

## INTRODUZIONE

Prima dell' introduzione degli ultrasuoni solo la TAC poteva rappresentare la tecnica diagnostica strumentale alternativa all'esplorazione bimanuale per studiare la presenza di tumefazioni annessiali. A metà degli anni '80 si introdusse nella diagnostica ecografica ginecologica l'uso della sonda vaginale che permise di amplificare le potenzialità diagnostiche esplorando così gli organi da vicino utilizzando sonde ad alta frequenza- risoluzione.

Se fino a 10 anni fa il ruolo dell' ecografia era quello di diagnosticare la presenza di tumefazioni annessiali, attualmente ciò che più viene richiesto all' ecografista è di distinguere masse annessiali di tipo benigno da quelle di tipo maligno.

Questa richiesta nasce dall'esigenza di scegliere il management ottimale per la paziente sia esso di tipo conservativo- d'osservazione sia esso di tipo chirurgico.

Fino a pochi anni fa le masse ovariche venivano comunemente asportate per via laparotomica, intervento che in caso di patologia maligna poteva diventare intervento di staging oncologico. Con l'avvento della chirurgia endoscopica ed i suoi enormi vantaggi rispetto alla chirurgia laparotomica si impone una scelta di trattamento diverso delle tumefazioni annessiali, in particolare per le forme di tipo benigno e borderline.

L'ecografia deve perciò riuscire il più possibile a discriminare la natura delle tumefazioni annessiali al fine di sottoporre le pazienti al trattamento più adeguato.

Sono stati condotti numerosi studi per determinare criteri e caratteristiche sonografiche e color Doppler flussimetriche in grado di differenziare masse annessiali benigne e maligne, tuttavia tale traguardo non è stato ancora raggiunto completamente e a tutt'oggi la rappresentazione del segnale in 3D e l'analisi del color Doppler costituiscono la massima rappresentazione tecnologica ottenibile di una massa pelvica; se a tali mezzi si aggiunge l' esperienza dell' operatore si otterrà il massimo potere diagnostico.

Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti vari scoring system (sistemi a punteggio) nell'ottica di fornire criteri ultrasonografici più obiettivi nella discriminazione tra benignità e malignità. Nel 1989 Granberg e collaboratori valutarono l' aspetto ecografico di masse ovariche per predire il rischio di malignità<sup>(1)</sup>. Successivamente Sassone e collaboratori, considerando variabili morfologiche delle cisti comprendenti la struttura interna delle pareti ed il loro spessore, l'estensione dei setti e l'ecogenicità del contenuto, ottennero una sensibilità del 100%, una specificità del 83%, ma un valore predittivo positivo del 37%<sup>(2)</sup>. Kurjak e Predanic usando un sistema simile ottennero una sensibilità leggermente inferiore ( 92%), ma una specificità più elevata (94,8%)<sup>(3)</sup>. Più recentemente sono stati

proposti modelli di regressione logistica che raggiungono una sensibilità del 96% nel distinguere formazioni annessiali benigne da quelle maligne<sup>(4,5,6)</sup>. Tuttavia sembra che la capacità individuale dell'operatore basata sull'esperienza riesca a produrre sensibilità (96%) e specificità (90%) elevate nella diagnosi differenziale delle masse ovariche<sup>(7,8)</sup>. L'operatore esperto infatti è in grado di distinguere il tipo di formazione cistica sulla base di un'analisi puramente soggettiva; tale giudizio si basa su degli aspetti tipici di alcune formazioni in particolare per quelle di tipo benigno<sup>(9)</sup>.

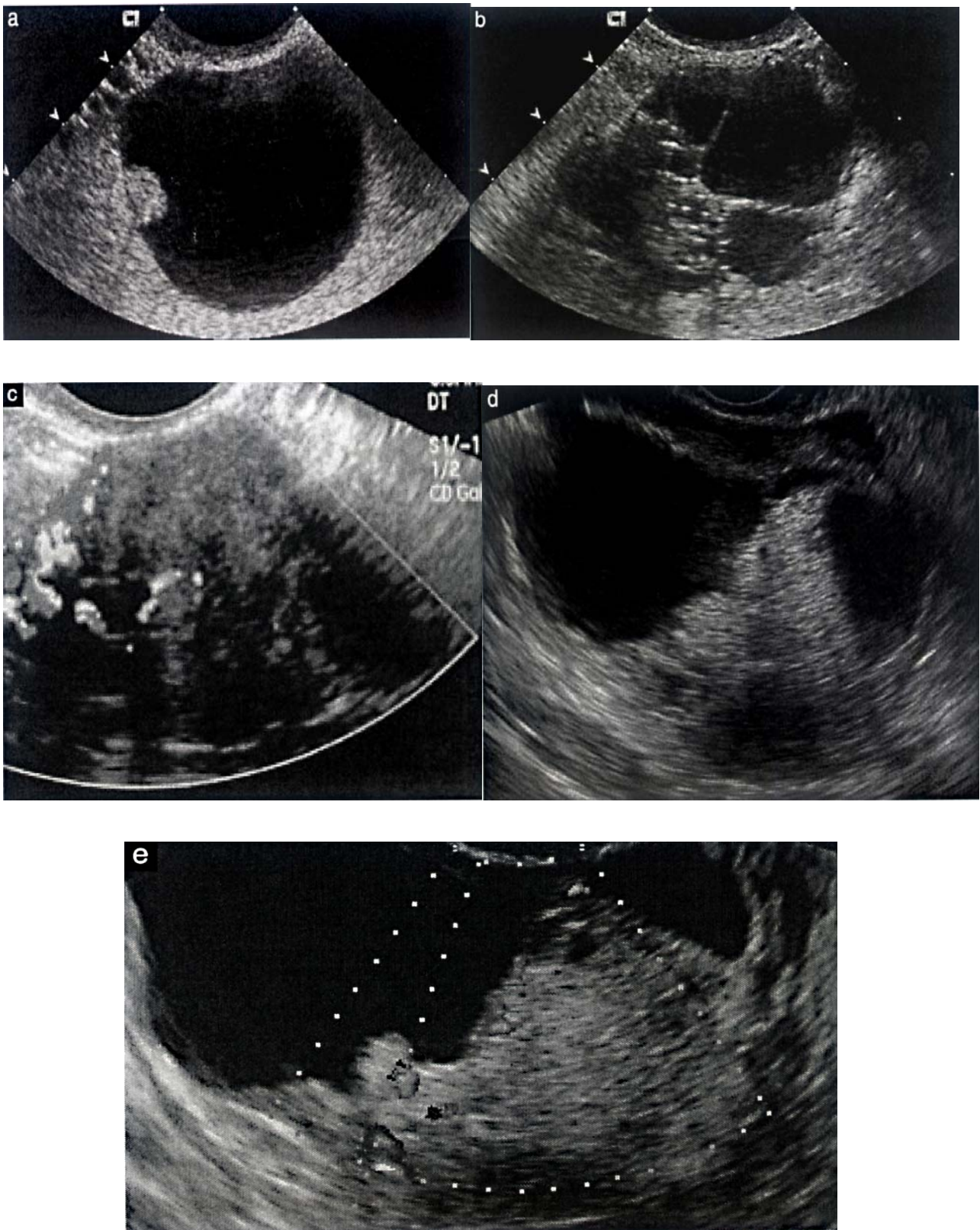
Al fine di utilizzare un linguaggio ecografico comune per tutti gli operatori e confrontare meglio i dati nel 2000 lo studio IOTA (International ovarian tumor analysis), tutt'ora in corso, ha stilato un'accurata classificazione delle masse ovariche in base al contenuto della massa, la superficie, le pareti, i setti, le papille e la vascolarizzazione. Tale classificazione distingue diversi tipi di tumefazioni annessiali: uniloculari, uniloculari solide, multiloculari, multiloculari solide, solide e tumefazioni non classificabili per la scarsa visualizzazione (importante cono d'ombra posteriore a causa di calcificazioni come in alcune cisti dermoidi).

