

# Εξελίξεις όσον αφορά στη χρήση της υπερηχογραφίας στη γυναικολογική ογκολογία

## 1

*Ε. Ασημακόπουλος*

Η εφαρμογή της υπερηχογραφίας στη γυναικολογική ογκολογία αποτελεί αντικείμενο έρευνας από την πρώτη ιδέα για εφαρμογή των υπερήχων στο ανθρώπινο σώμα. Η πρώτη δημοσίευση έγινε από τον Ian Donald το 1958 στο περιοδικό Lancet με τον τίτλο “Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound”.

Από τότε εφαρμόστηκαν όλες οι μετέπειτα τεχνικές και τεχνολογίες με σκοπό τη διερεύνηση κοιλιακών μαζών στη γυναικεία κύβηλο. Οι μάζες αυτές κατά κύριο λόγο ωοθηκικής προέλευσεως διερευνήθηκαν με στατικούς υπερήχους και στη συνέχεια με real time διακοιλιακή υπερηχογραφία. Μετά το 1985 εφαρμόστηκε η διακοιλιακή υπερηχογραφία που βελτίωσε σημαντικά τη διακριτική ικανότητα των υπερήχων.

Η διερεύνηση αφορά συνήθως στις μάζες των εξαρτημάτων προκειμένου να γίνει διάκριση αν πρόκειται για προέλευση από τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, τη μήτρα ή τα γειτονικά όργανα, όπως το παχύ έντερο και η ουροδόχος κύστη. Πρόκειται για μάζες που αναπτύσσονται σιωπηλά και αργούν να δώσουν συμπτώματα. Προσπάθειες που έγιναν για πρώιμη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τέτοια προσπάθεια είχε αποτέλεσμα στο να χειρουργηθεί μεγάλος αριθμός γυναικών με καλοήθεις παθήσεις, ενώ υπάρχουν και σημαντικές δυσκολίες στην εφαρμογή τέτοιου είδους προγραμμαμάτων πρόληψης του καρκίνου των ωοθηκών.

Ο καρκίνος της μήτρας είναι κατά κύριο λό-

γο καρκίνος του ενδομητρίου που αναφέρεται ως «καλός» καρκίνος, με την έννοια ότι δίνει έγκαιρα συμπτώματα με συνεχή αιμόρροια εκ των γεννητικών οργάνων και τη διαταραχή γενικά της εμμήνου ρύσεως και έτσι δεν εξαρτάται από την υπερηχογραφική εικόνα, αλλά από τη διαγνωστική απόξεση και την υστεροσκοπική.

### **Τα όρια της υπερηχογραφίας σήμερα**

Η υψηλής συχνότητας διακοιλιακή υπερηχογραφία της διαβάθμισης του γκρι (gray scale) μπορεί να δώσει υψηλής διακριτικής ικανότητας εικόνες που πλησιάζουν τη μακροσκοπική εικόνα του χειρουργικού παρασκευάσματος. Η μέθοδος έχει ευρύτατη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη, αφού είναι γρήγορη, αξιόπιστη και πολύ καλά ανεκτή από την εξεταζόμενη γυναίκα. Καμία άλλη απεικονιστική μέθοδος των εξαρτηματικών μαζών δε φάνηκε ανώτερη αυτής της υπερηχογραφίας δύο διαστάσεων, όπως αναφέρεται στο ACOG Practice Bulletin, 2007. Ακολουθούν η Doppler υπερηχογραφία, η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η τομογραφία ποζιτρονίων και ο προσδιορισμός των επιπέδων CA 125 (πίνακας).

