

# Angiogénesis y cáncer de ovario. Estado actual del doppler-color transvaginal en el estudio de la patología ovárica

M.J. Canto  
J.M. Martínez  
B. Puerto

Dpto. de Obstetricia  
y Ginecología.  
Hospital Clínic  
de Barcelona.  
Universidad de  
Barcelona

## Introducción

El cáncer de ovario constituye la primera causa de muerte dentro de las neoplasias ginecológicas. Su prevalencia es de 30-50 casos/100.000 mujeres, habiéndose observado un aumento de su incidencia en los últimos años. A pesar de los avances en el tratamiento de esta neoplasia, la mayoría de las pacientes siguen siendo diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad, en los que la tasa de supervivencia global a 5 años es inferior al 35%<sup>1</sup>. El hecho de que la supervivencia se aproxime al 90% cuando son diagnosticadas en estadios iniciales, justifica el desarrollo de técnicas que permitan su diagnóstico precoz.

Recientemente se ha despertado un renovado interés en este campo, orientado al perfeccionamiento de las técnicas que utilizan los ultrasonidos como método de identificación de cambios en la morfología y vascularización de los genitales internos. En los últimos años se ha demostrado la importancia de la angiogénesis en la degeneración maligna de los tumores, y se ha propuesto el estudio de las características del patrón de flujo de estos vasos mediante Doppler-color para el diagnóstico precoz de estas neoplasias.

Discutiremos la experiencia acumulada y el estado actual de la ecografía y el Doppler-color transvaginal en el estudio de la patología ovárica.

## Angiogénesis y neovascularización

Angiogénesis es la formación de vasos nuevos a partir de otros preexistentes. Este término fue introducido por Hertig en 1935 para describir la

proliferación de nuevos vasos a nivel de la placenta<sup>2</sup>. Treinta años después, Folkman demostró que los tumores sólidos no eran capaces de crecer más de 2-3 mm<sup>3</sup> sin inducir un nuevo patrón vascular<sup>3</sup>, enunciando la teoría, actualmente aceptada, de la angiodependencia de los tumores sólidos.

La neovascularización tumoral se establece como una respuesta local del huésped a las necesidades metabólicas de las células proliferativas neoplásicas. En el crecimiento tumoral se distingue una "fase prevascular" en la que la obtención de nutrientes por parte de las células neoplásicas se lleva a cabo únicamente por fenómenos de difusión, y una segunda fase denominada "fase vascular" caracterizada por la formación de vasos nuevos. Esta segunda fase marca el inicio de un período de rápido crecimiento, invasión local y, finalmente, metástasis.

La angiogénesis favorece la producción de metástasis en base a:

1. La frecuente existencia de disrupciones en las membranas basales en los vasos neoformados, haciéndolos accesibles a la invasión neoplásica.
2. La producción de colagenasas y otras enzimas degradativas por parte de las células endoteliales, que favorecen el escape tumoral a la circulación general.
3. El aumento del área vascular global, aumentando las probabilidades de que se produzca este proceso. Además, a mayor actividad angiogénica del tumor primitivo, mayor será la actividad angiogénica de los implantes metastásicos, favoreciendo su desarrollo y proliferación en el órgano a distancia<sup>4</sup>.

Correspondencia:  
M.J. Canto Rivera  
E-mail: 29403mcr@comb.es

Aceptado para su  
publicación: Febrero 1999

Por tanto, la angiogénesis es necesaria tanto al inicio como al final de la cascada metastásica.

La primera evidencia de que la angiogénesis constituye un factor predictivo de metastatización en tumores humanos fue demostrada en el melanoma maligno cutáneo<sup>5,6</sup>. Posteriormente, estudios realizados en pacientes con cáncer de mama revelaron que la densidad vascular histológica del tumor, determinada mediante técnicas de inmunohistoquímica, supone un factor pronóstico independiente en la supervivencia de estas pacientes<sup>7,8</sup>.