In particolare da questo studio è emerso che la presenza di tessuto solido endocistico aumenta il rischio di malignità, infatti formazioni uniloculari solide e multiloculari solide sono caratterizzate da una prevalenza di malignità rispettivamente del 17% e 44%, mentre cisti uniloculari e multiloculari senza componente solida mostrano una prevalenza nettamente inferiore (1% e 8% rispettivamente)<sup>(10)</sup>.

I primi risultati di questo studio multicentrico mostrano come sistemi a punteggio e modelli di regressione logistica possono raggiungere un'elevata accuratezza diagnostica anche per operatori meno esperti simile a quella di operatori esperti<sup>(11)</sup>.

Inoltre recenti dati pubblicati nell'ambito dello studio IOTA hanno permesso di specificare quali e quante sono le masse ovariche difficili da diagnosticare, circa l'8%; in particolare osservando la diagnosi istopatologica di queste lesioni si evidenzia come vi sia una bassa prevalenza di endometriomi e di neoplasie primarie invasive.

Al contrario tumori borderline, cistoadenomi, cistoadenofibromi, fibromi e lo struma ovarii hanno una frequenza di 20 volte superiore in questo gruppo rispetto alle masse classificabili. Nessun modello di regressione logistica è risultato pertanto utile nel discriminare masse annessiali benigne da quelle maligne. A questa categoria appartengono prevalentemente cisti con papille e multiloculari ed è stato dimostrato che maggiore è il numero e la dimensione delle papille più elevato è il rischio di malignità<sup>(12)</sup> (fig.1). Pertanto nonostante l'ecografia bidimensionale transvaginale rappresenti uno strumento accurato nella predizione della malignità appare tutt'ora impossibile sulla base del puro dato morfologico, distinguere con elevata specificità alcuni tumori benigni da quelli maligni (cistoadenoma benigno vs cistoadenocarcinoma, tumori epiteliali vs tumori germinali o stromali)<sup>(13)</sup>.



**Fig 1** Ultrasound images of unclassifiable masses.(a) Unilocular cyst with anechogenic cyst fluid and one papillary projection with irregular surface; this is a benign seropapillary paraovarian cyst.(b) Multilocular solid cyst; this is a benign papillary cystadenofibroma. (C) Color Doppler image of myoma judged to be “unclassifiable”.(d) Gray-scale image of struma ovarii judged to be“unclassifiable”. (e) Color Doppler image of the same case of struma ovarii judged to be “unclassifiable”. *Valentin L. et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2006*

Per superare il limite della bassa specificità dell' ecografia con scala dei grigi è stato inserito l' esame flussimetrico delle masse annessiali<sup>(14-18)</sup>.

L' utilizzo di tale metodica per discriminare la natura delle lesioni si basa sulla presenza di neovascolarizzazione delle masse tumorali, in cui vi è un aumento del numero dei vasi rilevabili con color Doppler ed un caratteristico flusso a bassa impedenza rilevabile con il Doppler pulsato.

Nell'esperienza di numerosi autori tutte le neoplasie maligne mostrano resistenze vascolari ridotte rispetto a quelle benigne; tuttavia nessuno ha ottenuto una specificità così elevata nella predizione della benignità solo con gli indici di resistenza vascolare e l'ampia sovrapposizione di dati, la scarsa riproducibilità e accuratezza del campionamento dei flussi vascolari hanno portato negli ultimi anni a non valutare più o solo raramente tali parametri flussimetrici<sup>(19)</sup>. Sempre di più ci si è concentrati sulla distribuzione dei vasi in una massa e sull' intensità della vascolarizzazione.

Anche lo studio IOTA ha introdotto come variabile d' analisi per le masse annessiali la vascolarizzazione con "color- score soggettivo": esso valuta la presenza di vasi definendola come assente, scarsa, moderata ed abbondante<sup>(10)</sup>.

- Score 1: assenza di flusso interno
- Score 2: presenza di minimo flusso interno alla massa
- Score 3: presenza di flusso moderato all' interno della massa
- Score 4: massa marcatamente vascolarizzata

Attualmente circa il 70%-80% di masse pelviche può essere facilmente classificato in benigno e maligno solo con la scala di grigi ed il 5-10% dei casi può essere diagnosticato accuratamente con l' ausilio del color-power Doppler. Infatti la valutazione della vascolarizzazione specialmente quella qualitativa può essere di valido aiuto nello studio della componente solida delle masse annessiali, inoltre la presenza di vascolarizzazione aumentata ed irregolare al centro del tessuto solido è sicuramente indice di neovascolarizzazione associata a masse maligne, mentre una scarsa vascolarizzazione regolare e periferica è in genere più tipica di formazioni annessiali benigne.

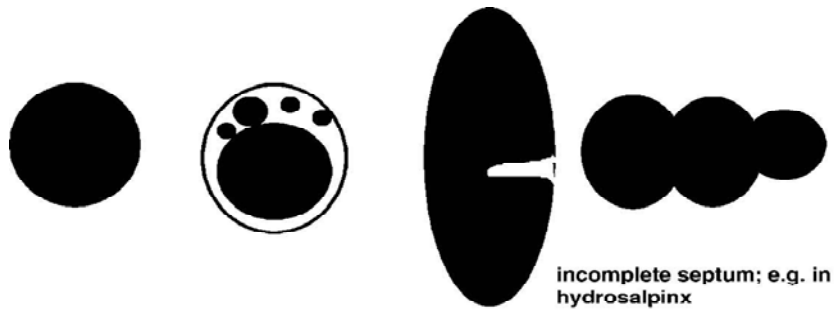
Questa valutazione della vascolarizzazione che la classificazione IOTA ha espresso con un "color-score" risulta, anche se soggettiva, molto accurata e riproducibile anche da operatori poco esperti.

Oltre alla possibilità di differenziare masse benigne da quelle maligne operatori esperti sono spesso in grado di diagnosticare l' istotipo di una lesione. Questo tipo di diagnostica chiamata appunto "sonohistology" è basata su aspetti ecografici tipici di alcune formazioni annessiali: ad esempio la cisti endometriosa con contenuto

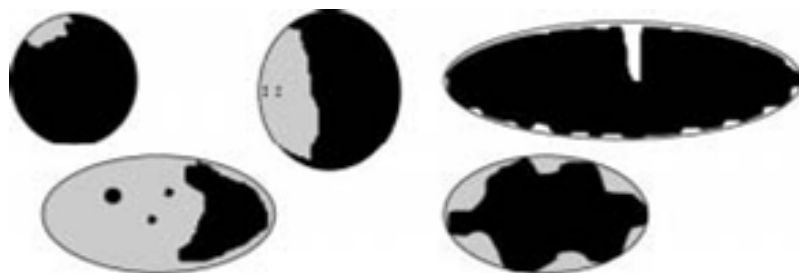
ipoecogeno a vetro smerigliato, la cisti dermoide con aree iperecogene ed ampio cono d'ombra posteriore, la cisti paraovarica o la sactosalpinge.

Per molte formazioni annessiali benigne tale valutazione è piuttosto accurata, più difficile risulta la differenziazione della natura di tumori maligni: ad esempio il carcinoma endometrioide presenta in genere un contenuto fluido denso, i tumori sierosi presentano spesso papille o gettoni di tessuto solido, mentre i tumori mucinosi mostrano spesso un pattern multiloculare<sup>(20)</sup>.