### **Μέθοδοι για εκτίμηση των εξαρτηματικών μαζών**

Η διακοιλιακή υπερηχογραφία είναι επίσης χρήσιμη για μάζες που ξεπερνούν την ελάχιστη κύβηλο και αναπτύσσονται στην κατώτερη κοιλιακή χώρα. Έτσι μπορεί να γίνει συλλογή

Μέθοδος	Ευαισθησία	Ειδικευση
Δύο διαστάσεων δια- κολπική υπερηχογραφία	0.82-0.91%	0.68-0.81%
Doppler υπερηχογραφία	0.86%	0.91%
Αξονική Τομογραφία	0.90%	0.75%
Μαγνητική Τομογραφία	0.91%	0.88%
Τομογραφία ποζιτρονίων	0.67%	0.79%
Μέτρηση επιπέδων CA 125	0.78%	0.78%

Πίνακας δημοσιευμένος στο *ACOG Practice Bulletin Management of Adnexal Masses. Obstet & Gynecol 2007 July 1;110:201-13*

πληροφοριών για το μέγεθος της μάζας, όπου μετρώντας τις τρεις διαστάσεις της μάζας γίνεται ο προσδιορισμός του γεωμετρικού όγκου της μάζας σε κυβικά εκατοστά. Ακόμα υπάρχουν πληροφορίες για τη σύσταση της μάζας ( κυστική – συμπαγής – μικτής υφής) και αν η μάζα είναι αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη, εμφανίζει ή όχι διαφράγματα, τοιχωματικά οζίδια και θηλώδεις προσεκβολές. Σημασία έχει ακόμα η ύπαρξη ελεύθερου υγρού στο δονυλάσειο χώρο ή ασκητικού υγρού στην υπόλοιπη κοιλιακή χώρα.

Προσπάθεια έγινε τα τελευταία χρόνια για προσδιορισμό του κινδύνου για ύπαρξη κακοήθειας με διάφορα συστήματα βαθμολόγησης των διαφόρων υπερηχογραφικών στοιχείων (scoring systems). Γενικά υπάρχει συμφωνία στο ότι διανγείς κύστες με λεπτά και ομαλά τοιχώματα, χωρίς διαφράγματα και χωρίς συμπαγή στοιχεία, έχουν χαμηλό κίνδυνο για κακοήθεια.

Το έγχρωμο Doppler δίνει τη δυνατότητα μέτρησης της ροής του αίματος στο συμπαγές τμήμα διαφόρων μαζών και αυξάνει την εξειδίκευση της υπερηχογραφίας δύο διαστάσεων. Ο ρόλος του έγχρωμου Doppler παραμένει συζητήσιμος αφού το εύρος των τιμών PI, RI και μεγίστης συστολικής ταχύτητας ροής τόσο σε καλοήθεις όσο και σε κακοήθεις όγκους εμφανίζει επικάλυψεις στις περισσότερες δημοσιεύσεις. Η επί μέρους αξιολόγηση της «χασοτικής» αγγείωσης σε προσεκβολές, συμπαγείς περιοχές και πεπαχυμένα διαφράγματα με την τρισδιάστατη υπερηχογραφία και την προσθήκη του Power Doppler αυξάνει τη διαγνωστική ικανότητα της υπερηχογραφίας. Τα τελευταία τρία χρόνια οι ερευ-

νητικές μελέτες δε φάνηκε να προσθέτουν σημαντικά στοιχεία στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

### Πρώιμη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών

Σε μία προσπάθεια να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της ετήσιας ενδοκολπικής υπερηχογραφικής εξέτασης οι van Nagell JR Jr και συν. 2007 έκαναν 25,327 υπερηχογραφήματα από το 1987 μέχρι το 2005. Μεταξύ 364 ασθενών με επιμένουσα ωοθηκική μάζα βρέθηκαν 35 με πρωτοπαθή διηθητικό καρκίνο των ωοθηκών, 9 με ορώδη ωοθηκικό καρκίνο χαμηλού κακοήθους δυναμικού και 7 με μεταστατικούς καρκίνους. Από αυτές, 28 ασθενείς ήταν σταδίου I, 8 ήταν σταδίου II και 8 ήταν σταδίου III. Τέσσερις ασθενείς κατέληξαν από τη νόσο, 2 ασθενείς κατέληξαν από άλλες αιτίες και 38 ασθενείς επέζησαν από 0.5 μέχρι 15.8 έτη μετά τη διάγνωση (μέσος όρος 5.3 έτη). Συμπερασματικά αναφέρθηκε για την ετήσια ενδοκολπική υπερηχογραφική εξέταση ευαισθησία 85.0%, ειδικότητα 98.7%, θετική προγνωστική αξία 14.01%, και αρνητική προγνωστική αξία 99.9%. Η ετήσια εξέταση φάνηκε να βοηθάει στην πρώιμη αναγνώριση της νόσου, αλλά δεν ήταν δυνατόν να ανιχνεύσει τη νόσο όταν η ωοθήκη ήταν φυσιολογικού μεγέθους. Οι Kobayashi H και συν. 2008 από την Ιαπωνία, μεταξύ 1985 και 1999, εξέτασαν 41,688 ασυμπτωματικές γυναίκες, με ετήσιο υπερηχογραφικό έλεγχο και προσδιορισμό του CA125 και 40,799 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Διαγνώστηκαν 27 περιπτώσεις με καρκίνο στην ομάδα του ετησίου υπερηχογραφικού ελέγχου με διάγνωση στο στάδιο I σε ποσοστό 63% και στην ομάδα ελέγχου υπήρξαν 32 γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών στο στάδιο I σε ποσοστό 38%.

