

ORADS-CEUS:

El valor de una nueva herramienta en la caracterización ecográfica de masas anexiales, un estudio en curso.

Estudio subvencionado por SEDIA-Investiga mediante el proyecto
"ORADS-CEUS: Utilidad diagnóstica de las curvas intensidad/tiempo en
ecografía con contraste para la evaluación de masas anexiales, valor
añadido a la clasificación ORADS"/2024.



Lucía Cobano Humanes, Isabel Quijada Pereira,
Paloma Martínez Sebastiá, Mariana Serejo Soares Branco,
Alba Font Pérez, José Vizuete Del Río,
Gregorio Martín Benítez, Andrés Painel Seguel.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

OBJETIVOS

Las técnicas de imagen juegan un papel esencial en el manejo diagnóstico-terapéutico de pacientes con masas ováricas, siendo frecuentemente la ecografía el estudio preferido en la evaluación inicial. Para facilitar y homogeneizar su caracterización, surgen sistemas de estratificación del riesgo basados en opiniones de expertos y datos de estudios multicéntricos. Así se describieron las reglas simples de IOTA² europeas y la más reciente clasificación ORADS¹ anglosajona para la evaluación ecográfica de masas anexiales. Sin embargo, **ninguno de estos modelos incluye parámetros relacionados con la administración de contraste intravenoso ecográfico**. Estudios recientes revelan resultados prometedores al respecto, si bien se centran en los criterios IOTA menos extendidos³, se basan en una pequeña muestra no significativa⁴, se realizan con ecografía transvaginal^{4, 5, 6} o se centran en variables cualitativas duales (captación si/no)^{3, 5, 6}.

La **hipótesis** que se plantea es la siguiente: Se podrían extraer parámetros cualitativos relacionados con el contraste intravenoso en la evaluación ecográfica de masas ováricas potencialmente equivalentes a los obtenidos en resonancia magnética con gadolinio. Su inclusión podría ser de utilidad en la distinción de lesiones ováricas benignas y malignas, así como en la asignación de categorías de riesgo según la clasificación ORADS ecográfica. Esto permitiría una mayor precisión diagnóstica y decisiones terapéuticas más eficientes a partir de una prueba de imagen más económica, rápida y disponible que la resonancia.

Los **objetivos** principales del estudio son:

- A. Evaluar la capacidad de las **curvas de intensidad/tiempo (CIT) de contraste ecográfico** para la distinción entre masas anexiales benignas y malignas.
- B. Valorar la **concordancia** de los datos obtenidos en ecografía con contraste y resonancia magnética, así como de los datos anatomopatológicos en los casos disponibles.
- C. Estudiar la utilidad de su **incorporación al sistema de estratificación ORADS**: ¿Cambia de categoría de riesgo si tenemos en cuenta las CIT?

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo de estudio fue previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación clínica de nuestro centro (Código CEIm 7.22) antes de incluir a ningún paciente en el estudio.

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión específicos para el reclutamiento de pacientes:

- **Criterios de inclusión:** Mujeres mayores de 18 años que acudan al servicio de Ginecología o de Radiología del Hospital Doctor Peset con una masa anexial indeterminada como diagnóstico principal o hallazgo incidental.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes menores de 18 años, gestantes, lactantes o con contraindicaciones para la administración de Sonovue® según su ficha técnica.

A cada paciente seleccionada se le realizan varios estudios:

1. **Estudio basal de ecografía abdominal modo B y Doppler color**, con la correspondiente clasificación de la masa anexial mediante el sistema ORADS para ecografía.
2. **Ecografía con contraste intravenoso** basado en microburbujas (Sonovue®), con posterior evaluación de curvas dinámicas intensidad/ tiempo de captación de contraste.
3. **Estudio de resonancia magnética con gadolinio** aplicando criterios ORADS para RM.