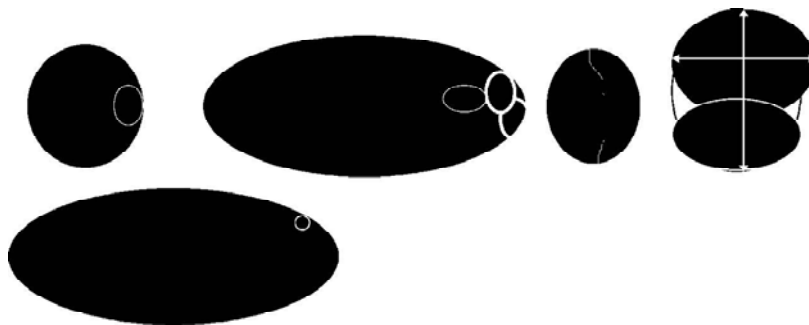
Attualmente si cercano nuove strategie di imaging con l' ecografia tridimensionale al fine di poter diagnosticare con accuratezza tali neoformazioni definite "difficili" .



**Figure 4** Examples of different kinds of unilocular cysts. A unilocular cyst is a cyst without septa and without solid parts or papillary structures.



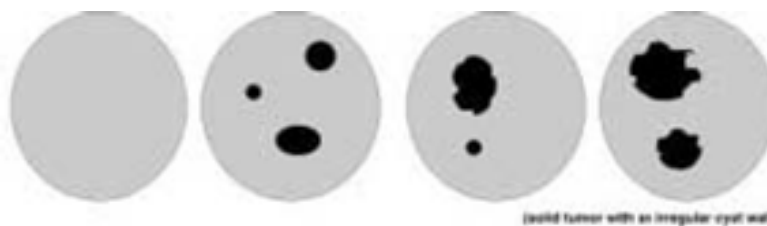
**Figure 5** Examples of different kinds of unilocular-solid cysts. A unilocular-solid cyst is unilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary structure. If the solid part contains very small cysts the mass might be unilocular-solid



**Figure 6** Examples of different kinds of multilocular cysts. A multilocular cyst is a cyst with at least one septum but no measurable solid components or papillary projections. The “lesion” is measured in the planes indicated by the arrows.



**Figure 7** Examples of different kinds of multilocular-solid cysts. A multilocular-solid cyst is a multilocular cyst with measurable solid component or at least one papillary structure (solid tumor with an irregular cyst wall).



**Figure 8** Examples of different kinds of solid tumors. A solid tumor is a tumor where the solid components comprise 80% or more of the tumor when assessed in a two-dimensional section. A solid tumor may contain papillary projections protruding into internal small cysts.

## Ecografia tridimensionale in ginecologia

L' ecografia 3D in ginecologia risulta molto simile, come scansioni, a quelle ottenute con la risonanza magnetica.

Per quel che riguarda le masse annessiali l' esame 3D può avvalersi di diverse modalità d' analisi: con la sola scala dei grigi è possibile analizzare sul volume totale diverse sezioni e superfici, calcolare il volume della componente solida o liquida utilizzando il sistema VOCAL ( Virtual Organ Computer- Aided Analysis) oppure usando il sistema "inverse mode" è possibile invertire la componente anecogena liquida in iperecogena e quindi esaltare il contenuto fluido di una formazione. Inoltre utilizzando il power Doppler l' esame 3D permette di ricostruire l' albero vascolare di una formazione potendo valutare meglio la distribuzione dei vasi e tramite il sistema VOCAL calcolare l' intensità di vascolarizzazione.

I primi studi sul ruolo 3D nella valutazione di masse annessiali hanno ottenuto risultati controversi. Bonilla-Musoles valutando 76 pazienti con masse ovariche sia con ecografia 2D che 3D conclude che l' ecografia TV 3D ha una maggiore sensibilità rispetto al 2D<sup>(21)</sup>. In seguito Hata evidenzia una maggiore specificità del 3D<sup>(22)</sup> e Kurjak valutando 251 masse annessiali trova una maggiore sensibilità, ma una specificità simile tra 3D e 2D<sup>(23)</sup>.

Nel 2003 Alcazar dimostra una performance diagnostica nettamente superiore del 3D rispetto al 2D valutando solo la scala dei grigi<sup>(24)</sup>. Questo è sicuramente dovuto alle numerose funzioni di rendering dell' immagine e del volume che consentono di valutare con più accuratezza le strutture intracistiche come le papille e i setti.

Attualmente possiamo dire che l' ecografia 3D supporta l' impressione diagnostica ottenuta in 2D ed inoltre permette di stornare un volume della formazione per ulteriori valutazioni.

Importante nella valutazione delle masse annessiali è l' acquisizione 3D della vascolarizzazione mediante power Doppler<sup>(25)</sup>. La lesione analizzata contiene Voxel in scala dei grigi e Voxel colore: la funzione 3D-view può calcolare la quantità di Voxel grigi (background Voxels) e quelli colore (color Voxels), inoltre può analizzare le differenti intensità dei Voxel colore (weighted color Voxel).

Sulla base di queste misurazioni sono stati proposti i seguenti indici di vascolarizzazione 3D, elaborati direttamente dal programma VOCAL con la funzione "histogram".

1. Vascularization index (VI)= color Voxels/(total Voxels-background Voxels)
2. Flow index 1(FI1)= weighted color Voxels/(color Voxels-border Voxels); Flow index 2 (FI2)= weighted color Voxels/color Voxels

3. Vascularization-flow index 1 (VFI1)= weighted color Voxels/ (total Voxels-background Voxels); Vascularization-flow index 2 (VFI 2)= (weighted Voxels-cube volume)/ (cyst volume-total Voxels)

