

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et obstétrique**

—
**tome XXIX
publié le 30.11.2005**



*VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2005*

Apport du Doppler pour le diagnostic des tumeurs pelviennes

État de l'art et perspectives

H. MARRET, F. TRANQUART*,
S. SAUGET, L. VINATIER, J. LANSAC
(Tours)

INTRODUCTION

Face à une symptomatologie où, en guise de dépistage, l'échographie pelvienne transpériéale et endovaginale est l'examen de référence en matière de diagnostic pour la pathologie annexielle et utérine, si 2 % des masses annexielles sont des tumeurs malignes ou à malignité limitée et 10 % des femmes ayant des saignements après la ménopause ont un cancer de l'endomètre, bien souvent il s'agit de pathologie bénigne allant du kyste dermoïde à l'endométriose ou du fibrome au polype. Il convient, en matière de diagnostic, de pouvoir séparer bénin et malin mais aussi fonctionnel ou organique pour l'ovaire ou fibrome et polype pour l'utérus car cela conditionne bien souvent le choix de la thérapeutique ou de la voie d'abord chirurgicale. En ouvrant l'accès à la vascularisation des organes, le Doppler nous permet de déceler les modifications vasculaires provoquées par les tumeurs malignes ou bénignes, l'étude de la macrovascularisation par cette technique non invasive est devenue possible et nous en démontrerons l'utilité en première ligne. Comme pour l'obstétrique, il

* Département de Gynécologie, Obstétrique, Médecine fœtale et Reproduction humaine.
Groupement d'Imagerie médicale, Service de médecine nucléaire et Ultrasons
Hôpital Bretonneau - 37044 TOURS CEDEX 1.

y a besoin d'échographies et d'échographistes de référence, afin d'affiner le diagnostic des pathologies retrouvées et d'utiliser toutes les nouvelles techniques ultrasonores pour les décrire et pour monitorer les différentes thérapeutiques. Cela s'applique par exemple à l'analyse des phénomènes d'angiogénèse qui concernent les modifications précoces des petits vaisseaux et de la microcirculation. De même, les thérapeutiques actuellement proposées sont tournées vers la destruction ou la réduction de la vascularisation des tumeurs. Il est devenu nécessaire d'avoir accès facilement à la microvascularisation d'un organe. L'approche de cette néovascularisation est possible par l'utilisation de produits de contraste ultrasonores comme le Lévovist® ou le Sonovue®. Nous avons donc pour principal objectif de recenser ce qui est acquis en pratique courante concernant l'utilisation du Doppler en pathologie gynécologique tumorale. L'objectif secondaire est de montrer que l'échographie Doppler est l'examen de monitoring tumoral par excellence et de définir quelles sont les indications et les performances actuelles de l'utilisation d'échographie de niveau 2 en matière de pathologies tumorales gynécologiques.

LES PARAMÈTRES DOPPLER

Le développement des tumeurs bénignes et malignes dépend de la présence de vaisseaux supplémentaires ou néoangiogénèse. Si les caractéristiques des vaisseaux des tumeurs bénignes semblent peu différentes des vaisseaux normaux, en revanche les néovaisseaux tumoraux possèdent des particularités qui les différencient d'une vascularisation normale, étant constitués d'une média pauvre en fibres musculaires, voire totalement dépourvue de gaine élastique. Il existe par ailleurs de nombreux shunts ou lacs artérioveineux au sein des tumeurs malignes. Le Doppler couleur (1) ajoute deux types d'éléments : en premier, une séméiologie échographique descriptive, avec obtention d'une cartographie vasculaire qualitative mais aussi quantitative ; et en second une évaluation hémodynamique quantitative des flux circulants.

Deux types de paramètres vont alors pouvoir être mesurés :

Les premiers vont utiliser le *power Doppler* ou Doppler énergie. L'utilisation des sondes de haute définition et du *power Doppler* associés aux logiciels informatiques très performants des appareils d'échographie les plus récents permet la détection de vitesses de l'ordre de

0,2 cm/sec et donc de très petits vaisseaux. Il en résulte des paramètres qui vont décrire la vascularisation, tout d'abord par la localisation (centrale, périphérique, régulière, circulaire ou pénétrante, arborescente ou disparate), et par la quantification en nombre, en utilisant des méthodes subjectives, semi-quantitatives ou quantitatives avec l'aide récente de l'informatique. La mesure d'un index vasculaire ou *power Doppler index* (PDI), représentant le nombre de pixels colorés d'une image divisé par le nombre de pixels total, permet de quantifier la vascularisation d'une tumeur, donnant ainsi un paramètre objectif. L'échographie en trois dimensions permet d'apprécier la répartition, la forme et le trajet mais aussi la densité des vaisseaux.

Les seconds sont hémodynamiques; les modifications pariétales des vaisseaux tumoraux les rendent plus extensibles. L'association de ces altérations à des shunts artérioveineux va entraîner une chute des résistances distales mais également proximales. Il se produit une modification des flux avec impédance faible et vitesse élevée. De nombreux paramètres ont été utilisés, du plus simple: pic systolique, au calcul d'index. Il est possible d'utiliser l'indice de pulsatilité $IP = S-D/M$ ou l'indice de résistance $RI = S-D/S$ ou encore l'indice diastolique $DI = D/S$ où S est la vitesse maximale en systole, D la vitesse maximale en diastole et M la vitesse moyenne. Les tumeurs malignes ont des vitesses élevées en systole mais aussi en diastole et les indices Doppler seront donc bas. Des auteurs ont proposé des valeurs seuils permettant de différencier un flux normal d'un flux pathologique. Pour l'indice de pulsatilité cette valeur distingue le flux de haute impédance à IP élevé (3 à 9) spécifiquement bénin, du flux de faible impédance (IP inférieur à 1), témoin d'une néovascularisation tumorale. Pour l'indice de résistance IR, cette valeur seuil se situe entre 0,4 et 0,6 selon les auteurs. Un indice inférieur au seuil choisi sera suspect de malignité. Plusieurs mesures étant souhaitables, l'indice le plus faible obtenu sera celui retenu.

Les produits de contraste ultrasonores, récemment apparus sous forme de microbulles injectables, permettent désormais d'apprécier de nouveaux paramètres cinétiques au sein des vaisseaux. En utilisant des sondes spécifiques émettant à pression acoustique basse afin de ne pas détruire les microbulles, la détection de la réponse sous forme d'harmonique devient possible, rehaussant le signal donné par la microvascularisation. L'ensemble du réseau vasculaire est alors identifiable et donne accès à la mesure de nouveaux paramètres dynamiques calculés à partir d'une courbe de rehaussement en fonction du temps.

