaba el mapa color bidimensional de modo similar a lo descrito en un estudio previo¹¹ (Figura 1).

Figura 1. Ecografía transvaginal mostrando mapa color con power Doppler 2D en un adenocarcinoma de endometrio

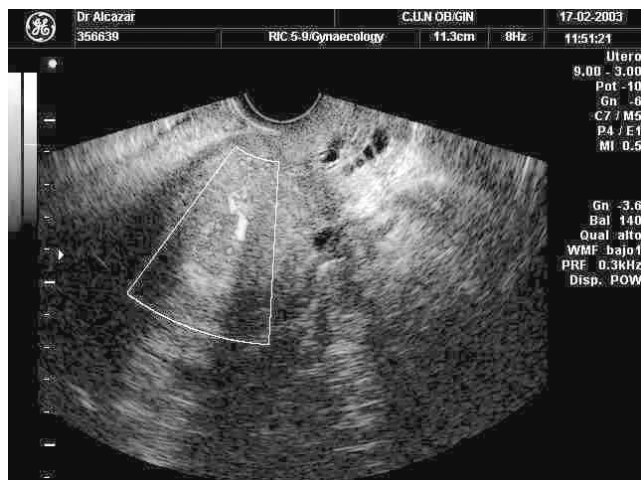


Figura 2. Ecografía transvaginal mostrando cómo se ajusta el volumen de muestra para el barrido 3D



Después se activó el volumen de muestra tridimensional. El tamaño de dicho volumen así como el ángulo de barrido se ajustaron a las dimensiones del cuerpo uterino (Figura 2). Seguidamente se procedió al barrido tridimensional, entre 2 y 5 segundos dependiendo del tamaño del volumen de muestra y del ángulo de barrido. El volumen tridimensional resultante fue guardado (SonoView®, Kretztechnik, Zipf, Austria) para ser revisado a continuación.

Usando el sistema VOCAL® (Virtual Organ Computer-Aided Analysis) se calculó el volumen endometrial de modo manual y empleando rotaciones de 15° (Figura 3) y con la función "histograma" se calcularon los índices de vascularización (VI) flujo (FI) y vascularización-flujo (VFI) (Figura 4).

Figura 3. Resultados de la estimación del volumen endometrial mediante el uso del sistema VOCAL. Se pueden apreciar un corte del útero en los tres planos y el cálculo del volumen, con la representación tridimensional de la cavidad uterina, correspondiente al endometrio

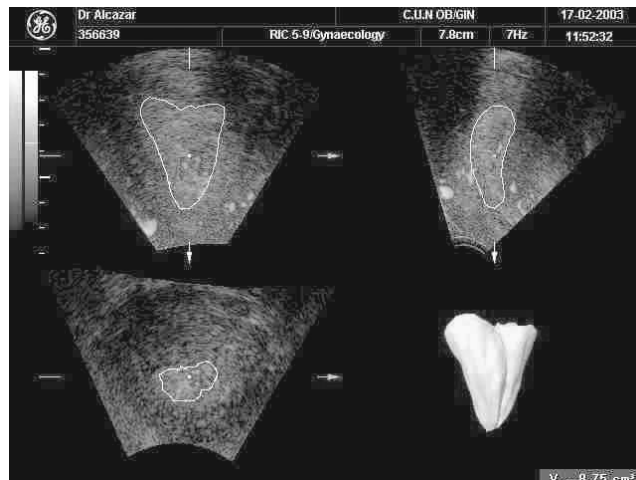
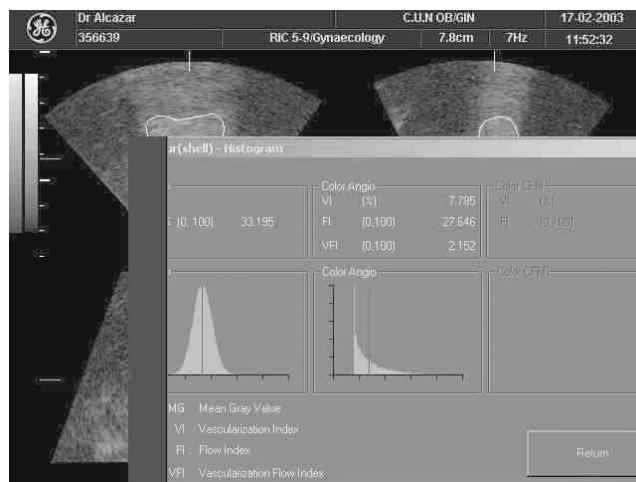


Figura 4. Resultados de la estimación de los índices de vascularización y flujo mediante el uso del sistema VOCAL con la función "histograma"



La variabilidad intraobservador se estimó calculando el coeficiente de correlación intraclase (ICC) de dos mediciones separadas por 24 horas y realizadas por el mismo examinador en las primeras 10 pacientes.