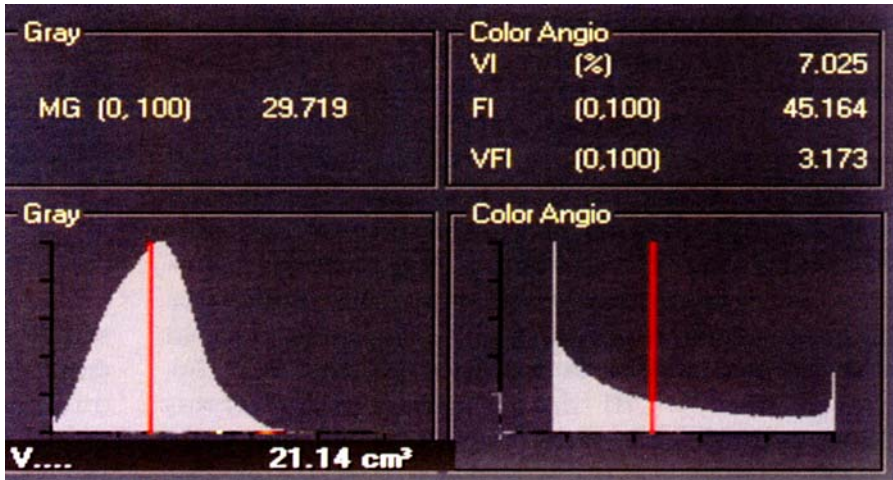
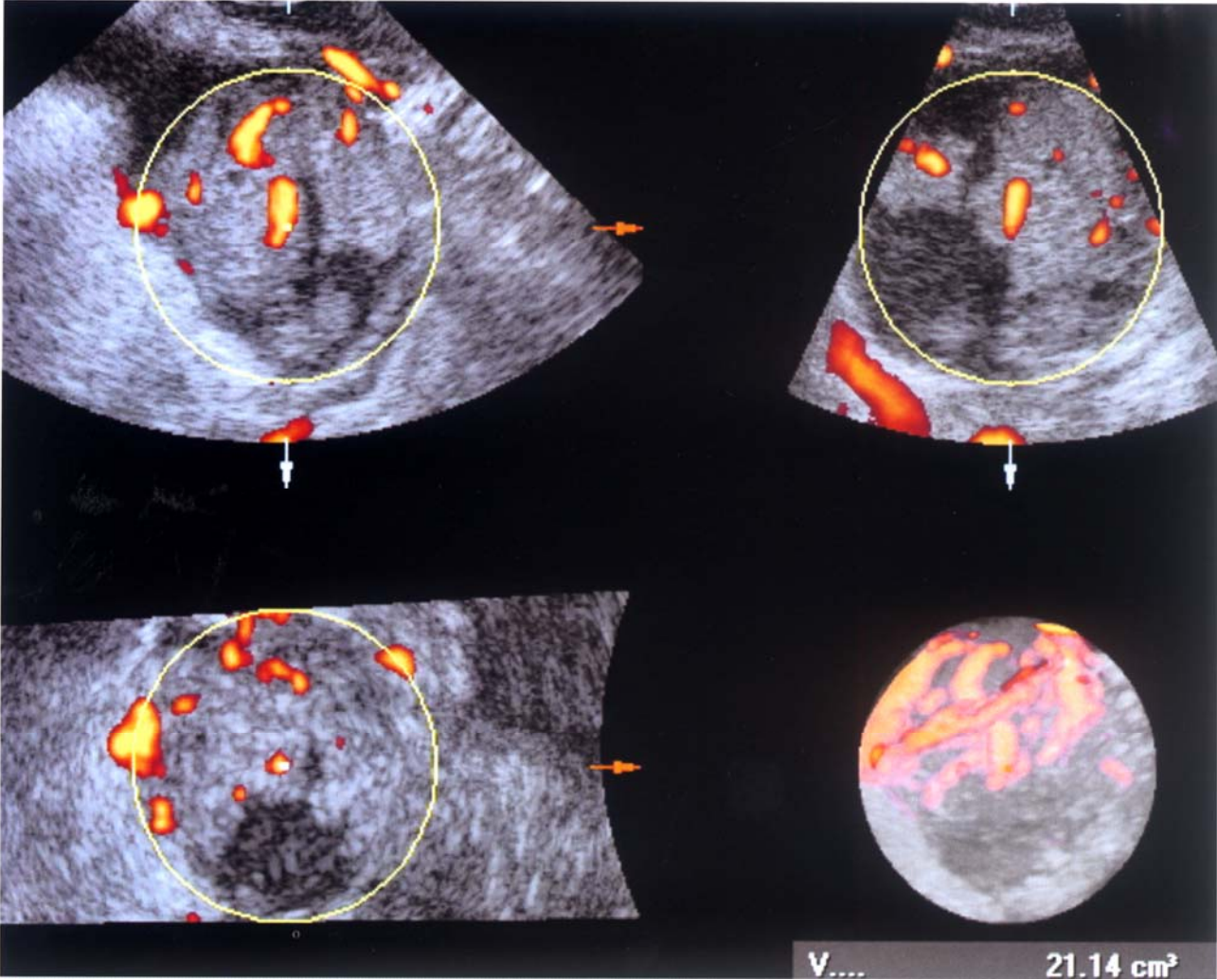
Il VI rappresenta pertanto la quantità di colore e quindi di vascolarizzazione nella massa stessa, il FI l' intensità di flusso e il VFI risulta essere una combinazione tra quantità ed intensità di flusso vascolare del volume della massa contornato manualmente<sup>(26)</sup>. In questo modo l' analisi quantitativa della vascolarizzazione non risulta essere più soggettiva con uno score, ma viene fornito un numero oggettivo.

- Pattern 0: assenza di vascolarizzazione
- Pattern 1: vascolarizzazione periferica
- Pattern 2: vasi penetranti
- Pattern 3: vascolarizzazione mista periferica-penetrante

Questi indici sembrano avere una buona riproducibilità intra e inter- operatore anche se i limiti rimangono nell' acquisizione manuale del volume della massa<sup>(27,28,29)</sup> Kurjac come anche Alcazar nel 2005 hanno dimostrato come la 3D power Doppler angiography con il calcolo degli indici vascolari sia più accurata della valutazione color e power Doppler in 2D<sup>(23,30)</sup>. Limiti di tali misurazioni sono l' acquisizione del volume di tumefazioni troppo grandi o con componente fluida che aumenta la quantità di Voxel grigi e diminuisce la percentuale di Voxel colore sul volume totale. Per evitare tali errori di misurazione è stata proposta recentemente la “3D biopsy” della massa: campionamento selettivo nel tessuto solido più vascolarizzato<sup>(31)</sup>.

In conclusione possiamo affermare che l' ecografia transvaginale 3D è allo stato attuale di supporto all' esame convenzionale in 2D e che l' analisi 3D della vascolarizzazione sembra esprimere con gli indici vascolare i buoni risultati specialmente per la valutazione di quelle masse difficili da diagnosticare con l' esame 2D. I numerosi studi in corso potranno confermare questa impressione diagnostica e stabilire il vero ruolo del 3D nella valutazione delle masse annessiali.

Fig.1 Analisi degli indici vascolari con istogramma su un campione di tessuto a forma di sfera di una massa ovarica neoplastica: biopsia ovarica.



## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare alcune caratteristiche ecostrutturali delle porzioni solide/papille rilevate nel contesto di tumefazioni annessiali classificate secondo la IOTA come uniloculari solide e multiloculari solide e correlarle all'esame istologico al fine di individuare parametri discriminanti tra lesione benigna, borderline e maligna.

## **MATERIALI E METODI**

Da Gennaio 2006 a Maggio 2008 579 pazienti sono state sottoposte ad ecografia pelvica transvaginale e a successivo intervento chirurgico per massa annessiale presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età.

Di queste abbiamo selezionato le pazienti portatrici di tumefazioni ovariche classificate ecograficamente come uniloculari solide e multiloculari solide escludendo da tale selezione quelle portatrici di cisti ovariche classificate come endometriosi, cisti dermoidi, uniloculari, multiloculari e solide.

L'esame ecografico per via transvaginale e se necessario per via transaddominale è stato effettuato mediante apparecchio Accuvix 3D con color Doppler e power Doppler e completato con tecnica tridimensionale multiplanare e con l'applicazione di surface rendering e istogramma VOCAL.

Di ciascuna lesione abbiamo valutato il numero delle porzioni solide/papille endocistiche; l'altezza della proiezione papillare maggiore; l'aspetto macroscopico al 3D definito come porzione solida/papilla a superficie liscia, porzione solida/papilla ad aspetto vegetante ed ispessimento diffuso di parete/dei setti; la presenza di vascolarizzazione della porzione solida e l'MG medio (mean gray) di tutte le masse. Abbiamo poi confrontato tali caratteristiche ecografiche con l'esame istologico di lesioni benigne, borderline e maligne.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a dosaggio ematico preoperatorio di CA 125, ma questo dato biochimico non è stato considerato nell'endpoint del nostro studio.

## **RISULTATI**

63 pazienti sottoposte ad intervento chirurgico erano portatrici di tumefazioni annessiali con porzioni solide di cui 26 classificate come uniloculari solide e 37 come multiloculari solide. Tutte le pazienti con patologia annessiale borderline e maligna sono state stadiate nel postoperatorio secondo la classificazione FIGO.

L'istotipo di tutte le lesioni e la stadiazione sono riportate in tabella 1 e 2.

**Tab.1** Istotipi dei tumori benigni, borderline e maligni

	<b>Uniloculari solide</b>	<b>Multiloculari solide</b>
	<b>N°Pz</b>	<b>N°Pz</b>
<b>Benigni</b>	<b>11</b>	<b>11</b>
T.sieroso	4	2
T.mucinoso	/	/
Cistoadenofibroma	4	5
Cistoadenoma	/	1
Fibrotecoma	/	1
Cisti funzionale	1	/
Cisti endometriosa	1	/
T.Brenner	1	/
Cisti dermoide con struma ovarii	/	1
Cisti aderenziale	/	1
<b>Borderline</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
T.sieroso	9	6
T.mucinoso	1	2
T.Brenner	1	/
T.endometrioide	/	1
T.mesonefroide	/	1
<b>Maligni</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
T.sieroso	1	6
T.mucinoso	1	5
Adenoca endometrioide	1	3
T.mesonefroide	/	1
T.indifferenziato	1	/
Metastasi	/	1

**Tab. 2** Stadiazione Figo

	N°Pz	StadioIA	StadioIB	StadioIC	StadioII	StadioIII	StadioIV
<b>Borderline</b>	21	12	2	1	1	5	/
<b>Maligni</b>	20	8	/	3	1	4	4

L'età media delle pazienti con lesioni benigne è risultata di 47,8, delle pazienti con lesioni borderline di 44,8 mentre quella di pazienti con tumori maligni di 55,3.