I. LA PATHOLOGIE ANNEXIELLE

1. La cartographie vasculaire

Plusieurs paramètres plutôt subjectifs peuvent alors être utilisés pour établir cette cartographie, l'intensité de la vascularisation, et sa localisation : Kurjak et al. (2) ont montré pour la première fois que la vascularisation des tumeurs ovariennes bénignes est plutôt périphérique alors que celle des cancers est centrale. Plus récemment, Mercé et al. (3) ont confirmé que 90 % des tumeurs malignes avaient une vascularisation centrale et que 98 % des tumeurs bénignes avaient une vascularisation périphérique. Ils ont également retrouvé que 100 % des cancers avaient un flux perceptible au Doppler couleur avec une sonde endovaginale de haute fréquence. Un signal couleur était également observé pour 83 % des kystes fonctionnels et 52 % des kystes organiques. Il faut savoir rechercher des signaux Doppler dans la paroi du kyste, dans les cloisonnements et dans les végétations ainsi que dans les zones solides (4). La localisation centrale de la vascularisation au sein de la tumeur est un paramètre significatif dans notre expérience (5) ainsi que dans celle d'Alcazar et al. (6) pour discriminer tumeurs bénignes et malignes. Actuellement ce paramètre semble être le plus puissant de ceux fournis par le Doppler.

Malgré cela, aucun flux n'est décelable dans certains kystes bénins, ce qui ne signifie pas que cette lésion soit histologiquement dépourvue de vaisseaux. Parallèlement, certaines tumeurs malignes sont partiellement nécrosées et aucune vascularisation n'est détectable dans ces zones. Bien qu'une certaine part d'appréciation qualitative de la vascularisation existe (importante ou non, périphérique ou centrale) celle-ci semble figurer parmi les bons critères (4). Mais ce paramètre reste subjectif et opérateur dépendant.

2. La quantification de la vascularisation

L'utilisation du *power Doppler* a permis de mettre en évidence une vascularisation de plus en plus fine ; néanmoins, l'existence d'un tel réseau n'est pas caractéristique d'un type particulier de tumeur. En revanche, il semble que la quantification de ce réseau puisse être un bon facteur de discrimination. Les tumeurs malignes ayant une angiogénèse plus importante (7), le recrutement du *power Doppler* sera plus

important dans les tumeurs malignes comme nous l'avons récemment démontré en utilisant l'index vasculaire ou PDI (8).

La quantification visuelle a précédemment été utilisée dans les tumeurs ovariennes; nous avons rapporté une valeur discriminante de ce paramètre divisé en deux classes: faible ou importante vascularisation (5). En semi-quantitatif, par analyse visuelle toujours, Bhal et al. (9) ont retrouvé une valeur pronostique d'un index vasculaire pour le résultat des FIV. Ce paramètre quantifie la vascularisation des follicules divisée en 4 grades basés sur le pourcentage vascularisé de la circonférence du follicule (< 25 %, 25-50 %, 50-75 %, > 75 %). Enfin plus récemment, sur un modèle animal de glioblastome (10) ou de tumeur mammaire (11), plusieurs équipes ont utilisé l'analyse informatique pour produire le PDI afin de quantifier la vascularisation des tumeurs malignes. Nous avons rapporté la première série de tumeurs ovariennes comparant tumeurs bénignes et malignes en utilisant ce paramètre. Avec un seuil à 26 % de vascularisation, la sensibilité et la spécificité de ce paramètre étaient respectivement de 100 % et de 97,4 % (8).

Néanmoins il y a encore peu de données sur ce paramètre et il est justifié d'entreprendre une étude pour quantifier la vascularisation des ovaires au cours du cycle, mais aussi sous œstrogénostatif ou THS afin de pouvoir déceler des différences entre ovaires normaux, ovaires à risque et tumeurs bénignes ou malignes, car il a été démontré (12, 13), en particulier autour du corps jaune, une néovascularisation importante qui, si l'on s'attache à déceler de petites modifications pour dépister les cancers débutants voire les états précancéreux, peut constituer un faux positif. De ce fait, il semble justifié, chez une patiente en âge de procréer, de réaliser le Doppler en début de cycle ou sous œstrogénostatif.

Il est également important de corrélérer ce facteur avec la quantification des vaisseaux par immunofluorescence que peuvent fournir les anatomopathologistes. Donnelly et al. ont montré, toujours sur le glioblastome murin, une corrélation entre le PID et la quantification histologique (14). Cheng et al. l'ont aussi retrouvé dans le cancer du col de l'utérus avec une différence en valeur de PDI selon le stade du cancer et une corrélation entre la densité des microvaisseaux en immunofluorescence (15); ce travail est en cours sur l'ovaire.

3. L'utilisation du Doppler pulsé

Les modifications des flux sont certainement les paramètres les plus étudiés dans la littérature. Dès le début des années 90, de nombreux auteurs vont mettre en évidence que la mesure des paramètres

des flux vasculaires est utile pour différencier les tumeurs bénignes et malignes (16-18). Wu et al. (7) ont retrouvé une diminution progressive des indices de résistance en fonction de la malignité et du degré de malignité : les tumeurs à malignité limitée ayant un indice supérieur à celui des tumeurs de stade limité, lui-même supérieur à celui des tumeurs de stade avancé.

On l'a vu, un flux diastolique marqué n'est pas pathognomonique de tumeur maligne. Des index de résistance ou de pulsatilité bas sont détectés dans 35 % des kystes fonctionnels liquidiens purs et dans 77 % des kystes lutéaux hémorragiques. Plusieurs écueils marquent les limites de la mesure des flux.

Les faux positifs et les faux négatifs. Pour pallier cela, il convient de tenir compte de la morphologie obtenue en échographie conventionnelle. En effet, la concordance diagnostique entre l'échographie associée au Doppler et l'histologie est bonne, avoisinant 90 %. Canis et al. (19) rapportent un taux moyen de 12 % de faux positifs dans une revue de la littérature portant sur 156 cancers. Les faux positifs du Doppler sont représentés essentiellement par les kystes dérivés des corps jaunes qui ont une vascularisation importante et de type basse résistance mais leurs caractéristiques morphologiques sont bénignes en échographie bidimensionnelle. Si le Doppler présente une bonne valeur prédictive positive (98 %) et négative (93,5 %) pour indiquer l'aspect fonctionnel d'un kyste uniloculaire, le temps est l'élément le plus rassurant en montrant la disparition du kyste. La plupart des images uniloculaires vont régresser puis disparaître lors de contrôles échographiques après les menstruations ou à 3 ou à 6 mois. Jusqu'à 55 % des kystes d'aspect fonctionnel régressent spontanément dans les 60 jours chez des patientes de plus de 50 ans.

Néanmoins, si moins de 1 % de cancers sont retrouvés dans une population présentant un kyste d'aspect fonctionnel pour des patientes non ménopausées, ce chiffre est de 3 % à 6 % pour les femmes ménopausées. Il faut se méfier du faux positif qui n'en est pas un : un Doppler anormalement élevé peut être le seul signe ultrasonore du cancer. Kurjak et al. (16) et Fleischer et al. (17) ont bien montré que des tumeurs malignes de stade I peuvent être détectées de cette manière.

Concernant l'association endométriose et cancer de l'ovaire, elle est bien établie. Si l'estimation de l'incidence de l'endométriose associée à un cancer de l'ovaire atteint de 8 à 30 %, le risque de transformation directe d'endométriome en tumeur maligne ou borderline est estimé entre 0,7 et 1,6 % voire 2,5 % (20). L'association du Doppler aux critères échographiques morphologiques semble utile pour différencier les kystes d'endométriose des tumeurs malignes : en effet, l'existence d'un kyste

hypoéchogène rempli d'échos de faible intensité et homogènes, sans végétation et associé à une vascularisation pauvre, représente les critères du diagnostic échographique de l'endométriome. L'apparition de zones solides et vascularisées au sein de l'endométriome est retrouvée dans plus de la moitié des tumeurs malignes. Un index de résistance bas, une hypervascularisation anormale sont les éléments suspects qui doivent faire évoquer une tumeur maligne devant un aspect échographique d'endométriome par ailleurs. Le type histologique est alors plus volontiers un adénocarcinome à cellules claires ou un carcinome endométrioïde, il est le plus souvent localisé à gauche et de stade I. Le CA125 est souvent augmenté dans l'endométriose et parfois très élevé pour de volumineux kystes, sa sensibilité est de ce fait moins bonne.