Las **exploraciones ecográficas** son realizadas por el personal responsable de la investigación empleando un transductor convex de 3-6 MHz y aplicando los descriptores de la clasificación ORADS para ecografía. Posteriormente se administra el contraste intravenoso, generalmente utilizando media dosis de Sonovue® (2,4 mL) y lavado posterior con 10 mL de suero fisiológico. Las pacientes no requieren ninguna preparación previa.

Los **estudios de resonancia magnética** se basan en el protocolo estándar para masas ováricas utilizado en el servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Doctor Peset, que incluye secuencias espín eco potenciadas en T1 y T2, T1 con supresión grasa, T1 en fase y fase opuesta, secuencias de difusión y estudio dinámico tras administración de gadolinio.

Las variables estudiadas en ecografía simple modo B y Doppler color son las incluidas como descriptores en la clasificación ORADS e IOTA.

1. **Tipo de lesión:** unilocular sin/con componentes sólidos, multilocular sin/con componente sólido o de apariencia sólida
2. **Tamaño** de la lesión
3. **Márgenes externos** lisos o irregulares
4. **Sombra acústica**
5. En **lesiones de aspecto quístico:** Proyecciones papilares, márgenes internos lisos o irregulares, líquido anecoico o presencia de componentes hiperecogénicos.
6. **Escala Doppler** según ORADS: 1(nulo), 2 (escaso), 3 (intermedio), 4 (intenso).
7. Presencia de **líquido** en fondo de saco o ascitis.
8. Engrosamiento o **nódulos peritoneales** sugestivos de carcinomatosis.

En el estudio mediante ecografía con contraste se evalúan los siguientes parámetros:

- **Captación** de contraste presente o ausente
- **Patrón** morfológico de captación: periférico, central, nodular, heterogéneo
- **Curvas intensidad/tiempo** de captación de contraste de la masa a estudio y del miometrio. Para obtener estas curvas de intensidad/tiempo es necesario realizar un vídeo dinámico en tiempo real de la perfusión de contraste. Posteriormente se procesan las imágenes analizando la captación de contraste a través del tiempo en la región de interés, en este caso dos, el polo sólido de la lesión y el miometrio, obteniendo sus respectivas curvas.

Análogamente a lo descrito en la clasificación ORADS para resonancia magnética, las curvas intensidad/tiempo pueden ser de tres tipos:

- **Tipo 1 (de bajo riesgo):** Captación leve y progresiva de la lesión sin pico inicial bien definido ni meseta posterior.
- **Tipo 2 (de riesgo intermedio):** Realce de la porción sólida de la lesión con una pendiente inicial menor o igual que la del miometrio, con una meseta posterior.
- **Tipo 3 (de alto riesgo):** La lesión presenta realce marcado con una pendiente inicial mayor que la del miometrio, con pico de intensidad y meseta posterior.

El tipo de curva determinará la categoría ORADS para ecografía con contraste (ORADS-CEUS) de la lesión estudiada, clasificándose como ORADS 3, 4 o 5 si presenta una curva tipo 1, 2 o 3 respectivamente.