Le lesioni uniloculari solide sono risultate benigne in 11 pazienti, borderline in 11 pazienti e maligne in 4 pazienti. Tra le lesioni benigne, 9/11 presentavano una sola proiezione endocistica. L'altezza media della proiezione papillare maggiore è risultata di 8.9 mm. L'aspetto macroscopico delle porzioni solide è risultato liscio in 7 /11 casi, vegetante in 3/11, in un solo caso si è riscontrato ispessimento diffuso di parete (cisti endometriosa). La vascolarizzazione delle porzioni solide era assente in tutti i casi ad eccezione di uno risultato essere all'esame istologico un cistoadenoma sieroso. L'MG medio delle tumefazioni uniloculari con le caratteristiche della benignità è risultato di 68.6.

Tra le lesioni borderline un numero di papille >1 era presente in 6/11 casi (borderline sierosi). Nei rimanenti 5 casi era presente all'interno della lesione solo una papilla. L'altezza media della proiezione papillare maggiore è risultata di 14.9mm. L'aspetto macroscopico è stato descritto come vegetante in 9/11 casi. In 1 caso l'aspetto macroscopico era liscio (recidiva di borderline sieroso papillifero) mentre 1 caso presentava un ispessimento diffuso di parete (borderline mucinoso).

La vascolarizzazione nelle porzioni solide era presente in 6 /11 casi. L'MG medio è risultato di 98.6.

Tra le lesioni maligne solo 1/4 presentava un numero di papille >3 (ca. ovarico indifferenziato). Un caso presentava 2 papille (ca. mucinoso di tipo intestinale) e in 2 casi era presente 1 sola papilla (1 ca sieroso e un ca. endometriode). L'altezza media della proiezione papillare maggiore è risultata di 30.7mm. L'aspetto macroscopico è stato definito vegetante in tutte le lesioni. La vascolarizzazione delle porzioni solide era presente in tutte le lesioni maligne. L' MG medio è risultato di 76,5.

Le lesioni multiloculari solide sono risultate benigne in 11 pazienti, borderline in 10 pazienti e maligne in 16 pazienti. Tra le lesioni benigne la presenza di un numero di papille > 3 si è verificato in 4/11. In 7/11 casi era stata rilevata 1 papilla. L'altezza media della proiezione papillare maggiore è risultata di 17 mm. L'aspetto macroscopico delle porzioni solide è stato definito liscio in 6/11 e vegetante nelle rimanenti. La vascolarizzazione delle porzioni solide era presente in 2/11 casi (cistoadenofibroma e cisti dermoide con struma ovarii). L'MG medio è risultato di 94.3.

Tra le lesioni borderline 7/10 aveva un numero di papille >3. L'altezza media della proiezione papillare maggiore è risultata di 20.4 mm. L'aspetto macroscopico delle porzioni solide è stato definito vegetante in 8/10 casi. La vascolarizzazione delle porzioni solide era presente nella metà dei casi. L' MG medio delle tumefazioni multiloculari solide con le caratteristiche borderline è risultato di 74.

Tutte le lesioni maligne definite multiloculari solide presentavano un numero di papille >3. L'altezza media delle papille è risultata di 22.2mm. L'aspetto macroscopico delle porzioni solide è stato definito vegetante in 12/16 e in 4/16 casi è stato descritto ispessimento diffuso nella confluenza dei setti. La vascolarizzazione era presente in tutte le porzioni solide delle lesioni maligne. L'MG medio è risultato di 95.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante test di Student e test del chi quadro di Pearson comparando tutte le caratteristiche ecostrutturali delle cisti in esame relative ad ogni gruppo ( uniloculari solide e multiloculari solide) (Tab 3,4,5,6,7,8).

**Tab.3** Confronto istologico tra tumefazioni uniloculari solide e multiloculari solide

	Benigno	Borderline	Maligno
Uniloculari	11 (42,3%)	11(42,3%)	4 (15,4%)
Multiloculari	11 (29,7%)	10 (27%)	16(43,2%)

*P=0,064*

**Tab.4** Numero di porzioni solide/papille nelle tumefazioni annessiali

Uniloculari solide

	1	2	>3
Benigni	9(81,8%)	1(9,1%)	1 (9,1%)
Borderline	5(45,5%)	1(9,1%)	5(45,5%)
Maligni	2(50,0%)	1(25,0%)	1(25,0%)

*N.S*

Multiloculari solide

	1	>3
Benigni	7(63,6%)	4 (36,4%)
Borderline	3(30%)	7(70%)
Maligni	0(0%)	16(100%)

*P<0.0005*

**Tab.5** Altezza media delle porzioni solide/ papille nelle tumefazioni annessiali

Uniloculari solide

	Media	Deviazione Std	Min-Max
Benigni	8,9mm	3,8	3-16
Borderline	14,9mm	7,1	7-28
Maligni	30,7mm	10,5	17-40

$P < 0.0005$

Multiloculari solide

	Media	Deviazione Std	Min-Max
Benigni	10,1mm	5,0	3-20
Borderline	17,4mm	11,2	4-40
Maligni	22,2mm	8,2	8-40

$P < 0.0005$

**Tab.6** Aspetto macroscopico delle porzioni solide/papille nelle tumefazioni annessiali

Uniloculari solide

	Liscio	Vegetante	Ispessito
Benigni	7(63,6%)	3 (27,3%)	1(9,1%)
Borderline	1 (9,1%)	9 (81,8%)	1(9,1%)
Maligni	0 (0%)	4(100%)	0 (0%)

$P = 0,003$

Multiloculari solide

	Liscio	Vegetante	Ispessito
Benigni	6(54,5%)	5(45,5%)	0 (0%)
Borderline	1(10%)	8(80%)	1(10%)
Maligni	0 (0%)	12(75%)	4(25%)

$P = 0,003$

**Tab.7** Vascolarizzazione delle porzioni solide/papille nelle tumefazioni annessiali

Uniloculari solide

	Assente	Presente
Benigni	10(90,9%)	1 (9,1%)
Borderline	5(45,5%)	6 (54,5%)
Maligni	0 (0%)	4 (100%)

$P=0,003$

Multiloculari solide

	Assente	Presente
Benigni	9(81,8%)	2(18,2%)
Borderline	5(50%)	5(50,5%)
Maligni	0 (0%)	16 (100%)

$P<0,0005$

**Tab.8** MG medio nelle tumefazioni annessiali

Uniloculari solide

	Media	Deviazione Std	Min-Max
Benigni	68,6mm	26,4	30-118
Borderline	98,6mm	25,6	56-143
Maligni	76,5mm	23,9	47- 97

$P=0,0036$

Multiloculari solide

	Media	Deviazione Std	Min-Max
Benigni	94,3	32,6	32-140
Borderline	74	30,2	34-134
Maligni	95,1	30,0	41-145