À l'inverse, les tumeurs pleines comme les fibrothécomes ou les papillomes et autres fibromyomes, souvent suspects en échographie du fait de leur caractère solide, peuvent avoir des indices rassurants au Doppler, ce qui permet de rétablir le diagnostic préopératoire. Les abcès ovariens et les pyosalpinx peuvent également présenter des flux à basse résistance et leur morphologie n'est pas toujours rassurante.

Les conséquences d'être passé à côté du diagnostic de cancer sont lourdes. Les faux négatifs du Doppler sont souvent rattrapés par l'échographie qui, à elle seule, impose le contrôle histologique. Il est utile, pour obtenir les meilleurs résultats, d'associer les paramètres de l'échographie et du Doppler couleur. Timor-Tritsch et al. (21) ont constaté une amélioration de la VPP conséquente (60 à 94 %) pour la prédiction des tumeurs malignes en associant l'analyse des flux sanguins aux critères morphologiques. Peu de cancers sont ignorés par ce moyen, mais ce sont de stades I et, s'il y a tumeur bénigne, il y aura contrôle et donc rattrapage probable. Néanmoins, presque tous les kystes non fonctionnels sont encore opérés avec comme arrière pensée une potentielle tumeur.

Le chevauchement des indices est le second écueil constaté par tous les auteurs (22). Les valeurs des seuils sont controversées. Pour l'index de résistance, le seuil est variable selon les auteurs, allant de 0,40 à 0,55 (5, 16, 23). Concernant l'indice de pulsatilité, le seuil de 1,00 est le plus souvent retenu (17). Ces paramètres sont moins discriminants en pratique du fait d'un important chevauchement des deux groupes bénin et malin, malgré un seuil statistiquement discriminant. D'autres utilisent des critères tels que le TAMXV, la vitesse moyenne maximale ou le PSV qui correspond au pic systolique, mais ils demeurent moins utilisés (23). Pour pallier ces chevauchements importants autour des seuils, une fois encore l'association aux autres paramètres permet d'obtenir les meilleurs résultats.

4. L'intégration dans des modèles mathématiques

Le choix se fait actuellement vers des modèles avec analyse en régression logistique. Cela permet de regrouper des paramètres cliniques, échographiques, Doppler et biologiques. Plusieurs études ont ainsi pu évaluer le Doppler et son utilité, toutes confirmant l'intérêt du Doppler pour différencier les tumeurs bénignes et malignes (5, 6, 24-26). C'est le cas de l'étude de Schelling et al. (26) où, pour des tumeurs douteuses sur le plan de la malignité, la précision diagnostique était de 93 % avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 94 %.

L'étude de Mol et al. (27) est particulièrement intéressante : il a testé sur sa série de 170 patientes les performances diagnostiques pour différencier tumeurs bénignes et malignes de 21 modèles publiés à ce jour dans la littérature. Aucun n'est aussi performant que dans l'étude originale. L'aire sous la courbe ne dépasse pas 0,86 lorsque l'on compare les courbes ROC des différents modèles (plus l'aire sous la courbe est proche de 1 meilleure est la performance). La spécificité, pour une sensibilité maximale afin de ne rater que le moins possible de cancers, ne dépasse pas 45 à 60 %. À l'inverse, pour obtenir une bonne spécificité et ne pas réaliser trop de laparotomies, la sensibilité chute à 55 %.

Le modèle mathématique est un bon moyen de détecter les paramètres indépendants et presque tous les auteurs retrouvent les mêmes, mais la pondération de ces paramètres reste différente et difficile à uniformiser.

La méta-analyse publiée en 2000 par Kinkel et al. (28), rapporte les résultats de 89 publications, concernant 46 séries incluant 5 159 sujets : 35 publications utilisent l'échographie morphologique, 36 le Doppler couleur avec mesure des indices, 10 par appréciation de la cartographie Doppler et 8 apprécient les masses ovariennes par l'ensemble des techniques. L'association des techniques produit de meilleurs résultats que le Doppler ou l'échographie seuls.

Enfin, l'intérêt de scores incluant ou regroupant plusieurs paramètres Doppler qualitatifs et quantitatifs améliore la sensibilité ou la valeur prédictive positive pour la discrimination entre tumeur bénigne et maligne (6, 29). Ils présentent l'avantage de la facilité car un score est plus facile à utiliser en pratique qu'un modèle mathématique, mais ils sont récents et nécessitent une validation par d'autres groupes.

5. L'échographie de second niveau

Elle se définit comme survenant après dépistage d'une tumeur ovarienne ; elle nécessite un appareil de haute performance et un opérateur référent ; cet élément est important et, si le Doppler de l'ovaire ne doit plus être une affaire de spécialiste, il n'en reste pas moins que la spécificité de l'échographe pour la gynécologie demeure un paramètre capital et mal évalué, car toutes les études sont faites par des spécialistes de l'échographie gynécologique. Tout comme le diagnostic anténatal, la cancérologie gynécologique devient une affaire de sur-spécialité et le diagnostic, comme le dépistage, a besoin de critères de qualité.

a. Utilisation de l'imagerie non linéaire et de l'harmonique

Formation des harmoniques

Ce phénomène est complexe et nécessite d'interpréter différemment l'interaction des ondes ultrasonores avec les tissus humains et les microbulles. Dans le premier cas, la propagation de l'impulsion ultrasonore au sein des tissus va entraîner une déformation progressive de cette impulsion, les pics positifs se déplaçant légèrement plus rapidement que les pics négatifs en raison d'une compression tissulaire locale au passage de l'onde positive. L'analyse fréquentielle correspondante fait apparaître la présence de fréquences harmoniques, multiples de la fréquence fondamentale. Dans le second cas, avec les microbulles, la déformation asymétrique des bulles sous l'effet des pressions positives et négatives de l'onde mécanique ultrasonore va engendrer l'apparition de fréquences harmoniques contenues dans le signal de retour, qui permettront l'obtention d'une image dite non linéaire spécifique de la présence des microbulles dans le tissu insonné (30).

Le phénomène physique lié à l'observation d'harmoniques tissulaires permet de rendre compte des conséquences observées sur l'image échographique :

- la génération d'harmoniques est un phénomène progressif : leur importance sera donc faible au sein des tissus superficiels, mais sera majorée avec une profondeur modérée, les harmoniques s'atténuant de nouveau à plus grande profondeur ;

- cette réponse non linéaire des tissus est particulièrement intense au centre du faisceau du fait d'une puissance acoustique plus grande dans cette zone avec diminution du bruit dans l'image, ceci étant renforcé par l'absence de signaux harmoniques générés par la paroi cutanée.