### Ενδοκολπική Υπερηχογραφία και έγχρωμο Doppler στον καρκίνο των ωοθηκών

Σε μία πολυκεντρική μελέτη της Διεθνούς Ομάδος Ανάλυσης των Ωοθηκικών Όγκων

(International Ovarian Tumor Analysis-IOTA group) οι Van Calster B και συν. 2007, έκαναν σύγκριση της υπερηχογραφικής εξέτασης και των επιπέδων CA-125. Έτσι 1066 γυναίκες με επιμένουσες ωοθηκικές μάζες υποβλήθηκαν σε ενδοκολπικό υπερηχογράφημα, με εφαρμογή του εγχρώμου Doppler, από έμπειρους εξεταστές σε χρονικό διάστημα 120 ημερών πριν την χειρουργική επέμβαση. Σε 809 γυναίκες έγινε και προσδιορισμός των επιπέδων CA-125, προ της επεμβάσεως. Τα ευρήματα από το υπερηχογράφημα διακρίθηκαν σε μάζες καλοήθεις και κακοήθεις και κατατάχθηκαν ορθά σε ποσοστό 93% ( 90,9 %-94,6%). Αντίστοιχα τα επίπεδα CA-125 πέτυχαν την κατάταξη αυτή σε ποσοστό 83% (80,3%-85,6%). Το συμπέρασμα ήταν ότι τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ήταν πλέον αξιόπιστα στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων. Η ίδια ομάδα ερευνητών, οι Timmerman D και συν 2007, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνεκτίμηση των επιπέδων CA-125 δε βελτιώνει τη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων.

Οι Timmerman D και συν. 2008 σε ένα σύστημα βαθμολόγησης για διάκριση καλοήθων και κακοήθων μαζών των εξαρτημάτων συμπεριέλαβαν 42 παραμέτρους για το κλασικό δύο διαστάσεων υπερηχογράφημα και έξι παραμέτρους για το έγχρωμο Doppler. Εξετάστηκαν 1066 ασθενείς με 1233 εξαρτηματικές μάζες, 903 καλοήθεις (73%) και 330 κακοήθεις όγκοι (27%). Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι όγκοι μπορεί να ξεχωρίσουν ακολουθώντας απλές υπερηχογραφικές παραμέτρους. Για όγκους που δεν είναι εύκολο να καταταγούν πρέπει να ζητείται η γνώμη ενός πλέον έμπειρου εξεταστού. Η ίδια ομάδα ερευνητών με τους Van Holsbeke C και συν. 2007 ένα χρόνο ενωρίτερα είχαν δημοσιεύσει παρόμοια αποτελέσματα προφανώς και από το ίδιο υλικό ασθενών.

### **Τρισδιάστατη 3D Υπερηχογραφία και έγχρωμο Doppler στον καρκίνο των ωοθηκών**

Οι Geomini PM και συν. 2007 και Geomini PM και συν. 2006 σε πολυκεντρικές μελέτες συνέκριναν την δύο διαστάσεων υπερηχογραφία με την τρισδιάστατη, στη διάγνωση κακοήθειας στις ωοθήκες. Μία εβδομάδα πριν τη χειρουργική επέμβαση 181 γυναίκες εξετάστηκαν υπερηχογραφικά. Μετά την επέμβαση η ιστολογική εξέταση κατέταξε 144 σε καλοήθεις και 37 μάζες σε κακοήθεις. Στο περιορισμένο αυτό υλικό η τρισδιάστατη υπερηχογραφία φάνηκε να μπορεί να βελτιώσει τη διάκριση καλοήθων και κακοήθων μαζών.