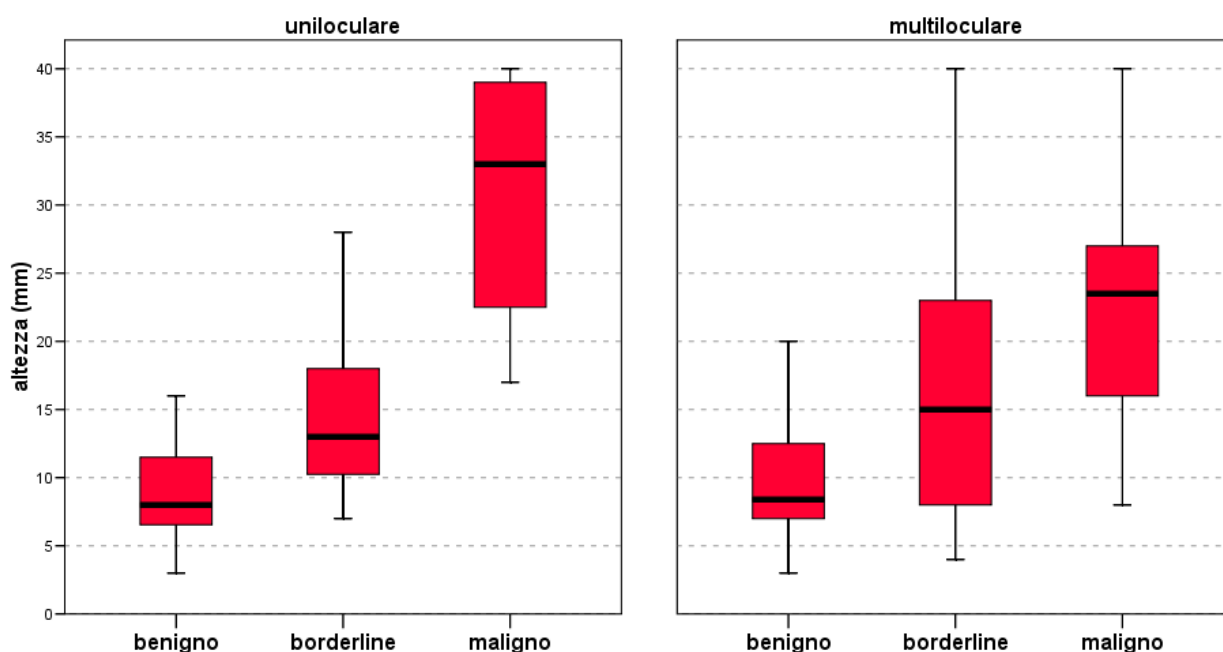
N.S.

In prima analisi si evince che la multilocularità è associata ad un rischio di malignità maggiore rispetto alla unilocularità, infatti il 43,2% delle tumefazioni multiloculari solide risulta essere maligno verso il 15,4% di quelle uniloculari solide.

Analizzando il numero di papille all' interno delle tumefazioni uniloculari solide si rileva che tale dato non è significativo per predire la malignità, tuttavia il 45,5% delle masse borderline ha un numero di papille > di 3. Probabilmente tale risultato è inficiato dallo scarso numero di casi clinici. Al contrario nelle tumefazioni multiloculari solide il numero di papille aumenta significativamente nelle forme maligne (PI=0,0005).

L'altezza delle papille aumenta nella progressione verso la malignità e questa è statisticamente significativa ( $P < 0,0005$ ) sia nelle lesioni uniloculari solide che in quelle multiloculari solide, in particolare nelle prime è evidente la differenza di tale valore tra le forme benigne e le forme maligne ( 8,9 mm verso 30,7 mm).

**Tab.9** Confronto dell' altezza media delle proiezioni papillari nelle diverse forme istologiche delle tumefazioni uniloculi solide e multiloculari solide



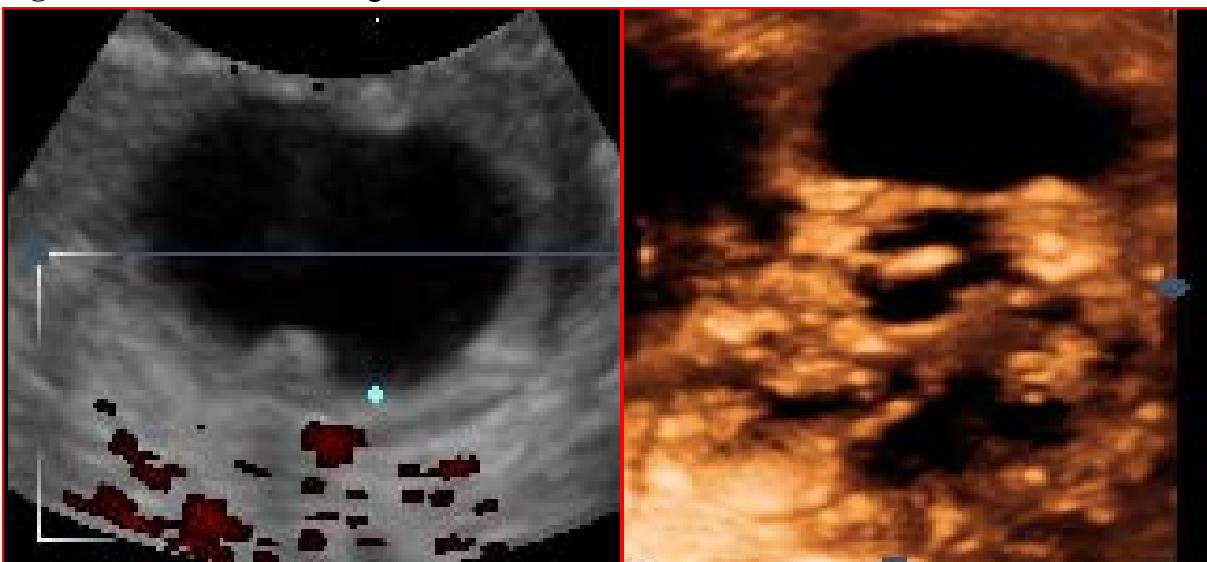
Per quanto concerne l'aspetto macroscopico della papilla si evince che in entrambi i gruppi l'aspetto papillare liscio è rappresentativo delle forme benigne, l'aspetto vegetante è tipico delle forme borderline e maligne e l'aspetto ispessito è legato a forme maligne ( $P < 0,0005$ ).

La vascolarizzazione delle porzioni solide all'interno delle lesioni risulta significativa nelle forme benigne per la sua assenza e nelle forme maligne per la sua presenza ( $P < 0,0005$ ), ma non è significativa per le forme borderline (presente nel 54,5% delle uniloculari solide e nel 50% delle multiloculari solide).

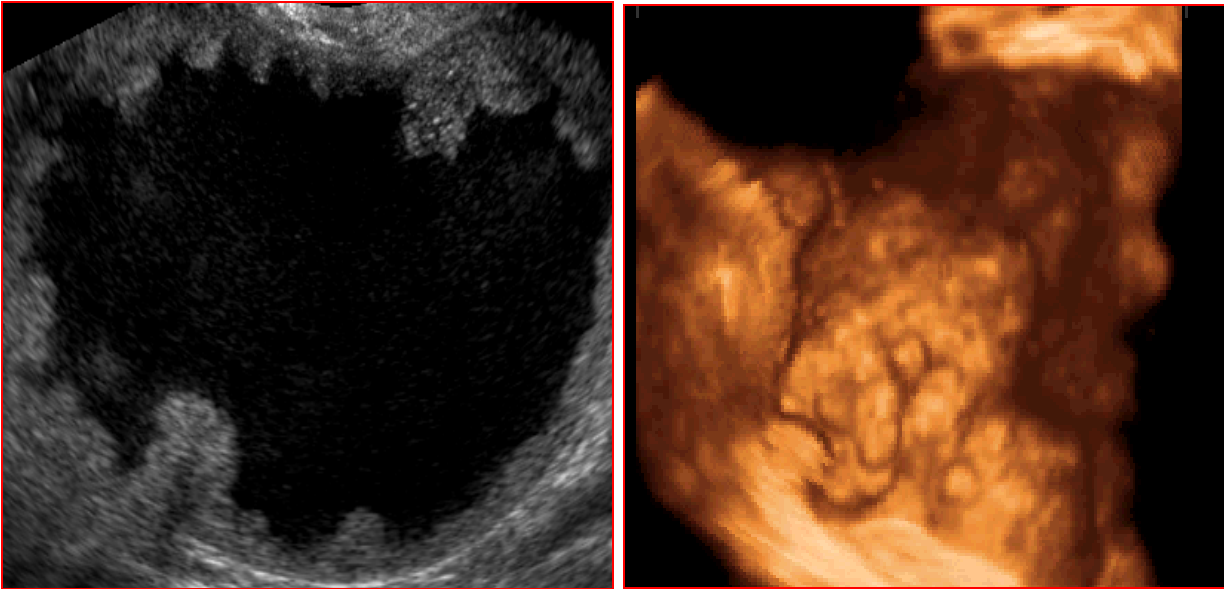
Il valore di MG risulta significativo ( $P = 0,036$ ) soltanto per le forme benigne e quelle borderline delle lesioni uniloculari solide in quanto tale valore aumenta nelle forme borderline (68,6 verso 98,6). Non ha nessun valore significativo in tutti gli altri casi.