De ce fait, le niveau de bruit est réduit et l'imagerie d'harmoniques, bien qu'exploitant un signal plus faible, offre un meilleur contraste du fait d'un rapport signal/bruit plus élevé que celui observé avec les fréquences fondamentales.

Amélioration des modes Doppler

Au-delà des classiques modes Doppler couleur (codage de la vitesse moyenne des flux avec les limites en termes d'angle) et Doppler puissance (codage de l'énergie du signal Doppler détecté avec les limites en termes de sens d'écoulement mais sans influence de l'angle d'observation), certaines améliorations ont été apportées dernièrement afin de combiner les avantages et inconvénients des deux méthodes :

- La possibilité de coder le sens du flux en mode Doppler puissance, permettant de conserver les principaux avantages du mode puissance en termes de sensibilité du flux et de remplissage des vaisseaux et de plus faible dépendance à l'angle incident, tout en autorisant l'identification du sens de circulation ;

- L'introduction progressive de mode Doppler couleur à large bande (type Dynaflow Toshiba) permet d'améliorer de façon sensible la résolution spatiale, au prix cependant d'une estimation limitée de la vitesse circulante du flux : l'étude du flux dans les vaisseaux de petite taille apparaît de ce fait significativement améliorée.

b. Utilisation de produit de contraste

Récemment, certaines équipes ont commencé à évaluer les tumeurs de l'ovaire en utilisant l'injection d'un produit de contraste intravasculaire.

Le Levovist® (SHU 508 A, Schering AG, Berlin, Allemagne), un agent de contraste ultrasonore à microbulles de première génération, a été utilisé. Il permet une meilleure appréciation des vaisseaux et une meilleure cartographie de la lésion, lorsque la vascularisation est pauvre ou à faible vitesse (31-35).

Il s'agit d'une suspension contenant 99,9 % de microparticules d'air encapsulées par du galactose et 0,1 % d'acide palmitique. Les microbulles sont encapsulées de galactose et stabilisées par l'acide gras pour leur permettre le passage au travers du lit capillaire pulmonaire. Elles augmentent l'intensité du signal échographique de l'ensemble du contenu vasculaire de l'organisme. Deux possibilités sont offertes. Une perfusion lente du produit, ayant surtout un intérêt morphologique, et qui s'adresse aux tumeurs pleines pour décrire la vascularisation ainsi amplifiée. Le contraste peut ainsi faire le diagnostic de zone hypervascularisée, permettant de suspecter une tumeur maligne. C'est

le cas pour le cancer de la prostate par exemple, où il permet d'orienter la biopsie (34). Dans l'ovaire, un article (35) a rapporté un cas de cancer (stade I) de l'ovaire dépisté par l'échographie de contraste seule. Ce type d'utilisation du contraste pourrait être utile pour le dépistage. La seconde possibilité est une appréciation de la cinétique de l'agent de contraste sur un organe donné utilisant une injection en bolus rapide (sur 2 à 3 secondes environ). L'intensité du signal en Doppler énergie en fonction du temps est appréciée par analyse informatisée de séquences filmées d'une durée de 5 minutes. Cette injection permet de faciliter la visualisation des vaisseaux intratumoraux aussi bien en pathologies malignes que bénignes. Deux études ont été publiées à ce jour, celle de Orden et al. (33) et la nôtre (31). Les deux sont concordantes, l'analyse de la courbe d'intensité en fonction du temps permettant d'apprécier de nouveaux paramètres. La vitesse de disparition du produit de contraste qui est plus longue en présence d'une tumeur maligne que devant une tumeur bénigne serait l'un des éléments les plus intéressants apportés par cette technique.

Cette technique, plus invasive pour la patiente, doit actuellement être utilisée dans le cadre d'études car elle n'a pas été comparée aux paramètres usuels de l'échographie.

De nouveaux agents de contraste peuvent également être utilisés, (Sonovue®) depuis l'apparition de sondes d'échographie capables de détecter les harmoniques. Il devient ainsi possible d'approcher la microvascularisation des tumeurs. Plusieurs études sont actuellement en cours pour valider ce produit et les paramètres de cinétique de celui-ci au niveau discrimination des tumeurs dans le pelvis.

c. Utilisation du 3D

Peu d'articles ont été publiés concernant l'utilisation de l'échographie en trois dimensions dans la pathologie ovarienne. L'apport supplémentaire de la technique en matière de Doppler est en cours d'étude et non démontré (36). Pairleitner et al. ont en effet pu retrouver en Doppler 3D des vaisseaux avec de faibles vitesses non détectées en 2D. La variabilité interobservateur est plus faible et l'analyse informatique a permis le calcul de nouveaux indices de vascularisation. Néanmoins, l'échographie 3D en est encore à sa phase descriptive, utilisée en association à l'échographie conventionnelle. Par le peu d'auteurs qui ont publié sur le sujet, elle est considérée comme un avantage mais les séries sont très courtes et le niveau de preuve faible (37, 38).

Kurjak et son équipe (39) ont publié en 2000 plusieurs résultats sur une série de 90 patientes en échographie 3D. L'apport de cette technique associée aux 3D en Doppler énergie permet de passer de 88,9 % et 97,5 %

de sensibilité et de spécificité à 100 % et 98,8 % respectivement, pour la caractérisation des tumeurs de l'ovaire. De tels résultats sont impressionnants et à ce jour non reproduits par d'autres équipes. Ils obtiennent également une meilleure concordance avec l'adjonction de produit de contraste, passant de 86,7 % (sans contraste) à 95,6 % avec contraste (39). Alcazar et al. sont plus modérés, ne retrouvant pas de bénéfice du 3D en comparaison du 2D pour la différenciation masse bénigne/masse complexe (40) ; à l'inverse, il semble qu'au sein des masses complexes, pour différencier celles qui sont bénignes de celles qui sont malignes, l'étude des paramètres Doppler en 3D puisse être utile (41).

d. Le monitoring des tumeurs

En décrivant la microvascularisation des tumeurs, l'échographie ouvre la porte à la comparaison avec l'immuno-histochimie et à l'étude de l'angiogénèse et de l'efficacité des drogues antiangiogénèse. Une détection de chimiorésistance ou de radiorésistance, voire de l'association des deux pourrait ainsi être rapidement effectuée et permettre un changement de thérapeutique. Ces techniques sont seulement en tout début d'évaluation pour la gynécologie ; elles ont été élaborées pour le cancer du sein par exemple (11).

6. La spécificité des tumeurs borderline

Concernant les tumeurs à malignité limitée, celles-ci sont bien souvent considérées comme des tumeurs malignes pour les séries d'échographie, et de ce fait peu d'études échographiques et Doppler leur sont propres. Gotlieb et al. (42) ont étudié leur diagnostic échographique : 87 % d'entre elles étaient suspectes échographiquement, plus facilement pour les tumeurs séreuses que mucineuses. Par l'adjonction des paramètres Doppler et du CA 125, 93 % étaient correctement diagnostiquées. Il y a donc à peu près les mêmes taux de faux positifs et de faux négatifs que pour les tumeurs malignes.