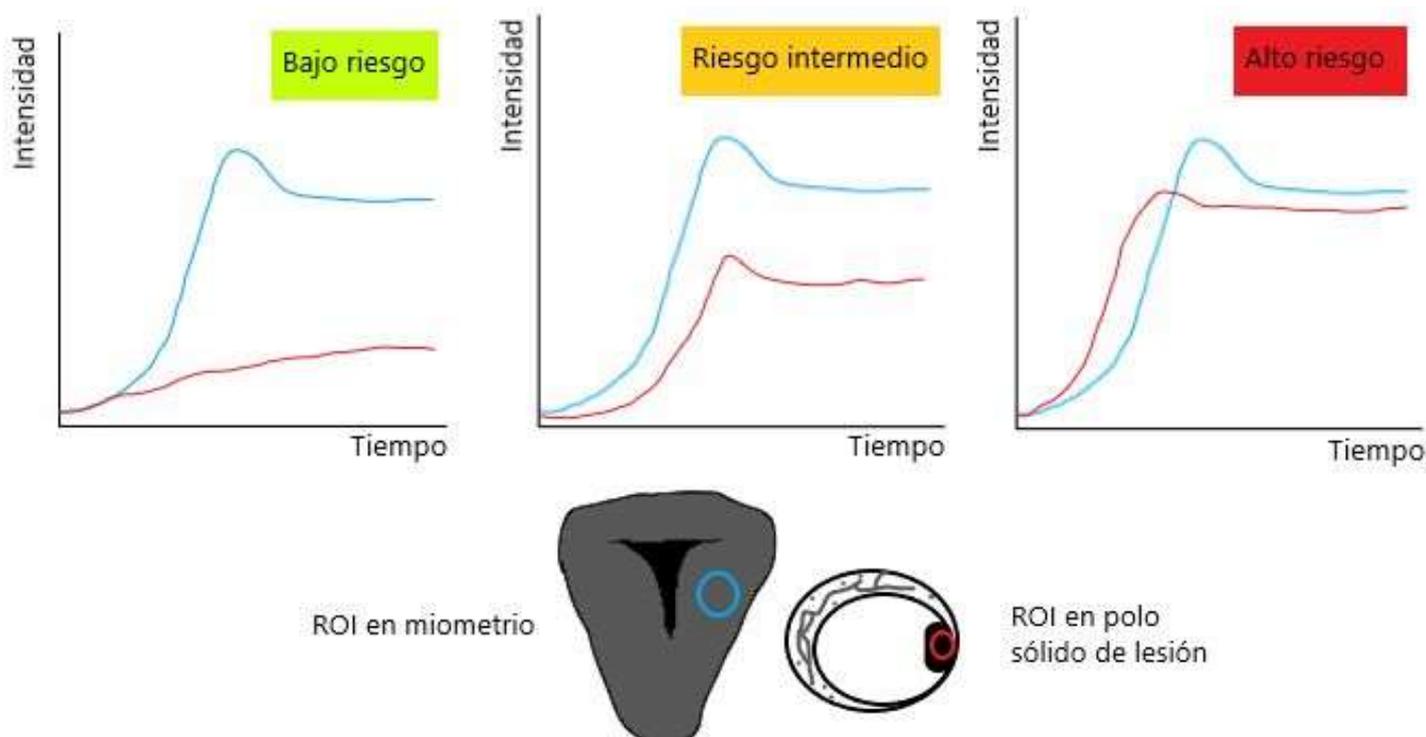


Imagen 1. Tipos de curva intensidad/tiempo de perfusión obtenidas en ecografía con contraste IV. En rojo, la curva de perfusión de la lesión ovárica; en azul, la del miometrio uterino que sirve de referencia.