Recientemente se ha demostrado la importancia de la angiogénesis en diversas neoplasias (cáncer escamoso de pulmón<sup>9</sup>, carcinoma de próstata<sup>10</sup>, tumores testiculares de células germinales<sup>11</sup>, cáncer colorrectal<sup>12</sup>), incluidas las del tracto genital femenino (cérnix<sup>13</sup>, endometrio<sup>14</sup> y ovario<sup>15,16</sup>). Por tanto, carcinogénesis y neovascularización son dos términos íntimamente relacionados, y se acepta que el diagnóstico precoz de algunos tumores sólidos podría ir ligado a la identificación de cambios en la vascularización del órgano en cuestión.

## Angiogénesis y cáncer de ovario

La ecografía transabdominal fue utilizada inicialmente para el estudio de tumoraciones pélvicas<sup>17</sup>, y posteriormente para la detección del cáncer de ovario en pacientes asintomáticas<sup>18</sup>. Esta técnica demostró utilidad en la detección de tumoraciones anexiales persistentes, pero escaso poder discriminatorio de su naturaleza benigna o maligna.

El poder de resolución de la ultrasonografía pélvica cambió substancialmente con la introducción de la ecografía transvaginal (ETV). Inicialmente fue evaluada en pacientes con tumoraciones pélvicas pendientes de cirugía, y así, varios estudios mostraron la asociación entre diversos criterios morfológicos y riesgo de malignidad (ej: grosor de las paredes, grosor de los tabiques, presencia de papilas o partes sólidas, presencia de ascitis)<sup>19</sup>. Más adelante la ETV fue aplicada como método de screening en pacientes con antecedentes familiares de cáncer

de ovario<sup>20</sup>. Sin embargo, a pesar de la mejor caracterización de las masas pélvicas, la tasa de falsos positivos continuaba siendo elevada.

Basándose en que la neovascularización es un proceso obligado en la génesis de los tumores, Bourne<sup>21</sup> y Kurjak<sup>22</sup> introducen el Doppler-color transvaginal (DCT) en el estudio de la patología anexial, demostrando un avance significativo en la detección de la patología maligna de esta localización.

El empleo del DCT se basa en una serie de características de los vasos neoformados:

- Escasez de fibras musculares lisas a nivel de la túnica media en relación con su calibre, que condiciona una menor resistencia al flujo vascular (impedancia).
- Presencia de shunts arteriovenosos, que originan una velocidad de flujo aumentada en el estudio Doppler.
- Distribución tortuosa y anárquica, que da lugar a un patrón heterogéneo al estudio con DCT.
- Presencia de flujo diastólico, condicionado por las múltiples áreas de estenosis y vasodilatación que poseen estos vasos.
- Pérdida del "notch" o hendidura protodiastólica de la onda de flujo, que es otra de las consecuencias de la falta de tono muscular de los vasos neoformados.

Luego el patrón vascular típico de una tumoración maligna de ovario es aquél que contiene vasos tortuosos, con zonas de estenosis y dilataciones saculares, localizados de forma desordenada y dispersa dentro de la tumoración. Estos vasos se originan continuamente a nivel de la periferia del tumor, creando un potencial de crecimiento y proliferación de la neoplasia. La deficiencia en componentes musculares de sus paredes origina la disminución en la impedancia del vaso, que se manifiesta en el estudio con DCT por una baja resistencia al flujo y velocidades elevadas.

El DCT nos informa de la vascularización del tejido y de la distribución de los vasos, y la aplicación del Doppler-pulsado sobre las señales de color nos permite medir índices de resistencia al flujo y velocidades. Los estudios realizados con DCT en

tumoraciones anexiales muestran que las neoplasias malignas de ovario presentan mayor vascularización intratumoral, una distribución vascular de predominio central, menor resistencia al flujo y velocidades de flujo más elevadas comparadas con las de origen benigno en las que la vascularización, si está presente, tiende a localizarse periféricamente con una mayor resistencia al flujo y menor velocidad<sup>22-36</sup>.