Οι Dai SY και συν. 2008 σε 36 περιπτώσεις συνέκριναν τη διαγνωστική ακρίβεια της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας με έγχρωμο Doppler με αυτή της κλασικής δύο διαστάσεων υπερηχογραφίας, της μαγνητικής τομογραφίας και της τομογραφίας ποζιτρονίων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν βελτιώθηκε η διαγνωστική ακρίβεια. Οι Sladkevicius P και συν. 2007 και Jokubkiene L και συν. 2007 μελέτησαν σε 104 και 106 γυναίκες αντίστοιχα την τρισδιάστατη υπερηχογραφία και συμπέραναν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αλλά προσθέτει λίγο στην κλασική υπερηχογραφία και οι Kalmantis K. και συν. 2007 σε 172 γυναίκες κατέληξαν στο ότι η τρισδιάστατη υπερηχογραφία μπορεί να βελτιώσει την προεγχειριτική εκτίμηση. Αντίθετα οι Guerriero S και συν. 2007 σε 153 ασθενείς συμπέραναν ότι έχει χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια.

Τέλος, οι Testa AC συν. 2007, οι οποίοι μελέτησαν 33 γυναίκες με ωοθηκικές μάζες με θηλώδεις προεσεκβολές και χορήγηση ενδοφλεβίων ενισχυτικών μέσων που παράγουν μικροφουσαλίδες ώστε να διαγράφονται θεαματικά τα διάφορα τριχοειδή αγγεία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τεχνική αυτή δεν βελτίωσε τη διάκριση κακοήθων μαζών από αυτές οριακής κακοήθειας.

### **Ενδοκολπική Υπερηχογραφία και έγχρωμο Doppler στον καρκίνο του ενδομητρίου**

Οι Epstein E και συν. 2006 σε μία προοπτική μελέτη εξήτασαν γυναίκες με την δύο διαστάσεων ενδοκολπική υπερηχογραφία και την με έγχρωμο Doppler αγγειογραφία και προσπάθησαν να διακρίνουν καλοήθεις και κακοήθεις καταστάσεις σε 95 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μητρορραγία ή με πάχος ενδομητρίου  $>$  ή  $= 4.5$  mm. Ως συμπέρασμα φάνηκε ότι η ετερογενής ηχογένεια και η ακανόνιστη επιφάνεια εστιακών βλαβών και η ύπαρξη υγρού στην ενδομήτρια κοιλότητα αποτελούν στοιχεία ύποπτα για κακοήθεια, ενώ το έγχρωμο Doppler προσφέρει ελάχιστα στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων καταστάσεων. Οι Orolskiene G και συν. 2007 με την δύο διαστάσεων ενδοκολπική υπερηχογραφία και την power Doppler αγγειογραφία προσπάθησαν να διακρίνουν καλοήθεις και κακοήθεις καταστάσεις σε 120 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μητρορραγία ή με πάχος ενδομητρίου  $>$  ή  $= 4.5$  mm. Οι εξετάσεις βιντεοσκοπήθηκαν και αναλύθηκαν από δύο εξεταστές με πάνω από 15 έτη εμπειρία. Η συμφωνία μεταξύ των εξεταστών ήταν μέτρια ως καλή.

Οι Kanat-Pektas M και συν. 2008 σε 120 γυναίκες που διαγνώστηκε καρκίνος του ενδομητρίου και είχαν υποβληθεί σε ενδοκολπική Doppler υπερηχογραφικό έλεγχο, έδειξαν το υπερηχογράφημα να εμφανίζει μέτρια ευαισθησία και μέτρια προς υψηλή εξειδίκευση. Το μέσο πάχος του ενδομητρίου ήταν  $25.6 \pm 13.4$  mm (range 6-88 mm). Σε 37 (30.8%) ασθενείς δεν έγινε δυνατό να φανεί το βάθος της διήθησης και σε άλλες 17 (14,2%) περιπτώσεις υποτιμήθηκε, ενώ υπερεκτιμήθηκε σε άλλες 20 (16,7%).