Sur 100 tumeurs de l'ovaire à malignité limitée 7 ont une échographie non suspecte, un Doppler normal et un dosage de CA 125 normal. Les paramètres Doppler ne semblent pas être différents de ceux des tumeurs malignes, alors qu'ils le sont avec ceux des tumeurs bénignes (43). Néanmoins, les chevauchements des paramètres sont là aussi très limitants. La quantification et le contraste ne sont pas ou peu évalués et seule une étude multicentrique permettra de répondre à la question compte tenu de l'incidence des tumeurs borderline. Exacoustos et al. (44) ont regroupé 33 tumeurs borderline comparées à 337 tumeurs

bénignes et 82 cancers invasifs et il semble que les tumeurs borderline soient plus proches, en termes d'étude de la vascularisation intratumorale, des tumeurs malignes que des tumeurs bénignes.

Les rares résultats que nous avons en utilisant le renforcement par produit de contraste semblent intéressants. Dans notre série, les deux tumeurs borderline n'ont été diagnostiquées que par les paramètres de contraste. Dans celle d'Orden et al. (33), les paramètres du contraste se situent entre ceux des tumeurs bénignes et ceux des tumeurs malignes. Mais il n'a aussi que 4 cas. Néanmoins, si l'apport du contraste était validé pour ce type de tumeur, détectant les stades peu avancés ou non invasifs, son utilisation deviendrait alors capitale, car ce sont ces stades de tumeurs que l'échographie et le Doppler ont le plus de mal à diagnostiquer à l'heure actuelle.

7. Proposition de conduite à tenir en échographie de masse annexielle

Devant une masse annexielle, nous conseillons donc de réaliser une échographie morphologique précise (imposant l'utilisation d'une sonde endovaginale) fournissant au minimum la taille de la masse, la densité (solide, liquide ou mixte), l'existence de végétations, de cloisons, d'ascite ; un score de la littérature peut être utilisé. Un Doppler couleur doit être associé pour toute masse ovarienne, précisant l'existence ou non d'un flux, la localisation de ce flux en périphérie (paroi) ou centrale (zone solide, cloison, végétation), l'intensité de la vascularisation en paramètre semi-quantitatif subjectif, ou mieux quantitatif si l'on dispose du logiciel informatique le permettant (exemple : Imaglab®, Biosound Esaote Inc.-Indianapolis - USA). Une mesure d'index de résistance et/ou de pulsatilité doit être réalisée en Doppler pulsé. Pour le Doppler, aucun seuil de la littérature n'étant reconnu universellement, il est recommandé de se faire sa propre opinion (en réalisant des courbes ROC sur sa population). Une conclusion propre à la morphologie et une spécifique au Doppler doivent être données. Une appréciation globale de l'échographiste doit figurer sur le compte rendu, orientant le praticien sur la nature de la masse ovarienne et permettant de définir la thérapeutique et de choisir le type d'intervention à proposer, en tenant compte des autres paramètres cliniques, de l'âge, du statut ménopausique et du dosage de CA 125.

Toute échographie ne comportant pas ces éléments doit être refaite par un échographiste référent en gynécologie. Trois groupes peuvent être distingués :

1. Les patientes avec une échographie morphologique et Doppler rassurants, où la surveillance, la ponction ou le traitement chirurgical par coelioscopie peuvent être proposés en fonction du contexte, de l'âge et du taux de CA 125.

2. Les patientes avec une analyse morphologique et Doppler discordants où, selon le contexte, une vérification histologique le plus souvent coelioscopique première s'impose.

3. Les patientes pour lesquelles l'échographie et le Doppler sont suspects et qui doivent subir un traitement chirurgical coelioscopique avec examen histologique extemporané ou une laparotomie de première intention et être adressées à un centre réalisant la chirurgie oncologique pelvienne.

II. LA PATHOLOGIE UTÉRINE

L'endomètre et le myomètre composent les deux tissus de l'utérus. Les tumeurs que nous allons y trouver vont dépendre à l'origine de l'un ou de l'autre. Pour l'endomètre : les polypes, l'hyperplasie et le cancer avec l'adénocarcinome et, dans un contexte particulier, le choriocarcinome. Pour le myomètre : les fibromes et les sarcomes. Nous évoquerons également les tumeurs du col de l'utérus.

Il ne fait pas de doute que l'échographie est l'examen capital pour le diagnostic des pathologies utérines, la mesure de l'endomètre (45), la localisation et la mesure des myomes sont des paramètres incontournables. Néanmoins la fréquence du cancer de l'endomètre est faible ; 5 à 15 % des patientes qui saignent après la ménopause ont un cancer de l'endomètre, et si la sensibilité de l'échographie est bonne, la spécificité reste médiocre, 92 % et 81 % respectivement pour la méta-analyse publiée en 1998 (46). L'hystérosonographie a démontré son efficacité pour la pathologie intracavitaire mais elle est parfois mise en échec devant le cancer, l'eau se diluant dans la nécrose tumorale intracavitaire ou dans les caillots.

La ménopause ne facilite pas toujours la tâche de l'échographiste ; si l'endomètre devient plus fin et normalement < 5 mm, il est parfois difficile à mettre en évidence, du fait de l'atrophie, de la modification d'échogénicité et de la position volontiers intermédiaire de l'utérus dans l'axe de la sonde endovaginale. Les pathologies bénignes sont plus rares à la ménopause et les fibromes s'atrophient ; la vascularisation aussi se modifie, tant pour les artères utérines que pour les vais-

seaux au sein de l'endomètre ou des tumeurs bénignes type fibrome. Avant la ménopause, la vascularisation de l'utérus est variable selon la période du cycle autant pour la cartographie que pour la mesure des flux. Il est extrêmement difficile d'établir des normes et il semble souhaitable, avec pour objectif de détecter des tumeurs, de toujours réaliser l'échographie Doppler en première partie de cycle d'une part et après les règles d'autre part, soit entre le 5^e et le 10^e jour si possible.

La plupart des études réalisées sur la vascularisation du cancer de l'endomètre portent sur des patientes ménopausées ou en périménopause ; en effet, 5 % de ces cancers surviennent avant 40 ans.

1. La description de la vascularisation

La cartographie de la vascularisation va permettre d'orienter l'échographiste vers une tumeur bénigne et ou maligne.

a. L'existence de vaisseaux au sein de l'endomètre est un paramètre qui est physiologique à partir de l'ovulation chez la patiente non ménopausée mais il oriente vers la malignité après la ménopause. En effet l'absence de vaisseaux est pour certains toujours en faveur de la bénignité, 100 % pour Szpurek et al. (47). De plus, rares sont les cancers pour lesquels il est impossible de retrouver une vascularisation (48-52), l'utilisation du *power Doppler* permet une détection des vaisseaux dans 100 % des cancers, 85 % des pathologies bénignes et 77 % des endomètres normaux pour la série d'Epstein et al. (51). L'existence d'une vascularisation visible au sein des cancers semble osciller entre 71 et 100 % (48-55). Elle est variable au sein des polypes, 57 % pour la série importante de polypes publiée en 2002 par Perez-Medina (n = 806) (52) en Doppler simple, contre 92 % pour Alcazar et al. en *power Doppler* (53).

b. Le nombre des vaisseaux est aussi un paramètre important, ainsi que leur localisation. Alcazar et al. (53) ont décrit récemment que les polypes avaient un seul vaisseau central dans 97 % des cas, que le cancer possédait des vaisseaux multiples dans 82 % des cas et que l'hyperplasie était parcourue de vaisseaux disséminés dans 73 % des cas. Plusieurs auteurs ont rapporté la vascularisation des polypes avec un vaisseau central rarement de plus de 0,5 mm de diamètre (56). La série de Timmerman et al. retrouve une valeur prédictive positive de 95 % pour ce signe qui, selon lui, suffit à lui seul pour faire le diagnostic de polype devant une hypertrophie de l'endomètre et doit conduire

directement à l'hystérocopie opératoire (57). Le nombre de vaisseaux retrouvés dans le cancer est plus élevé, 3,4 en moyenne en Doppler simple contre 1,2 pour les polypes pour un compte à l'œil sans assistance informatique (58). Il peut y avoir deux ou trois vaisseaux dans un simple polype, mais la multiplication des vaisseaux le rend suspect.