En ocasiones, en su rápido crecimiento el tumor puede comprimir de forma gradual la zona central de la masa. La ausencia de vasos linfáticos en el estroma tumoral y el aumento de la permeabilidad de las paredes de los nuevos vasos conlleva un aumento de la presión intersticial en el centro de la tumoración, dando lugar a zonas de isquemia y necrosis. Luego en estadios avanzados, la zona central de la tumoración puede carecer de las características típicas de neovascularización antes citadas.

Por tanto, es fundamental tener en cuenta la fisiopatología del crecimiento tumoral para evitar la incorrecta orientación diagnóstica de una masa ovárica.

## Problemas en la interpretación del DCT

Desde la introducción del DCT en el estudio de la vascularización del ovario por los grupos de Londres<sup>21</sup> y Zagreb<sup>22</sup>, han surgido opiniones enfrentadas relativas a su utilidad clínica.

En un artículo reciente de revisión publicado al respecto, se revisan 36 artículos procedentes de 29 instituciones diferentes, publicados desde 1989 hasta 1998, y se concluye que el 56% de los autores está a favor de la utilidad del DCT en el estudio de la patología ovárica, 28% opinan que su utilidad es limitada, y el 16% restante niega que suponga ventaja alguna con respecto a la utilización de la ecografía sólo<sup>37</sup>. Por tanto, para la mayoría de los autores el DCT es útil en el estudio de la patología anexial, pero no existe unanimidad de criterios en cuanto a su aplicación. El principal punto de discrepancia que encontramos es respecto a qué parámetro debe

utilizarse (índices o velocidades) y acerca de si existe o no un punto de corte óptimo para discriminar benignidad / malignidad.

Esta falta de consenso es probablemente debida a varias causas<sup>38</sup>:

- a la diversidad de aparatos utilizados
- a la falta de estandarización de la técnica (no está consensuado qué índices deben utilizarse y cuál es el punto de corte discriminatorio óptimo)
- a la experiencia del operador
- a la cierta subjetividad del método (el DCT se aplica sobre una imagen ecográfica, de la que ya hemos obtenido una primera impresión subjetiva acerca de su naturaleza benigna o maligna)
- a los diferentes grupos poblacionales estudiados (de los estudios publicados, unos se refieren únicamente a pacientes menopáusicas, otros incluyen a todos los grupos de edad, algunos se llevan a cabo en pacientes de riesgo para cáncer de ovario, otros lo hacen sobre la población general).

En la tabla 1 se exponen algunas de las diferentes series publicadas, en las que vemos los distintos parámetros y puntos de corte utilizados por cada grupo, y la amplia gama de resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad.

## Falsos positivos

La neovascularización es un proceso que no sólo acompaña al desarrollo tumoral, sino que ocurre también en situaciones fisiológicas y patológicas de la vida adulta. Se produce durante la embriogénesis, en situaciones fisiológicas y cíclicas como la formación del cuerpo lúteo, y en procesos patológicos no tumorales como la formación de granulomas y estados inflamatorios.

La diferencia fundamental con la angiogénesis tumoral es que ésta es ilimitada, sólo cesa cuando se consigue erradicar el tumor o cuando el huésped muere.

Las tumoraciones benignas que más frecuentemente son causa de falsos positivos, por su as-

Autor	Pto. de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Kurjak <sup>22</sup>	IR = 0.40	96	100
Schneider <sup>26</sup>	IR = 0.80	94	59
Bromley <sup>27</sup>	IR = 0.66	66	81
Carter <sup>28</sup>	IP = 1.0	57	78
Chou <sup>29</sup>	IR = 0.50	88	82
Brown <sup>30</sup>	IR = 0.40	50	96
Valentin <sup>32</sup>	IP = 1.23	95	63
Pascual <sup>35</sup>	IR = 0.60	82	57
	IP = 0.90	68	68
Canto <sup>36</sup>	IR = 0.50	77	74
	IP = 0.80	92	59

Tabla 1.  
Comparación de resultados del Doppler-color transvaginal en el estudio de la patología ovárica

pecto heterogéneo o su elevada vascularización, son la formación del cuerpo lúteo y los quistes hemorrágicos, las masas de origen inflamatorio (abscesos tuboováricos) y algunos quistes dermoides.