### **Τρισδιάστατη 3D Υπερηχογραφία και έγχρωμο Doppler στον καρκίνο του ενδομητρίου**

Οι Makris N και συν. 2007 μελέτησαν 242 γυναίκες με μητρορραγία και τις εξέτασαν με 3D υπερηχογραφία και υστεροσκοπία και συνέ-

κριναν τις δύο μεθόδους. Με την τρισδιάστατη υπερηχογραφία βρέθηκε συμφωνία με την υστεροσκοπία σε 28 από τους 30 πολύποδες, στα 22 από τα 22 ινομύματα, στις 4 από τις 4 συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, σε 10 από τις 10 περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου, στις 8 από τις 12 περιπτώσεις ενδομήτριων συμφύσεων και στις 165 από τις 165 περιπτώσεις φυσιολογικού ενδομητρίου. Η 3D υπερηχογραφία παρουσίασε ευαισθησία 93.5%, ενώ η υστεροσκοπία 98.7%. Εξειδίκευση 99.4% και 99.4%. Η θετική προγνωστική αξία ήταν 98.6% και 98.7%. Τέλος η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 97% και 99.4% αντίστοιχα για τις δύο μεθόδους.

Προκειμένου να εκτιμήσουν την ακρίβεια στη μέτρηση του γεωμετρικού όγκου του ενδομητρίου και στην τρισδιάστατη power Doppler υπερηχογραφία στον καρκίνο και στην υπερπλασία του ενδομητρίου οι Odeh M και συν. 2007 μελέτησαν 56 γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές και 89 περιεμμηνοπαυσιακές που παρουσίαζαν μητρορραγίες. Ενενήντα γυναίκες (62%) είχαν φυσιολογική ιστολογική εξέταση, 26 (17.9%) είχαν ενδομήτριο πολύποδα, 18 (12.5%) υπερπλασία και 11 (7.6%) είχαν καρκίνο του ενδομητρίου. Το μέσο πάχος ενδομητρίου ήταν 11 mm και ο μέσος όγκος 6.87 cc στην ομάδα των φυσιολογικών ευρημάτων και 15.5 mm πάχος και 15.5 cc όγκος σε αυτή με παθολογικά ευρήματα. Συμπέραναν έτσι ότι ο καλύτερος δείκτης για τον καρκίνο του ενδομητρίου ήταν γεωμετρικός όγκος 3.56 cc ή περισσότερο (ευαισθησία 93.1% και εξειδίκευση 36.2%).

Οι Mercé LT και συν. 2006 σε 25 γυναίκες κατά τη χορήγηση hCG για διέγερση των ωοθηκών και σε 10 με ενδομήτριο καρκίνο και σε άλλες 5 με υπερπλασία του ενδομητρίου, απέδειξαν ότι υπάρχει ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών και καλή αναπαραγωγή των μετρήσεων στη μέτρηση του γεωμετρικού όγκου του ενδομητρίου και των δεικτών αγγειοβρίθειας (vascularization index, VI), δείκτη ροής (flow index, FI;) και δείκτη ροής αγγ-

γειοβρίθειας (vascularization flow index, VFI) στην τρισδιάστατη power Doppler υπερηχογραφία της αγγείωσης του ενδομητρίου. Ένα έτος αργότερα η ίδια ομάδα ερευνητών, Mercé LT και συν. 2007, συνέκριναν τα ανωτέρω στοιχεία από 84 γυναίκες με μητρορραγία, 29 με υπερπλασία και 55 με καρκίνο του ενδομητρίου πριν την επέμβαση και συμπέραναν με βάση την αγγειακή ροή εντός όγκου με την δύο διαστάσεων ενδοκολπική υπερηχογραφία και την 3D power Doppler αγγειογραφία ότι μπορούν να προβλέψουν την εξάπλωση του καρκίνου του ενδομητρίου στο μυομήτριο. Πρόσφατα οι ίδιοι ερευνητές, Alcazar JL και συν. 2009, προσπάθησαν να διακρίνουν με την προαναφερθείσα τεχνική καλοήθεις και κακοήθεις καταστάσεις σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μητρορραγία ή με πάχος ενδομητρίου  $> 5 \text{ mm}$ . Έτσι σε 99 γυναίκες που εξετάστηκαν κατέληξαν ότι η μέτρηση του γεωμετρικού όγκου του ενδομητρίου και των δεκτών αγγειοβρίθειας μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση αυτή.