Le fibrome sous-muqueux présente, lui, des vaisseaux plus nombreux et formant couronne, plutôt périphériques, il a parfois un pédicule vasculaire dans le pied qui le rattache au myomètre. Cette vascularisation varie néanmoins selon la taille, les plus gros myomes ayant significativement une vascularisation plus visible. Le statut ménopausique agit aussi sur les myomes qui sont moins vascularisés après la ménopause (59). La cartographie des myomes au sein de l'utérus est aidée par l'analyse de leur vascularisation, certains sont en effet isoéchogènes avec le myomètre, d'autres, sous-séreux ou sous-muqueux auront un pédicule vasculaire bien visible qui contribuera au diagnostic. L'existence d'une hypervascularisation centrale mais aussi périphérique d'un myome permet de suspecter un myome actif et en évolution avec comme diagnostic différentiel un sarcome ou un leiomyosarcome. À l'inverse une vascularisation pauvre, périphérique en couronne, sera l'apanage des fibromes en nécrobiose ou en régression.

L'apparition de l'embolisation des artères utérines a permis de mieux connaître la vascularisation des myomes et la disparition de la vascularisation de ceux-ci est un critère d'efficacité thérapeutique.

c. La quantification. Concernant l'endomètre nous n'avons retrouvé qu'une série sur la quantification informatisée utilisant le Doppler énergie, celle de l'équipe suédoise (43). L'index vasculaire calculé est alors de 31,5 % de vascularisation pour les tumeurs malignes contre 14 % pour les tumeurs bénignes. Ce paramètre demeure indépendant des autres critères prédictifs en analyse multivariée. Il semble plus précis et plus reproductible, mais il est corrélé à la quantification à l'œil. La quantification n'a pas encore été étudiée pour différencier les pathologies bénignes entre elles.

La quantification pourrait être particulièrement intéressante pour suivre le devenir des tumeurs après traitement non chirurgical par embolisation, radio ou chimiothérapie comme il a été démontré sur des tumeurs mammaires (11). Par ailleurs, il est démontré que la vascularisation des myomes après embolisation est diminuée à moyen terme, une reprise de celle-ci oriente vers une récurrence myomateuse (60). Mais à ce jour, seule une quantification à l'œil a été utilisée.

d L'apport du contraste n'a pas encore été évalué, les études sont en cours.

Nous avons rapporté un cas de monitoring après embolisation de fibrome par contraste en utilisant le Sonovue® et pu ainsi démontrer en temps réel la disparition de la vascularisation du fibrome et la persistance de celle du myomètre (61). L'utilisation de contraste permet à l'échographie de détecter les myomes au sein du myomètre en définissant de manière très précise leur vascularisation, certains étant très nécrosés en leur centre qui de ce fait se trouve complètement avasculaire. L'atteinte du myomètre par l'embolisation des artères utérines est très variable et semble pouvoir être corrélée à la douleur de la patiente : plus celui-ci est vascularisé en post-intervention, moins la douleur est importante. Nous avons entrepris une étude dans ce but.

De manière indépendante, il est aussi possible de décrire les complications des myomes comme la nécrobiose spontanée ou la torsion.

Rien n'a encore été publié sur le cancer de l'endomètre et la valeur pronostique de ce type de paramètre. L'IRM avec injection d'agent de contraste est aujourd'hui le *gold standard* pour apprécier l'envahissement du myomètre, mais nous n'avons pas retrouvé d'étude la comparant au Doppler avec contraste. Les premiers essais sur une étude italienne ne semblent pas très positifs. Néanmoins il semble que la microvascularisation de l'endomètre soit utilisable, celui-ci étant peu vascularisé et la vidange du produit en son sein étant, s'il est normal, rapide, des modifications de la cinétique du contraste pourraient s'avérer discriminantes.

e. Le cancer du col de l'utérus : la quantification a été utilisée pour ce cancer afin de différencier tumeur bénigne et maligne, en semi-quantitatif (62) d'abord puis en quantitatif (63) en le comparant à la densité des vaisseaux mesurée par immuno-histochimie. Il a été retrouvé une bonne corrélation.

De plus, ce facteur est prédictif de tumeurs de mauvais pronostic avec une corrélation entre une vascularisation importante et le stade, la taille, l'envahissement du stroma et l'extension ganglionnaire. Alcazar (64) a retrouvé, également en semi-quantitatif, une corrélation avec le type de cancer (squameux) et le grade faiblement différencié ou indifférencié.

f. Le cas particulier de la maladie trophoblastique résiduelle

Les nodules de maladie trophoblastique résiduelle sont entourés et pénétrés par des vaisseaux ; il existe de fréquentes anastomoses artérioveineuses. Les images les plus typiques sont des zones hypoécho-

gènes avasculaires entourées de zones plus échogènes parsemées de vaisseaux sanguins ou de shunt, réalisant une classique tumeur hyper-vascularisée.

Une première équipe de Taiwan (65) a étudié la vascularisation des tumeurs trophoblastiques en les différenciant entre diffuse 1, lacunaire 2 ou compacte 3. Les taux de β hCG sont corrélés à ces trois stades avec une augmentation croissante avec le stade. Les choriocarcinomes étaient plutôt représentés dans le groupe des compacts et les moles invasives dans le groupe des lacunaires.

Une autre équipe asiatique (66) a rapporté les résultats d'un paramètre de quantification informatique de la vascularisation ou BFAR, *blood flow area ratio*. Ce paramètre mesure la surface vascularisée au sein d'une région d'intérêt. Malheureusement leur étude a été réalisée par voie transpariétale et semble peu reproductible. Elle montre néanmoins que, comparé à deux groupes témoins de femmes enceintes et non enceintes, le pourcentage de vascularisation de l'utérus est deux à trois fois plus important lorsqu'il existe une mole invasive ou un choriocarcinome.

L'hypervascularisation de ces tumeurs les rend très caractéristiques et le Doppler est en cela d'une aide importante.

Néanmoins, la persistance de zones hypervascularisées sous traitement par chimiothérapie ne constitue pas toujours une suspicion de récurrence ou de résidus de villosités actives, elle est simplement le signe de malformations vasculaires séquellaires de l'invasion.

2. L'utilisation du Doppler pulsé

Deux analyses sont possibles, celle des artères utérines et celles des vaisseaux intratumoraux. Si la première est presque toujours réalisable et reflète une pathologie utérine globale, la seconde n'est pas toujours possible mais plus précise et plus spécifique d'une pathologie.