Para evitar errores diagnósticos la exploración debe realizarse en primera fase del ciclo (para excluir los quistes funcionales y los procesos de angiogénesis fisiológica), repetir la ecografía cuatro o cinco semanas más tarde en pacientes premenopausicas con dudas diagnósticas, y valorarlo siempre en el contexto clínico de cada paciente.

## Estado actual

A pesar de los avances que la ecografía transvaginal y el DCT han supuesto en el conocimiento de la fisiología y de la patología del tracto genital femenino, hoy en día podemos afirmar que todavía estamos lejos de disponer de una técnica definitiva para el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, lo que constituye el objetivo fundamental del desarrollo de estas nuevas tecnologías.

La exploración clínica, antecedentes y datos clínicos de la paciente son variables que deben ser siempre consideradas ante la detección mediante ecografía de una masa anexial.

Es conocido que la edad avanzada y el estado de menopausia son condiciones relacionadas con la epidemiología del cáncer de ovario, luego una masa anexial en estas pacientes será siempre considerada como altamente sospechosa.

En pacientes premenopausicas con diagnóstico ecográfico de tumoración anexial, debemos plantearnos siempre repetir la ecografía en fase postmenstrual, para excluir tumoraciones de origen funcional.

La idea de utilizar sistemas de puntuación o "scores" morfológicos, que consisten en otorgar una puntuación a determinadas características ecográficas de la tumoración, no ha llegado a ser ampliamente difundida debido a su interpretación subjetiva y a su escasa reproducibilidad.

La adición de los marcadores tumorales, fundamentalmente el CA125, es especialmente útil en la postmenopausia, si bien su valor es limitado dado que está elevado en menos del 50% de los estadios-I y en el 70-80% de los estadios avanzados del cáncer de ovario. Por otra parte, su utilidad en pacientes premenopausicas es cuestionable debido a que un grupo importante de enfermedades benignas se asocia a una elevación de este marcador.

En cuanto a la aplicación del DCT, ya se ha mencionado que es imprescindible realizar la exploración en primera fase del ciclo para excluir los

procesos de angiogénesis fisiológica (ovulación). Actualmente, la mayoría de los estudios coinciden en afirmar que existe un marcado solapamiento de los valores de la onda de flujo entre las tumoraciones benignas y malignas, por lo que no puede afirmarse que exista un punto de corte discriminatorio óptimo.

El DCT debe pues considerarse como un método complementario a la ecografía, pendiente de su validación clínica.

### **Conclusión práctica: Actitud ante una tumoración ovárica**

En primer lugar debe realizarse un **estudio ecográfico** detallado de la tumoración, valorando el tamaño, ecoestructura (grosor de las paredes, de los tabiques, presencia de partes sólidas, ecogenicidad), y la presencia o ausencia de líquido libre. No debemos olvidar que el riesgo de malignidad aumenta con el grado de complejidad de la lesión, siendo el tipo ecográfico que más frecuentemente se asocia a malignidad el quiste multilocular con partes sólidas, pero que incluso los quistes simples, uniloculares, pueden ser de naturaleza maligna (hasta el 0,8% de los casos en algunas series<sup>39</sup>).

En segundo lugar aplicaremos el **Doppler-color**, estudiando inicialmente el “mapa de color”, valorando:

- el grado de vascularización (si se trata de una tumoración escasa, moderada o altamente vascularizada)
- la distribución periférica o central de los vasos (la vascularización a nivel de tabiques y partes sólidas se considera como central)

Finalmente aplicaremos la función del **Doppler pulsado** sobre las áreas de color para el estudio de la onda de velocidad de flujo. Sería óptimo estudiar al menos tres vasos cada localización (3 a nivel de la pared, 3 en los septos, 3 en las partes sólidas - dependiendo de la morfología de la tumoración-). De cada uno de estos vasos anotar el menor IR, el menor IP, el mayor PVS (pico de velo-

cidad sistólica) y si dicha onda conserva o ha perdido el “notch “ (hendidura protodiastólica).