In ultima analisi abbiamo correlato le caratteristiche ecografiche prese in esame ai diversi istotipi delle forme benigne, borderline e maligne e gli unici dati risultati significativi sono che: il cistoadenofibroma ha tendenzialmente un numero di papille  $< 3$ , le quali presentano un'altezza media  $< 10\text{mm}$  e un aspetto macroscopico al 3D prevalentemente liscio; i tumori mucinosi sia borderline che maligni presentano un aspetto macroscopico ispessito delle papille e i tumori sierosi borderline e maligni presentano un aspetto vegetante delle papille.

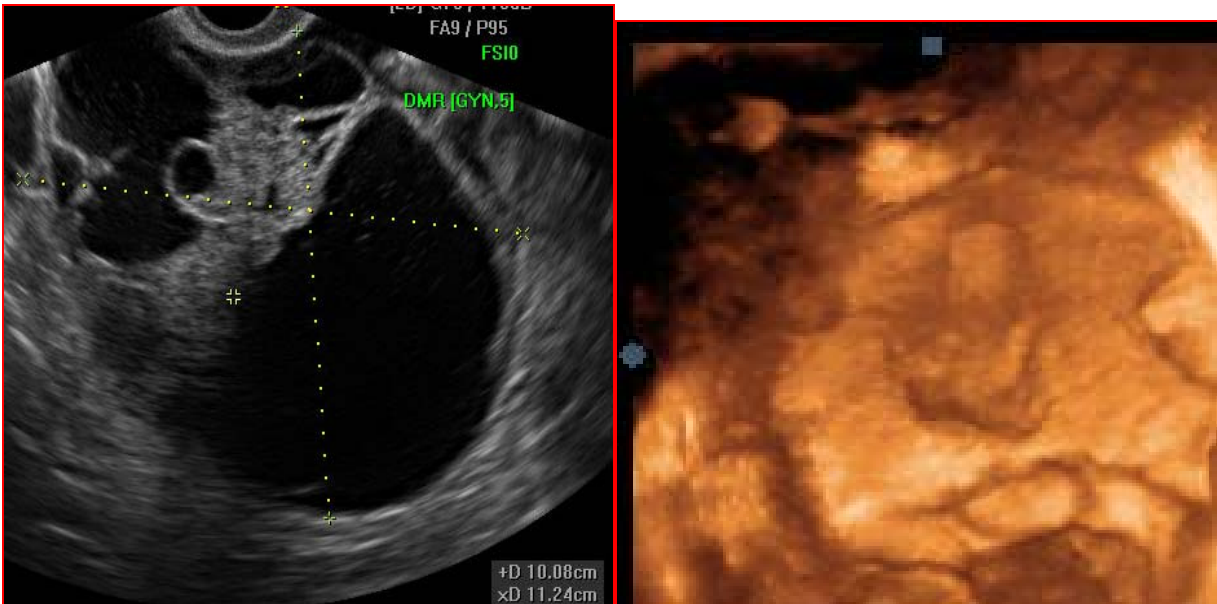
**Figura 1** Caratteristiche ecografiche in 2D e 3D di cistoadenofibroma



**Figura 2** Caratteristiche ecografiche in 2D e 3D di tumore sieroso borderline



**Figura 3** Caratteristiche ecografiche in 2D e 3D di tumore mucinoso maligno



## CONCLUSIONI

L'individuazione di criteri diagnostici standard che consentano di affermare con certezza la benignità di una lesione ovarica può ridurre il ricorso ad interventi chirurgici non necessari, al contempo la definizione di criteri che permettano un'adeguata stadiazione pre-chirurgica del cancro ovarico può essere d'aiuto al ginecologo-oncologo per pianificare la strategia terapeutica più adatta.

La diagnosi ecografica di benignità/malignità di una tumefazione annessiale può essere formulata, integrando parametri clinici con parametri morfologici, vascolari, "dinamici interattivi" dell'esame ultrasonografico, con una accuratezza superiore al 90% dei casi da ecografisti esperti<sup>(8,32)</sup> e nell'82-86% da ecografisti meno esperti<sup>(33)</sup>, tuttavia nel 8-10% dei casi l'operatore si trova a dover interpretare quadri complessi non chiaramente definibili istologicamente.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di esaminare alcune caratteristiche ecostrutturali delle porzioni solide/papille presenti nelle tumefazioni uniloculari solide e multiloculari solide al fine di individuare criteri ultrasonografici che possano aiutarci a predire con accuratezza la benignità e la malignità anche per quelle masse definite ecograficamente "complesse".

Dall'osservazione preliminare dei nostri risultati, il primo dato che emerge è che il pattern ecografico prevalente nelle forme maligne è la multilocularità solida. Tale dato conferma peraltro quanto già ampiamente riportato in letteratura sulla elevata valenza prognostica sfavorevole del riscontro di tale aspetto ecografico<sup>(34)</sup>, che deve essere pertanto essere considerato, perlomeno in base alla nostra esperienza, il primo indice di malignità.

Ulteriori parametri che appaiono discriminanti nel differenziare le cisti uniloculari e multiloculari solide in istotipo benigno/ borderline/ maligno risultano essere il numero di porzioni solide/papille endocistiche (>3 nelle forme borderline e maligne), l'altezza media delle porzioni solide/papille che risulta essere maggiore nelle forme borderline e maligne (>10mm) e l'aspetto macroscopico al 3D definito come vegetante nella maggior parte dei tumori borderline e dei tumori maligni. La descrizione macroscopica di papille con superficie liscia viene rilevata soltanto nelle forme benigne, mentre le forme borderline e maligne si presentano con lesioni vegetanti, in particolare nei tumori sierosi papilliferi, e con aree di ispessimento diffuso in corrispondenza della confluenza dei setti prevalentemente nei tumori mucinosi.

In accordo con i dati della letteratura l'analisi flussimetrica al power Doppler risulta significativa soltanto per discriminare tumefazioni benigne e francamente maligne,

ma non per distinguere forme benigne da quelle borderline, quest' ultime infatti presentano un flusso vascolare nella porzione solida in circa la metà dei casi<sup>(17,18,34)</sup>. Contrariamente alle nostre aspettative e quanto riportato in alcuni recenti lavori<sup>(35,36)</sup>, il valore di MG che esprime la densità di un tessuto, non è apparso nella nostra esperienza un parametro informativo in nessun tipo di lesione. Probabilmente tale parametro andrebbe rivalutato definendo in maniera diversa i criteri di settaggio e standardizzazione della qualità dell' immagine.

Di recente Timmerman et al hanno stilato alcune regole per predire la benignità o la malignità di una lesione al fine di aiutare operatori meno esperti (Tab.10).

Tab.10 Ten simple rules for identifying a benign or malignant tumor

<i>Rules for predicting a malignant tumor (M-rules)</i>	<i>Rules for predicting a benign tumor(B-rules)</i>
M1 Irregular solid tumor	B1 Unilocular
M2 Presence of ascites	B2 Presence of solid component where the largest solid component has a largest diameter < 7 mm
M3 At least four papillary structures	B3 Presence of acoustic shadows
M4 Irregular multilocular solid tumor with largest diameter $\geq$ 100mm	B4 Smooth multilocular tumor with largest diameter < 100mm
M5 Very strong blood flow (color score 4)	B5 No blood flow (color score 1)

*Timmerman D. et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008*

Da questo studio emerge come tali regole possano essere applicate accuratamente con una sensibilità del 93% e specificità del 90% per endometriomi, cisti dermoidi, cisti semplici e tumori maligni in stadio avanzato, ma difficilmente applicabili nel 24% dei casi, in particolare per fibromi, rari tumori benigni, cisti peritoneali, ascessi, tumori borderline e maligni in stadi iniziali<sup>(37)</sup>.