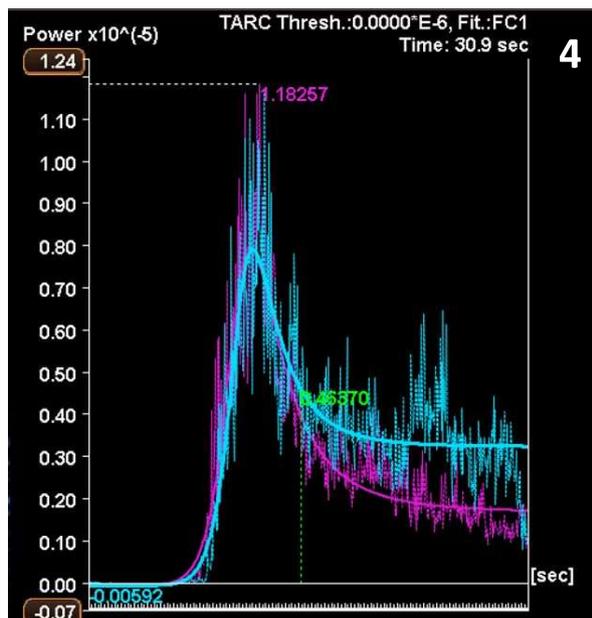
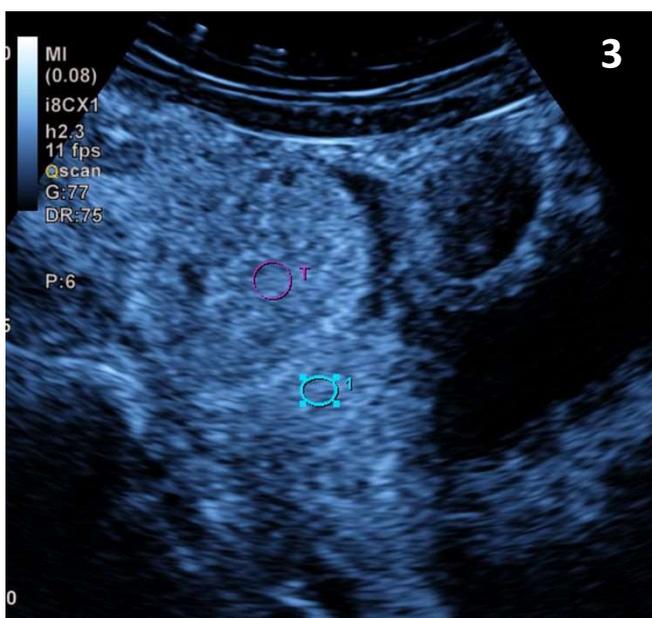
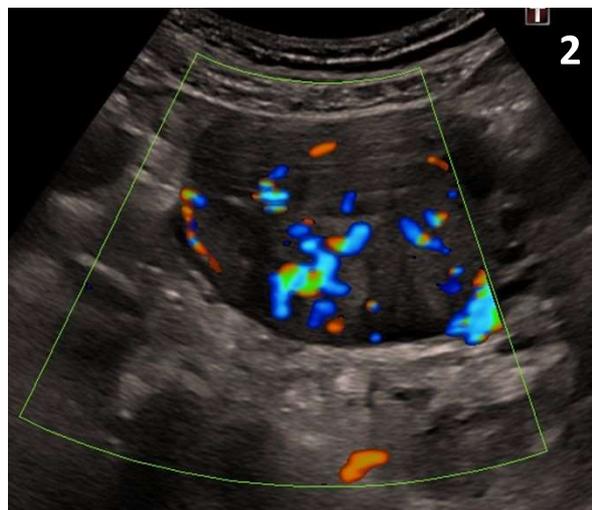
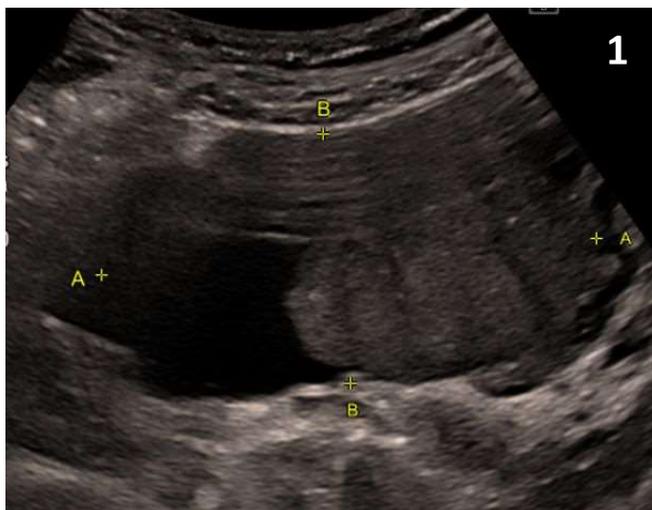


Imagen 2. Ecografía en modo B (1), Doppler color (2) y con contraste (3) centrada en pelvis. Lesión anexial sólido-quística con flujo Doppler color marcado, ORADS ecográfico 4. (4) Tras administración de contraste intravenoso basado en microburbujas, se obtiene una curva intensidad/tiempo tipo 3 o de alto riesgo al comparar la perfusión de la lesión (rosa) con la del miometrio (azul) lo que se corresponde con un ORADS-CEUS de 5. En resonancia magnética la lesión fue clasificada como ORADS-RM 5. La anatomía patológica confirmó que se trataba de un carcinoma endometrioide.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se calcula un tamaño muestral necesario aproximado de 60 pacientes con tumoraciones anexiales, aún no alcanzado.