Avant la ménopause

Il convient de connaître la période du cycle en l'absence de ménopause.

Kupesic et al. (67) ont rapporté des valeurs assez similaires de l'index de résistance en phase folliculaire et en phase lutéale au niveau des artères utérines: 0,87 +/- 0,04 et 0,84 +/- 0,04 respectivement. Les résistances des artères radiaires et spiralées sont plus faibles et diminuent en seconde partie de cycle: 0,73 et 0,64 en phase folliculaire et 0,53 et 0,50 en phase lutéale.

Après la ménopause

Lors de la ménopause, les vitesses diastoliques des flux diminuent et les résistances augmentent; l'index de résistance est proche de 1 avec une moyenne de 0,93 +/- 0,09 et l'index de pulsatilité est très élevé 3,38 +/- 1,04 pour la série de Bonilla-Musoles (68). Les artères spiralées ne sont plus analysables. Plus les années de ménopause sont nombreuses, plus les indices sont élevés. Il semble que les artères utérines droite et gauche n'aient pas de différence de vélocité entre elles.

L'existence d'un traitement hormonal substitutif perturbe ces valeurs, Exacoustos et al. (69) ont bien montré qu'il y avait une diminution de l'impédance des artères utérines qui est stable tout au long des différentes phases du traitement séquentiel. Mais, si les valeurs moyennes de 0,77 pour l'IR et de 1,7 pour l'IP restent élevées, l'écart-type demeure très large et il est habituel de conseiller comme seuil les valeurs de 0,5 et de 1 pour orienter vers la suspicion de malignité. Ce même auteur (70) a également rapporté des modifications identiques avec le tamoxifène. De petits vaisseaux péri-endométrieux redeviennent visibles et permettent de mesurer des flux à ce niveau. Ceux-ci sont inférieurs à ceux des artères utérines mais demeurent supérieurs à 0,5 d'IR (71). Il en est de même pour le raloxifène pour lequel les variations sont plus faibles (72). Il est intéressant de constater que les œstrogènes modifient la vascularisation de l'utérus mais que la progestérone se semble pas avoir de retentissement vasculaire en termes de flux.

Les tumeurs de l'endomètre

Tous les auteurs s'accordent pour décrire aux pathologies une diminution de l'impédance des flux. La plupart des études retrouvent des valeurs seuils de 0,5 pour IR et de 1 pour l'IP; néanmoins, si la sensibilité est bonne, la spécificité est mauvaise car pour l'endomètre aussi le chevauchement des valeurs rend la discrimination entre bénin et malin difficile en utilisant ce mode de mesure (53). Certains auteurs ont retrouvé une sensibilité de 100 % de l'index de pulsatilité des artères utérines pour détecter le cancer (73). Néanmoins, la majorité des publications ayant utilisé le Doppler simple font état d'une spécificité médiocre des mesures de flux des artères utérines, insuffisante pour améliorer le diagnostic échographique par la simple mesure de l'épaisseur de l'endomètre (74-6). L'apport du *power Doppler*, en permettant la visualisation de plus petits vaisseaux aux flux lents, permet d'augmenter la sensibilité de détection des vaisseaux intratumoraux. Il a ainsi été mis en évidence des polypes néoplasiques en utilisant le seuil de 0,5 d'IR et, pour les vaisseaux endométrieux, avec 92 % de sensibilité et 98 % de spécificité (52). Amit et al. (77), en utilisant le

power Doppler et en associant la mesure de l'épaisseur de l'endomètre et l'index de pulsatilité, obtiennent une valeur prédictive négative de 95,3 %. Mais s'ils ont un pouvoir de détection de 86 % avec ce type de Doppler, supérieur à celui de 56 % de Sheth et al. (78) qui utilisaient le Doppler simple, ils concluent cependant que le *power Doppler* n'est pas assez sensible pour détecter la microvascularisation des tumeurs et pour se substituer à l'histologie.

Quelques études ont été effectuées sur le cancer de l'endomètre et les résultats sont controversés : certains ont retrouvé une corrélation entre l'index de résistance ou le pic systolique et le grade, le stade, le degré d'envahissement du myomètre, l'atteinte ganglionnaire, ou le risque de récurrence (79, 80). D'autres n'ont pas retrouvé de différences avec les caractères histologiques, mais les séries ont peu d'effectifs (81).

Une corrélation a été établie entre les facteurs d'angiogénèse connus, VEGF (*vascular endothelial growth factor*), MVD (*micro vessel density*) et l'index de résistance (80).

Une série ayant de gros effectifs et étudiant les différentes pathologies, hyperplasie atypique ou non, polypes et carcinomes est nécessaire, en utilisant les méthodes actuelles de *power Doppler* et éventuellement de contraste. Aucune étude pour le contrôle thérapeutique n'a été entreprise car bien souvent la chirurgie est première. On pourrait néanmoins, pour des patientes bénéficiant de radiothérapie exclusive, apprécier le taux de récurrences en fonction de la vascularisation pendant et après la thérapeutique.

Les tumeurs du myomètre

Concernant les fibromes, le Doppler couleur est utile pour décrire la vascularisation, mais la mesure des flux apporte peu ; en effet il a été démontré que les myomes peuvent avoir des index bas avec de gros écarts allant de 0,35 à 1 pour l'index de résistance (59). Les index sont plus bas chez les patientes non ménopausées et pour les fibromes les plus volumineux. Par ailleurs, il n'y a pas d'influence du cycle ni de la durée de la ménopause sur la vascularisation des myomes, contrairement à la mesure des flux au niveau des artères utérines. Si les fibromes les plus volumineux ont une vascularisation plus riche et une impédance plus basse, leur traitement par les analogues de la LHRH provoque une inversion de cette tendance et explique l'effet sur la diminution de taille constatée (82).

De même dans les sarcomes, tumeurs représentant 1/500 fibromes suspectés, l'index de résistance a une sensibilité de 91 % pour discriminer sarcomes de fibromes avec un seuil à 0,40 (83).

Néanmoins, une fois encore, le chevauchement des valeurs autour de ce seuil limite l'intérêt diagnostique de cet index (59). Il n'en demeure pas moins vrai qu'une tumeur utérine bien limitée, plutôt hyperéchogène, ayant une hypervascularisation, une croissance rapide et un index de résistance bas est suspecte de sarcome et doit donner lieu à un contrôle histologique.

Le cas particulier de la maladie gestationnelle trophoblastique (MGT) résiduelle

Plusieurs études ont été effectuées et sont concordantes entre elles : la MGT est synonyme de basse résistance au niveau des artères utérines avec un index de pulsatilité bas inférieur à 1,5 et un index de résistance bas également, avec un seuil plus variable. Il semble que les mesures de l'artère droite et gauche soient corrélées (84). Carter et al. (85) ont analysé l'IP au sein de la tumeur, il semble assez proche en interprétation de l'IP des artères utérines. Pour L'IR il a été montré que l'index de résistance des moles invasives était plus bas que celui des choriocarcinomes (66). Il semble aussi que les taux soient plus bas pour les moles invasives que pour les moles simples : Gungor et al. (86) ont rapporté un IR à 0,46 pour les moles simples et à 0,29 pour les moles invasives avec une différence significative. Néanmoins la valeur des différents *cut-off* est très variable d'une série à l'autre, et de plus le chevauchement des valeurs autour de ce seuil ne donne pas à ces paramètres une grande valeur diagnostique.