Όπως προαναφέρθηκε, πέρα από τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των διαφόρων ερευνητικών ομάδων σχετικά με την εφαρμογή των υπερήχων στη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών και του ενδομητρίου δεν προέκυψαν νέες γνώσεις. Επί 50 χρόνια γίνεται εφαρμογή των υπερήχων στη γυναικολογική ογκολογία και σήμερα δίδεται η εντύπωση ότι η εφαρμογή της μεθόδου έφτασε στα ανώτερα όρια της. Δε φαίνεται να υπάρχει δυνατότητα για περαιτέρω αύξηση της διακριτικής ικανότητας μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μαζών, όπως αυτό γίνεται στο παρασκευάσμα του Παθολογοανατόμου, όπου εκτιμάται η διηθητική ανάπτυξη του νεοπλασματος και οι πυρηνικές ατυπίες και πυρηνοκινησίες.

### Βιβλιογραφία

ACOG Practice Bulletin Management of Adnexal Masses. *Obstet & Gynecol* 2007 July 1;110:201-13  
van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonogra-

phy: findings of 25,000 women screened. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1887-96

Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 May-Jun;18(3):414-20.

Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun; 31(6):681-90

Van Holsbeke C, Van Calster B, Valentin L. et al. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4440-7

Van Calster B, Timmerman D, Bourne T et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Nov 21; 99(22):1706-14

Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, et al. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4194-200

Geomini PM, Coppus SF, Kluivers KB et al. Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses? *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):153-9.

Geomini PM, Kluivers KB, Moret E, et al. Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol*. 2006 Nov;108(5): 1167-75

Dai SY, Hata K, Inubashiri E, et al. Does three-dimensional power Doppler ultrasound improve the diagnostic accuracy for the prediction of adnexal malignancy? *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Jun;34(3): 364-70

Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Contribution of morphological assessment of the vessel tree by three-dimensional ultrasound to a correct diagnosis of malignancy in ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Nov;30(6):874-82

Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Feb;29(2):215-25

Kalmantis K, Papageorgiou T, Rodolakis A, et al. The role of three-dimensional (3D) sonography and 3D

- power Doppler in the preoperative assessment of borderline ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(5):381-5.
- Guerriero S, Ajossa S, Piras S et al. Three-dimensional quantification of tumor vascularity as a tertiary test after B-mode and power Doppler evaluation for detection of ovarian cancer. *J Ultrasound Med.* 2007 Oct;26(10):1271-8
- Testa AC, Timmerman D, Exacoustos C, et al. The role of CnTI-SonoVue in the diagnosis of ovarian masses with papillary projections: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):512-6
- Epstein E, Valentin L. Gray-scale ultrasound morphology in the presence or absence of intrauterine fluid and vascularity as assessed by color Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jul;28(1): 89-95 .
- Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness  $\geq 4.5$  mm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Sep;30(3):332-40
- Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. et al. The evaluation of endometrial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography: *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Jun;277(6):495-9
- Makris N, Skartados N, Kalmantis K et al. Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy. : *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(1):39-42.
- Odeh M, Vainerovsky I, Grinin V. et al. Three-dimensional endometrial volume and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2007 Aug; 106(2):348-53
- Mercé LT, Alc\_zar JL, Engels V, et al. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: intraobserver reproducibility. *Gynecol Oncol.* 2006 Mar;100(3):544-50.
- Mercé LT, Alc\_zar JL, L\_pez C, et al. Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2007 Oct;26(10):1279-87
- Alcazar JL, Galvan R. Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1):44.e1-6.