Con los datos disponibles, se calcula la **sensibilidad, especificidad, precisión y valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN)** de la ecografía con contraste para predecir benignidad y malignidad.

Para valorar el grado de concordancia de la clasificación ORADS obtenida con ecografía con contraste y RM se utiliza el **test estadístico kappa**. Un valor kappa inferior a 0,40 se considera como acuerdo pobre; 0,40- 0,59, moderado; 0,60-0,74, buen acuerdo; y mayor o igual a 0,75, una excelente concordancia.

Para el análisis de las imágenes se utilizará una hoja estandarizada de recogida de datos. Para la descripción de los datos y su análisis se utilizará el programa **EPIDAT o Análisis epidemiológico de datos tabulados**, considerando como significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS PRELIMINARES

Este es un estudio en curso. Se han reclutado hasta ahora 25 pacientes que acudieron a nuestro centro al servicio de Radiodiagnóstico o Ginecología con una masa anexial como diagnóstico principal o incidental. De estas 25:

- Se excluyeron 7 pacientes por el tipo de lesión (1 por tratarse de un mioma uterino y 6 por ser lesiones ováricas quísticas sin componente sólido ni tabiques, y por tanto no aptas para el estudio con contraste ecográfico dada la imposibilidad de obtener curvas de intensidad/tiempo).
- No se pudo completar el estudio en 5 pacientes (1 por rechazo de la propia paciente y 4 porque fueron operadas antes de completar todas las pruebas).



Por tanto, hasta la fecha se ha alcanzado un **tamaño muestral de 13 pacientes**, a las que se ha realizado ecografía simple y doppler, ecografía con contraste intravenoso y resonancia magnética con gadolinio. En cuanto a las características epidemiológicas de la muestra, la edad media fue de 56'23 años con un intervalo de 23 a 87 años, siendo un 62% de ellas menopáusicas (8 de las 13 pacientes).

De las lesiones incluídas, 7 fueron malignas y 6 benignas, si bien 2 de ellas fueron manejadas de forma no invasiva por sus características de benignidad y no se dispone de anatomía patológica.