Testa e collaboratori hanno di recente analizzato cisti con papille mediante l' utilizzo di mezzo di contrasto al fine di studiarne la vascolarizzazione e di valutare se tale metodica possa migliorare la performance ecografica nel predire il rischio di malignità. In realtà dai dati preliminari di questo studio si evince che rispetto all' utilizzo di color power Doppler la sensibilità rimane invariata mentre aumenta il numero di falsi positivi<sup>(38)</sup>.

In definitiva da una prima analisi dei nostri dati emerge che è possibile predire il rischio di malignità in base alla multilocularità e alle caratteristiche delle porzioni solide/papille delle lesioni, tuttavia rimane ancora difficile poter discriminare tumori borderline da tumori maligni in stadio iniziale in quanto presentano pattern ecografici simili.

Questo dovrà quindi sicuramente essere uno dei nuovi campi di ricerca per l'ecografia ginecologica, nella quale si può sperare che l'evoluzione della tecnologia tridimensionale, sia di costruzione che di analisi dell'immagini, potrà offrire nuove prospettive.

## Bibliografia

1. Granberg S., Wikland M., Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumor and the relation to the histological diagnosis: Criteria to be used for ultrasound evaluation. *Ginecol Oncol* 1989;35:139-144.
2. Sassone AM., Timor-Trisch IE., Artner A., et al. Transvaginal Sonographic Characterization of Ovarian Disease: evaluation of a new Scoring System to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-76.
3. Kurjak A., Predanic M., et al. New Scoring system for prediction of ovarian malignancy based on transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1993;11:631-638.
4. Timmermann D., Bourne TH., Taylor A., Collins WP., Verrelst H., Vanderberghe K., Vergote I. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:57-65.
5. Marret H., Ecochard R., Giraudeau B., Golfiers F., Raudrnts D., Lansac J. Color Doppler energy prediction of malignancy in adnexal masses using logistic regression models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:597-604.
6. Timmerman D., Testa AC., Bourne T., Terrazzi E., Ameye L., Konstantinovic ML., Van Calster B., Collins WP., Vergote I., Huffel SV., Valentin L. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794-8801.
7. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:338-47.
8. Timmerman D., Schwarzler P., Collins WP., et al. Subjective assessment of adnexal masses using ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:11-16.
9. Valentin L., Hagen B., Tingulstad S., Eik-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(4):357-65.
10. Timmerman D., Valentin L., Bourne TH., Collins WP., Verrelst H., Vergote I. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the international ovarian tumor analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500-505.
11. Timmerman D., Testa AC., Bourne T., Ferrazzi E., Ameye L., Konstantinovic M.L., Van Calster B., Collins P., Vergote I., Van Huffel S. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before

- surgery. Multicenter study by International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:8794-8801.
12. Valentin L., Ameye L., Jurkovic D., Mrtzger U., Lecuru F., Van Huffel S., Timmerman D. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;27:438-444.
  13. Valentin L., Ameye L., Testa AC., Lè Curu F., Bernard J-P., Paladini D., Van Huffel S., Timmerman D. Ultrasound Characteristics of different types of adnexal malignancies. *Gynecologic Oncology* 2006;102: 41-8.
  14. Kurjac A., et al. Evaluation of adnexal masses with Transvaginal Color Ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991;10:295-297.
  15. Weiner Z, Thaler I, Beck D et al. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992;79:159-62.
  16. Timor-Tritsch IE., Lerner JP., Monteagudo A., Santos R. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurement and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:909-13.
  17. Kurjak A., Predanic M., et al. New scoring system for prediction of ovarian malignancy based on transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1993;11:631-638.
  18. Carter J., Saltzman A., Hartenbach E. et al. Flow characteristic in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. *Obstet Gynecol* 1994;83:125-30.
  19. Guerriero S., Alcazar JL., Coccia ME., Ajossa S., Scarselli G., Boi M., Gerarda M., Melis GB. Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European study. *J Ultrasound Med* 2002;21(10):1105-11.
  20. Fruscella E., Testa AC., Ferrandina G., De Smet F., Van Holsbeke C., Scambia G., Zannoni GF., Ludovisi M., Achten R., Amant F., Vergote I., Timmerman D. Ultrasound features of different histopathological subtypes of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(6):644-650.
  21. Bonilla-Musoles F., Raga F., Osborne NG. Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 1995;59:129.135.
  22. Hata T., Yanagihara T., Hayashi K., Yamashiro C., Ohnishi Y., Akiyama M., Manabe A., Miyazaki K. Three-dimensional ultrasonography evaluation of ovarian tumors a preliminary study 1999;14:858-865.
  23. Kurjak A., Prka M., Arenas JM., Sparac V., Merce LT., Corusic A., Ivancic – Kosuta M. Three dimensional ultrasonography and power Doppler in ovarian cancer screening of asymptomatic peri-and postmenopausal women. *Croat Med J* 2005;46 (5):757-764.

24. Alcazar JL., Galan MJ., Garcia-Manera M., Guerriero S. Three-dimensional sonographic morphologic assessment in complex adnexal masses: preliminary experience. *J Ultrasound Med* 2003;22(3):249-254.
25. Fleischer AC., Milam MR., Crispens MA., Shappell HW. Sonographic depiction of intratumoral vascularity with 2 and 3 dimensional color Doppler techniques. *J Ultrasound Med* 2005;24 (4):533-537.
26. Pairleitner H., Steiner H., Hasenoehrl G., Staudach A. Three dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14: 139-143.
27. Raine-Fenning NJ., Campbell BK., Clewes JS., Kendall NR., Johnson IR. The interobserver reliability of three-dimensional power Doppler data acquisition within the female pelvis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 501-508.
28. Merce LT., Gomez B., Engels V., Bau S., Bajo JM. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *J Ultrasound Med* 2005;24(9): 1279-1287.
29. Testa AC., Ajossa S., Ferrandina G., Fruscella E., Ludovisi M., Mallaggesse M., Scambia G., Melis GB., Guerriero S. Does quantitative analysis of three-dimensional power Doppler angiography have a role in the diagnosis of malignant pelvic solid tumors? A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26: 67-72.
30. Alcazar JL., Merce LT., Garcia Manero M. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2005; 24(5): 689-696.
31. Jokubkien Sladekevicius P., Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29: 215-225.
32. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:71-89.
33. 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.
34. Exacoustos C, Romanini M.E., Rinaldo D., Amoroso C., Szabolcs B., Zupi E., Arduini D. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Geomini Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:50-59.
35. Peggy M.A.J., Kluivers KB., Evelien M., Bremer GL., Kruitwagen Roy F.P.M., Mol BWJ. Evaluation of adnexal masses with three dimensional ultrasonography. *Obstet and Gynecol* 2006; 108 (5):1167-1175.
36. Geomini Peggy M.A.J., Coppus Sjors F.P.J., Kluivers KB., Bremer GL., Kruitwagen Roy F.P.M., Mol BWJ. Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses? *Gynecol Oncol* 2007; 1-7.

37. Timmerman D., Testa AC., Bourne T., Ameye L., Jurkovic D., Van Holsbeke C., Paladini D., Van Calster B., Vergote I., Van Huffel S., Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:681-690.
38. Testa AC, Timmerman D, Exacoustos C, Fruscella E, Van Holsbeke C, Bokor D, Arduini D, Scambia G, Ferrandina G. The role of CNFI-Sonovue in the diagnosis of ovarian masses with papillary projection: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29 (5): 512-516.