Desde el punto de vista histológico y pronóstico se estudió el tipo histológico del tumor, el grado de diferenciación (G1: < 5% componente sólido, G2: 5-50% componente sólido, G3: > 50% componente sólido), la invasión miometrial (< 50%, ≥ 50%) y el estadio tumoral (FIGO).

Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables cuantitativas se ajustaban o no a una distribución normal. Las variables cuantitativas se compararon aplicando el test de ANOVA de una vía. Una $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa. Todos los tests estadísticos se realizaron con el programa SPSS 11.0 (SPSS Inc. Chicago, Estados Unidos).

Resultados

Entre los 40 carcinomas de endometrio, 36 (90%) eran endometrioides y 4 (10%) adenoescamosos. Diecisiete tumores (42,5%) eran G1, 13 (32,5%) G2 y otros 10 (25%) eran G3.

En 8 casos no había invasión miometrial, en 22 casos la invasión miometrial era < 50% y en 10 ≥ 50%.

La distribución por estadios era la siguiente: Ia: 8 (20%), Ib: 18 (45%), Ic: 4 (10%), IIa: 1 (2,5%), IIb: 2 (5%), IIIa: 2 (5%), IIIc: 4 (10%) y IV: 1 (2,5%).

El espesor endometrial promedio fue de 13,4 mm (SD: 7, rango: 3 a 35 mm). El volumen endometrial promedio fue de 5,9 cm³ (SD: 3,1, rango: 1,8 a 9,8 cm³).

Se identificó flujo intratumoral en el 100% de los casos.

Los coeficientes de correlación intraclase para VI, FI y VFI demostraron una variabilidad intraobservador muy baja (ICC > 0.97).

Al comparar el VI, el FI y el VFI según tipo histológico, grado de diferenciación, invasión miometrial y estadio tumoral encontramos que tanto el VI, el FI como el VFI fueron significativamente mayores en los tumores G3, con invasión miometrial > 50% y con estadio tumoral ≥ Ic (Tablas 1 a 3). No vimos diferencias en cuanto al tipo histológico.

Discusión

El pronóstico del cáncer de endometrio depende de diversos factores como son el tamaño tumoral, el tipo histológico, el grado de diferenciación, la invasión miometrial, la afectación del espacio linfo-vascular, la afectación ganglionar y el estadio tumoral¹². Algunos de estos factores están correlacionados con la angiogénesis tumoral¹³. Más aún, la angiogénesis se ha señalado como un factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio¹⁴.

El uso de la ecografía Doppler permite el estudio in vivo de la angiogénesis tumoral³ y se ha demostrado que la angiogénesis estimada por Doppler color o Power Doppler se correlaciona con la observada en la pieza histológica mediante procedimientos de inmunohistoquímica^{8,15}.

Por lo tanto, se podría asumir que el estudio de la vascularización con Doppler color o Power Doppler podría correlacionarse

con algunas características histológicas y pronósticas del tumor.

Varios trabajos de la literatura han tratado de correlacionar la vascularización intratumoral analizada con Doppler color convencional y características tumorales⁷⁻¹⁰. Los resultados han sido discutidos. Cheng *et al.*⁷ encontraron que el índice de resistencia intratumoral era significativamente más bajo en pacientes con alto grado histológico, invasión miometrial profunda y estadio avanzado. Hallazgos similares han sido publicados por Lee *et al.*⁸ y nuestro propio grupo¹⁰. Sin embargo, otros autores no han encontrado dicha correlación^{6,9}.

Estos resultados controvertidos se pueden explicar por los diferentes criterios de selección de pacientes en los distintos estudios y por la variabilidad interobservador inherente a la técnica con Doppler pulsado y color convencional.

Por otro lado, aunque en nuestro estudio se encontraron diferencias significativas entre el índice de resistencia y la velocidad pico sistólica de los vasos intratumorales según el grado de diferenciación, invasión miometrial, estadio tumoral y riesgo de recurrencia, también observamos que el grado de solapamiento que existía en ambos índices era importante como para limitar de modo significativo su aplicación clínica¹⁰.