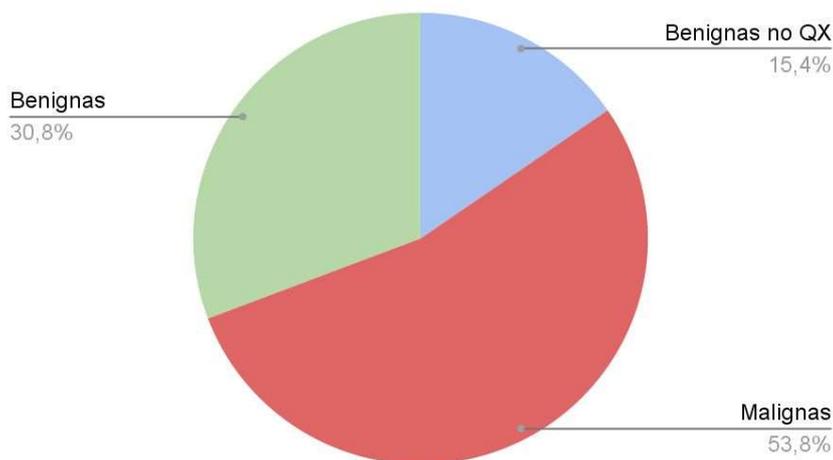
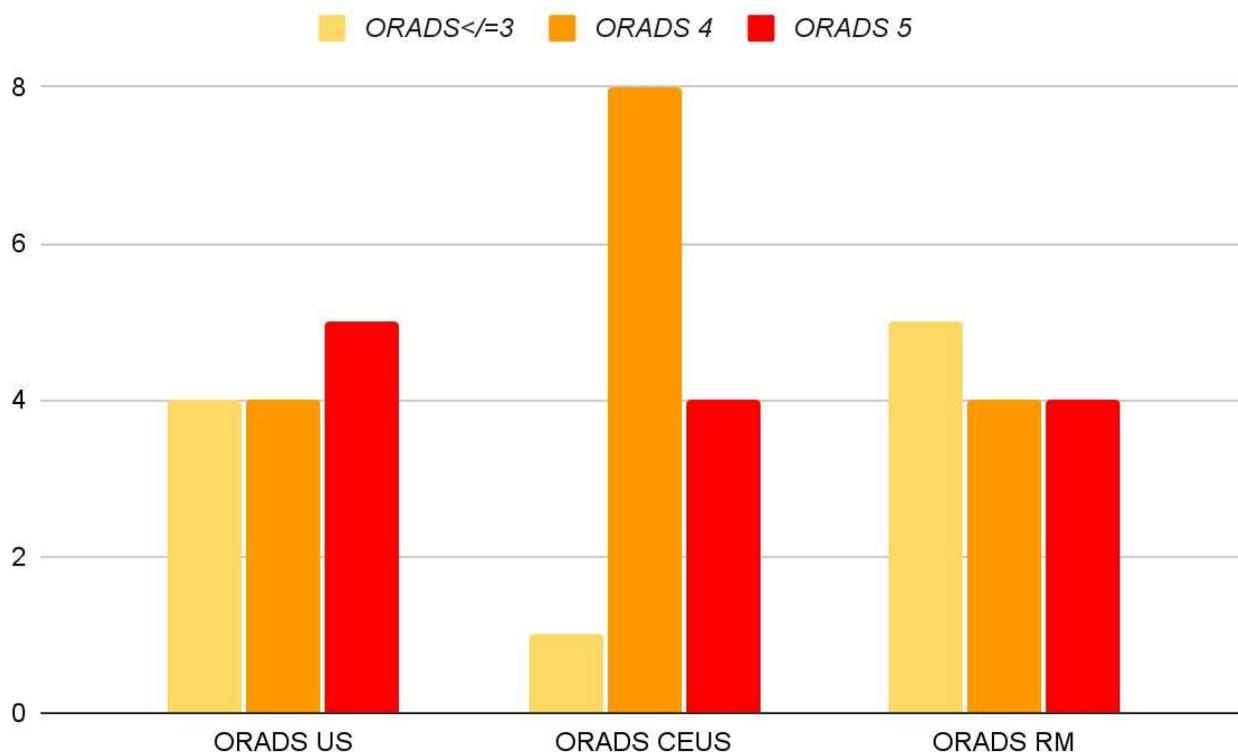


Gráfico 1. Gráfico circular que representa las lesiones malignas (7) y no malignas (6) de la muestra. Este último grupo se ha dividido en lesiones benignas con comprobación anatomopatológica y lesiones probablemente benignas en seguimiento.



Gráfica 2. Gráfica de barras que representa los resultados obtenidos con cada prueba de imagen. En el eje horizontal se muestran las distintas pruebas diagnósticas (en orden: ecografía simple, con contraste y resonancia); en el eje vertical el número de lesiones clasificadas como ORADS 3 o menor (amarillo), ORADS 4 (naranja) y ORADS 5 (rojo).

Los datos obtenidos con ecografía con contraste se compara con el gold standard , en este caso la anatomía patológica, en la tabla siguiente:

		AP		
		Maligno	No maligno	
CEUS	ORADS 3	0	1	1
	ORADS4	3	5	8
	ORADS 5	4	0	4
		7	6	13

Para calcular la capacidad de la ecografía con contraste para predecir benignidad y malignidad se agrupan los resultados en probablemente benignos (ORADS 3) y probablemente malignos (ORADS >3), obteniendo una sensibilidad del 100%, especificidad del 16`67%, valor predictivo positivo del 58`33% y negativo del 100%. Los intervalos de confianza al 95% son demasiado amplios, debido al pequeño tamaño muestral.