Con toda esta información, y haciendo una **valoración conjunta** con la edad, datos clínicos y antecedentes familiares:

- concluiremos si existen o no criterios ecográficos sugestivos de malignidad
- evitaremos realizar diagnósticos histológicos (la ecografía sólo debe describir imágenes)
- en casos de duda, sobre todo en pacientes premenopausicas, repetiremos la exploración en un plazo de 4-5 semanas.

### **Futuro**

A pesar del desarrollo de la Ultrasonografía, en muchos casos somos todavía incapaces de determinar la naturaleza benigna o maligna de una tumoración anexial. Probablemente el futuro del diagnóstico del cáncer de ovario esté en la combinación de diferentes parámetros, utilizando fórmulas estadísticas que permitan determinar el riesgo de malignidad en una determinada paciente. Existen trabajos recientes al respecto<sup>40,41</sup>, en los que combinando datos como la edad o estado de menopausia, marcadores tumorales, criterios ecográficos y DCT, se estima la probabilidad de malignidad de un caso determinado. Sin embargo, las series publicadas son cortas, por lo que habrá que esperar a disponer de series más amplias y datos contrastados.

El desarrollo de nuevas tecnologías, como la ecografía tridimensional y el denominado “Power-Doppler o Doppler-Angio”, que es una nueva forma de procesamiento de la señal Doppler con una sensibilidad en la captación de flujo cuatro veces superior al Doppler-color convencional<sup>37,42</sup>, permitirán avanzar en la caracterización de las masas ováricas. Posiblemente, la identificación mediante estas nuevas técnicas de imagen de cambios en la arquitectura de la microvascularización, y no la medición de índices y velocidades, sea la clave del futuro de la ultrasonografía en el estudio de la patología ovárica. Quizá el análisis de la intensidad y distribución de flujo, y la adición a la ultrasonografía de contrastes

intravasculares, o las nuevas modalidades de la ecografía, como la ecografía perlaparoscópica, nos permitan finalmente disminuir la mortalidad de esta neoplasia, la más letal de la esfera ginecológica.

## Bibliografía

- Peterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1991;36 (Suppl):238-77.
- Hertig AT. Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. *Contrib Embriol* 1935; 25:39-81.
- Folkman J, Melrel E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 1971;133:275-8.
- Weidner N, Folkman J, Pozza F *et al.* Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(24):1875-87.
- Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76-4.0 mm. thick) skin melanoma: a quantitative histological study. *Am J Pathol* 1988;133: 419-23.
- Herlyn M, Clark WH, Rodeck V *et al.* Biology of tumor progression in human melanocytes. *Lab Invest* 1987; 56:461-74.
- Toi M, Kashitani J, Tominaga T. Tumor angiogenesis is an independent prognostic indicator in primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 1993;55(3):371-4.
- Visscher DW, Smilanz S, Drozdowicz S, Wykes SM. Prognostic significance of image morphometric microvessel enumeration in breast carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1993;15 (2):88-92.
- Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340:145-6.
- Weidner N, Carrol PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate cancer. *Am J Pathol* 1993;143:401-9.
- Olivarez D, Ulbright T, DeRiese W *et al.* Neovascularization in clinical stage A testicular germ cell tumor: prediction of metastatic disease. *Cancer Res* 1994;54(10): 2800-2.
- Takebayashi Y, Akiyama S, Yamada K, Akiba S, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;78(2): 226-31.
- Wiggins DL, Granai CO, Steinhoff M, Calabresi P. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;56: 353-6.
- Abulafia O, Triest WE, Sherer DM, Hansen CC, Ghezzi F. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;86(4): 479-85.
- Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995;147(1):33-41.
- Emoto M, Iwasaki H, Mimura K, Kawarabayashi T, Kikuchi M. Differences in the angiogenesis of benign and malignant ovarian tumors, demonstrated by analyses of color Doppler ultrasound, immunohistochemistry, and microvessel density. *Cancer* 1997;80: 899-907.
- Donald I, Mac Vicar J, Brown T.G. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958;1:1188-95.
- Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead M.I, and Collins W.P. Transabdominal screening for early ovarian cancer. *Br Med J* 1989;299:1363-7.
- Grandberg S, Norstrom A, Wikland M. Tumors in the lower pelvis as imaged by transvaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990;37:224-9.
- Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJB, Collins WP. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993;306:1025-9.
- Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989;299:1367-70.
- Kurjak A, Zalud Y, Jurkovic D, Alfirovic Z, Miljan M. Transvaginal color Doppler for the assessment of pelvic circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68: 131-4.

23. Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BJ, Keppler DM, Worrell JA, Williams L, Jones JW III. Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1991;10:563-8.
24. Weiner Z, Thaler Y, Beck D, Rottem S, Deutch M, Brandes JM. Differentiating malignancy from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992;79:159-62.
25. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM, Rosenshein BN, Aronson D, Kurman JR. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol* 1993;160:1225-8.
26. Schneider VL, Schneider A, Reed KL, Hatch KD. Comparison of Doppler with two dimensional sonography and CA 125 for prediction of malignancy of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1993;81:983-8.
27. Bromley B, Goodman H, and Benacerraf BR. Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 434-7.
28. Carter J, Saltzman A, Hartenbach E, Fowler J, Carson L, Twiggs LB. Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. *Obstet Gynecol* 1994;83:125-30.
29. Chou CY, Chang CH, Yao BL, and Kuo HC. Color Doppler ultrasonography and serum Ca 125 in the differentiation of benign and malignant ovarian tumors. *J Clin Ultrasound* 1994;22:491-6.
30. Brown DL, Frates MC, Laing FC, DiSalvo DN, Doubilet PM, Benson CB *et al*. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? *Radiology* 1994;190:333-6.
31. Kawai M, Kikkawa F, Ishikawa H *et al*. Differential diagnosis of ovarian tumors by transvaginal color-pulse Doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1994;54:209-14.
32. Valentin L, Sladkevicius P, Marsal K. Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83(3):425-433.
33. Zanetta G, Vergani P, Lissoni A. Color Doppler ultrasound in the preoperative assessment of adnexal masses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:637-41
34. Fleischer AC, Cullinan JA, Peery CV, Jones JW III. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal color Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:101-6.
35. MA Pascual, R Labastida, PJ Grases, O Carerras, L Hereter, S Dexeus. Diagnóstico ecográfico de los quistes malignos de ovario. Estudio de las variables asociadas a malignidad mediante regresión logística no condicional. *Progresos Obs y Gin* 1998;41(9):515-21.
36. MJ Canto, B Puerto, JM Martínez, M Echevarría, A Torné, LM Puig-Tintoré, JA Vanrell. Ultrasound and color Doppler study of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(Suppl 1):180.
37. Kurjak A, Kupesic S, Breyer B, Sparac V, Jukic S. The assessment of ovarian tumor angiogenesis: what does three-dimensional power Doppler add? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:136-46.
38. Kurjak A, Kupesic S. Transvaginal color Doppler and pelvic tumor vascularity: lessons learned and future challenges. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;145-59.
39. Osmers R, Osmers M, Von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvaginosonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:428-434.
40. JL Alcázar, Matias Jurado. Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on menopausal status, ultrasound morphology, and color Doppler findings. *Gynecol Oncol* 1998;69:146-50.
41. Schutter EM, Sohn C, Kristen P, Möbus V, Crombach G, Kaufmann M *et al*. Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA125, and serum CA72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998;69:56-63.
42. Downey DB. Three-dimensional power Doppler detection of prostatic cancer. Letter. *Am J Roentgenol* 1995:741.