Los resultados del presente estudio, aunque preliminares, indican que existe una correlación entre parámetros de vascularización y flujo determinados mediante Power Doppler

Tabla 1. Índices de vascularización según grado histológico

	VI*		FI**		VFI***	
	X	SD	X	SD	X	SD
G1-G2	9,2	13,2	21,3	5,9	0,25	0,9
G3	28,4	28,9	30,6	7,9	5,3	7,8

*p = 0,002; **p = 0,016; ***p = 0,003

Tabla 2. Índices de vascularización según invasión miometrial

	VI*		FI**		VFI***	
	X	SD	X	SD	X	SD
< 50%	12,0	14,5	22,0	4,2	2,3	3,4
> 50%	34,8	27,4	31,3	4,7	5,3	8,2

p = 0,005; **p = 0,05; ***p = 0,009

Tabla 3. Índices de vascularización según estadio tumoral

	VI*		FI**		VFI***	
	X	SD	X	SD	X	SD
Ia-Ib	10,0	14,8	19,2	4,2	1,3	2,9
> Ic	22,0	28,9	32,8	6,0	5,3	7,1

*p = 0,019, **p = 0,001, ***p = 0,002

3D y parámetros histológicos y pronósticos tumorales. De tal modo que a mayor vascularización y flujo, hay peor grado de diferenciación, mayor invasión miometrial y mayor estadio tumoral. Estos resultados apoyan algunos estudios previos usando Doppler color convencional^{7,8,10}. La aportación del Power Doppler tridimensional se basa en la superior reproducibilidad de la técnica^{16,17}. De hecho, en nuestro estudio se observa una altísima reproducibilidad intraobservador, aunque, nuestra serie es pequeña y los resultados aportados son preliminares por lo que necesitan ser confirmados en series mayores.

Bibliografía

1. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nature Med* 1995;1:27-31.
2. Abulafia O, Triest WE, Sherer DM, Hansen CC, Ghezzi F. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;86:479-85.
3. Dock W, Grabenwoger F, Metz V, Eibenberger K, Farres MT. Tumor vascularization: assessment with duplex sonography. *Radiology* 1991;181:241-4.
4. Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, Risalvatto A, Paoletti AM, Melis GB. Clinical applications of colour Doppler energy imaging in the female reproductive tract and pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:515-29.
5. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Kosuta D. Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler characterisation of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:365-71.
6. Hata K, Hata T, Kitao M. Intratumoral blood flow analysis in endometrial cancer: does it differ among individual tumor characteristics? *Gynecol Oncol* 1996;61:341-4.
7. Cheng WF, Chen TM, Chen CA, Wu CC, Huang KT, Hsieh CY *et al*. Clinical application of intratumoral blood flow study in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 1998;82:1881-6.
8. Lee CN, Cheng WF, Chen CA, Chu JS, Hsieh CY, Hsieh FJ. Angiogenesis of endometrial carcinomas assessed by measurement of intratumoral blood flow, microvessel density, and vascular endothelial growth factor levels. *Obstet Gynecol* 2000;96:615-21.
9. Testa AC, Scambia G, Caruso A. The clinical usefulness of preoperative intratumoral Doppler analysis in predicting lymph node metastasis in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;79:522-3.
10. Alcázar JL, Galán MJ, Jurado M, López-García G. Intratumoral Blood Flow Analysis in Endometrial Carcinoma: Correlation with tumor characteristics and risk for recurrence. *Gynecol Oncol* 2002;84:258-62.
11. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JA, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:583-8.
12. Morrow CP. Tumors of the endometrium. En: Morrow CP, Curtin JP, editors. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 1998;151-85.
13. Kaku T, Hirakawa T, Kamura T, Amada S, Kinukawa N, Kobayashi H *et al*. Angiogenesis in endometrial cancer. *Cancer* 1997;80:741-7.
14. Obermair A, Tempfer C, Wasicky R, Kaider A, Heflar L, Kainz C. Prognostic significance of tumor angiogenesis in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1999;93:367-71.
15. Donnelly EF, Geng L, Wojcicki, Fleischer AC, Hallahan DE. Quantified power Doppler US of tumor blood flow correlates with microscopic quantification of tumor blood vessels. *Radiology* 2001;219:166-70.
16. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but depends on technique. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1685-90.
17. Alcázar JL, Mercé L, García-Manero M, Bau S, López-García G. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: an inter-observer reproducibility study. *J Ultrasound Med* 2005;24:1091-8.