		AP		
		Maligno	No maligno	
CEUS	ORADS 3	0	1	1
	ORADS >3	7	5	12
		7	6	13

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	100,00	92,86	100,00
Especificidad (%)	16,67	0,00	54,82
Índice de validez (%)	61,54	31,25	91,83
Valor predictivo + (%)	58,33	26,27	90,39
Valor predictivo - (%)	100,00	50,00	100,00
Prevalencia (%)	53,85	22,90	84,79

De la misma forma se calcula la capacidad de predicción de malignidad y benignidad de la resonancia magnética con gadolinio en nuestra muestra, observando una sensibilidad del 100%, especificidad del 83'33%, valor predictivo positivo del 87'5% y negativo del 100%.

		AP		
		Maligno	No maligno	
RM Gd	ORADS </=3	0	5	5
	ORADS >3	7	1	8
		7	6	13

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	100,00	92,86	100,00
Especificidad (%)	83,33	45,18	100,00
Índice de validez (%)	92,31	73,98	100,00
Valor predictivo + (%)	87,50	58,33	100,00
Valor predictivo - (%)	100,00	90,00	100,00
Prevalencia (%)	53,85	22,90	84,79

Por último, se calculó el grado de concordancia de la clasificación ORADS obtenida mediante ecografía con contraste y con resonancia magnética con el test estadístico Kappa, obteniéndose un valor kappa de 0,46 con un intervalo de confianza al 95% de (0'16, 0'76) y una p de 0'0032.

		RM			
		ORADS 3 o <3	ORADS 4	ORADS 5	
CEUS	ORADS 3	1	0	0	1
	ORADS 4	4	3	1	8
	ORADS 5	0	0	4	4
		5	3	5	13

Acuerdo observado: 0,5714
Acuerdo esperado: 0,3163

Kappa	EE	IC (95,0%)		Valor p
0,3731	0,1769	0,0264	0,7199	0,0266

Analizando los resultados, se visualizó que en dos casos de fibrotecomas ováricos con muy baja señal T2 en resonancia magnética las curvas de intensidad/tiempo en ecografía con contraste fueron tipo 2 o de riesgo intermedio, clasificándose por tanto como ORADS-CEUS 4. Ello contrasta con el ORADS ecográfico y por RM asignado a estas lesiones (ORADS 3 y 2 respectivamente). Esta discordancia refleja la incapacidad de la ecografía para detectar la naturaleza fibrosa de la lesión.

Para evitar estas lesiones fibrosas de bajo riesgo, se decidió calcular el grado de concordancia entre ecografía con contraste y la resonancia magnética con gadolinio únicamente en lesiones probablemente malignas (ORADS 4 y 5), obteniéndose una mejor concordancia con un valor kappa de 0,75, un intervalo de confianza al 95% de (0,33,1) y una p de 0,02.

		RM		
		ORADS 4	ORADS 5	
CEUS	ORADS 4	3	1	4
	ORADS 5	0	4	4
		3	5	8

Acuerdo observado: 0,8750
Acuerdo esperado: 0,5000

Kappa	EE	IC (95,0%)		Valor p
0,7500	0,2264	0,3062	1,0000	0,0285

Kappa mínimo: -0,0667
Kappa máximo: 0,7538

DISCUSIÓN

Los resultados expuestos son preliminares y poco extrapolables debido al pequeño tamaño muestral disponible. No obstante, se pueden hacer varios comentarios sobre los datos obtenidos.

- Con los datos alcanzados hasta la fecha, la evaluación morfológica de las curvas de intensidad/tiempo de contraste con ecografía **no posee mayor capacidad** que la ecografía simple o la resonancia magnética con gadolinio en la distinción de masas anexiales benignas y malignas.
- Existe una **pobre concordancia** entre la ecografía con contraste y la resonancia magnética con gadolinio en la asignación de categoría ORADS para masas anexiales. No obstante, se observa una aparente gran concordancia en los casos de lesiones probablemente malignas (ORADS 4 y 5). Es necesario seguir incluyendo pacientes al estudio para comprobar este dato.
- La ecografía con contraste parece **sobreestimar el riesgo en lesiones con bajo potencial de malignidad**, especialmente en lesiones sólidas con alto componente fibrótico. La elastografía o el análisis de parámetros cuantitativos específicos de perfusión de contraste (como el retraso en la captación de contraste de la lesión en comparación con el miometrio) pueden ser herramientas potencialmente útiles en estos casos, si bien es necesario seguir estudiando al respecto.
- **La morfología de las curvas intensidad/tiempo obtenidas con contraste ecográfico y gadolinio son equiparables y similares en morfología e intensidad.** Por lo tanto, la ecografía con contraste podría constituir una alternativa a la resonancia magnética con gadolinio en casos seleccionados, por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal o dispositivos médicos no compatibles. Incluso se podrían realizar protocolos acortados de resonancia magnética sustituyendo la ecografía con contraste a las secuencias de perfusión con gadolinio, siendo la ecografía una técnica más rápida, económica y accesible, y el Sonovue un medio de contraste con escasas contraindicaciones, menos efectos secundarios y menos impacto ambiental que el gadolinio.

CONCLUSIÓN

Los resultados preliminares de este estudio no demuestran una mayor capacidad de la ecografía con contraste respecto a otras técnicas de imagen en la distinción de masas anexiales benignas y malignas. Tampoco se ha demostrado una mayor concordancia con la resonancia magnética en la estratificación de riesgo de las lesiones.

No obstante, se ha observado que las curvas de intensidad/tiempo obtenidas con ecografía y resonancia magnética son equiparables y por tanto un dato potencialmente obtenible con una técnica más económica, rápida y accesible que la resonancia magnética, utilizando un medio de contraste con escasas contraindicaciones y menos efectos secundarios e impacto ambiental que el gadolinio, así como en casos en los que la resonancia magnética o el gadolinio estén contraindicados.

Por último, cabe señalar una vez más que son datos extraídos de una muestra demasiado pequeña para ser extrapolables. Es un estudio en curso y se siguen recogiendo datos e incluyendo a pacientes a día de hoy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andreotti R, Timmerman D, Strachowski L, Froyman W, Benacerraf B, Bennett G, et al. O-RADS US risk stratification and management system: a consensus guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020; 294(1):168-185.
2. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2013;41(1):9-20.
3. Xu A, Nie F, Liu T, Dong T, Bu L, Yang D. Adnexal masses: Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound using the simple rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics*. 2021;157(3):568-573
4. Delaney L, Machado P, Torkzaban M, Lyshchik A, Wessner C, Kim C, et al. Characterization of Adnexal Masses Using Contrast-Enhanced Subharmonic Imaging: A Pilot Study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020;39(5): 977-985.
5. Testa A, Ferrandina G, Fruscella E, Van Holsbeke C, Ferrazzi E, Leone F, et al. The use of contrasted transvaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: a preliminary study. *Journal of ultrasound in medicine*. 2005; 24(9):1267-1278.
6. Testa A, Timmerman D, Exacoustos C, Fruscella E, Van Holsbeke C, Bokor D, et al. The role of CnTI-SonoVue in the diagnosis of ovarian masses with papillary projections: a preliminary study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007; 29(5):512-516.
7. Basha M, Metwally M, Gamil SA, Khater HM, Aly SA, El Sammak AA, et al. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. *European Radiology*. 2021;31(2):674-684.
9. Cano DGS, Flores HAC, De los Santos Farrera O, Martinez NBG, Céspedes DS. Sensitivity and Specificity of Ultrasonography Using Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Classification Versus Pathology Findings for Ovarian Cancer. *Cureus*. 2021;13(9).
10. Thomassin-Naggara I, Poncelet E, Jalaguier-Coudray A, Guerra A, Fournier LS, Stojanovic S, et al. Ovarian-Adnexal Reporting Data System Magnetic Resonance Imaging (O-RADS MRI) score for risk stratification of sonographically indeterminate adnexal masses. *JAMA network open*. 2020;3(1):e1919896-e1919896 .