La cinétique des paramètres semble plus intéressante.

Une hausse des index est rassurante et bien corrélée avec la guérison. Abd et al. (87) ont montré que les valeurs de l'IP ou de l'IR augmentaient progressivement selon la chute des β hCG, alors qu'une stagnation des valeurs reflétait un plateau ou une fluctuation des β hCG.

Une relation linéaire a été montrée avec le taux de β hCG (84-88). Cela n'implique pas que les paramètres Doppler soient corrélés avec la nécessité de réaliser une chimiothérapie, ni avec le nombre de cures souhaitables, ni avec l'acquisition d'une chimiorésistance (88). Les résultats sont controversés à ce sujet et bien souvent confrontés au manque de puissance. Il n'y a pas de lien démontré avec l'existence de métastases. Néanmoins, Maymon et al. (89) ont retrouvé, mais sur deux patientes seulement, une persistance d'un IP bas après évacuation d'une mole alors que le taux de β hCG n'avait pas encore remonté et qu'une mole invasive s'est révélée par la suite. Pour Zanetta et al. (90), la VPN du Doppler est de 100 % et permet de prédire la normalisation des β hCG 8 semaines avant.

L'équipe du *Charing Cross Hospital* (91), sur une grosse série de patientes, a montré l'intérêt de l'IP des artères utérines pour prédire la réponse à la chimiothérapie de type méthotrexate. Un seuil à 1 a été retenu et un IP < 1 pouvait prédire la chimiorésistance, mais sensibilité et spécificité ne dépassaient pas 70 %. Il est probable que le taux de β hCG est un paramètre plus puissant. Néanmoins dans un groupe où le taux de β hCG est moindre, ce paramètre pourrait avoir de l'intérêt.

Un des motifs de l'étude de ce paramètre est qu'il permet l'analyse de la tumeur dans son ensemble et non sur une région ou une coupe sélectionnée, comme par exemple l'étude histologique de la microdensité des vaisseaux. Il refléterait mieux l'état global de la tumeur face à la chimiothérapie. Mais il n'y a pas ou peu d'études de quantification informatisée ni de cinétique des agents de contraste pour ces tumeurs et ce sont ces paramètres qui semblent performants pour l'étude de l'évolution des tumeurs sous traitement. De plus, il reste à démontrer que la corrélation des taux de β hCG avec le Doppler n'en diminue pas la puissance. De plus amples études sur la prédiction de chimiorésistance par le Doppler sont nécessaires.

Le cancer du col a été étudié par certains, et les index de pulsatilité et de résistance sont significativement diminués en présence d'un cancer invasif (62). Ils sont parfois corrélés au stade et au grade, mais semblent moins efficaces pour prédire le pronostic que l'index vasculaire donné par l'analyse quantitative de l'image (63, 64). Il n'a pas été retrouvé de différence avec l'in situ mais les effectifs sont trop faibles pour apporter une réponse à cette question.

Aucune étude concernant la thérapeutique n'a été réalisée et il serait intéressant d'apprécier le taux de stérilisation des tumeurs par la radiothérapie, ou l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante en fonction de la vascularisation initiale de la tumeur. Nous pourrions avoir là de nouveaux paramètres autres que la simple taille tumorale, parfois imprécise.

CONCLUSION

Le Doppler et ses différents paramètres décrivant la macrovascularisation ont été utilisés et font partie intégrante du diagnostic, mais aussi du pronostic et parfois du résultat thérapeutique des tumeurs du pelvis. Le *power Doppler* a montré son intérêt, et la quantification permettra d'en apprécier toute la valeur et de le rendre utilisable en pra-

tique courante. Mais, nous l'avons vu, l'approche des flux est insuffisante car les seuils sont trop fluctuants. Deux solutions : l'établissement de scores vasculaires pour améliorer la spécificité et le pouvoir discriminant du Doppler ou l'utilisation de nouveaux paramètres donnés par l'ajout de produit de contraste à la couleur. L'avenir est à la validation du Doppler pour l'analyse de la microvascularisation par des études multicentriques prospectives et comparatives avec les autres techniques d'imagerie disponibles, dont en particulier l'IRM. Nous pouvons apprécier la microcirculation des tumeurs, reste à définir comment l'utiliser pour la discrimination, la thérapeutique et, pourquoi pas, le dépistage.

Résumé

L'étude de la vascularisation est un élément important de l'imagerie ultrasonore actuelle ; à ce titre le Doppler couleur et le Doppler énergie se sont ajoutés à l'examen échographique morphologique, donnant accès à l'étude de la vascularisation des organes ou des tumeurs du pelvis féminin. La pathologie tumorale ovarienne et utérine bénéficie du Doppler, premièrement par l'analyse morphologique de la vascularisation décrivant l'intensité et la localisation de celle-ci. Pour les masses annexielles, une tumeur hypervascularisée avec des vaisseaux centraux sont des paramètres caractéristiques de la malignité et désormais indispensables pour tout examen échographique. L'apport de la quantification informatisée de cette vascularisation est possible et assure la reproductibilité de la méthode. Concernant la pathologie utérine, l'apport de la cartographie est un examen capital pour la description et la discrimination de la pathologie bénigne, fibrome avec sa vascularisation en couronne et polype avec son pédicule unique. Pour la pathologie maligne, la vascularisation de l'endomètre est encore peu connue et difficile à évaluer ; l'utilisation de l'analyse de la microvascularisation disponible par l'apport des produits de contraste ultrasonore permettra peut-être une amélioration. Deuxième volet, le Doppler pulsé : l'analyse des flux intravasculaires permet également la différenciation entre pathologies bénignes et malignes, mais il existe des chevauchements autour des valeurs seuils en limitant la puissance. La connaissance de la microcirculation des tumeurs pelviennes utilisant une technique fiable, reproductible et peu onéreuse devrait permettre de simplifier le diagnostic et de monitorer les thérapeutiques capables de les traiter.

Au total, l'échographie Doppler est désormais indispensable et de pratique courante pour la description de la pathologie gynécologique tumorale. L'utilisation des produits de contraste débute mais devrait apporter un complément descriptif et dynamique performant.

Bibliographie

1. Marret H. Recommandations pour la prise en charge échographique des tumeurs bénignes de l'ovaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 (1 Suppl): S20-33.
2. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color doppler. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 295-7.
3. Mercé LT, Caballero RA, Barco MJ, Bau S, Lopez G. B-mode utero-ovarian and intratumoral transvaginal color doppler ultrasonography for differential diagnosis of ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 97-107.
4. Maly Z, Riss P, Deutinger J. Localization of blood vessels and qualitative assessment of blood flow in ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 33-6.
5. Marret H, Ecochard R, Giraudeau B, Golfier F, Raudrant D, Lansac J. Color Doppler energy prediction of malignancy in adnexal masses using logistic regression models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 597-604.
6. Alcazar JI, Merce LT, Laparte C, Jurado M, Lopez-Garcia G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 685-92.
7. Wu C, Lee C, Chen T. Incremental angiogenesis assessed by color doppler ultrasound in the tumorigenesis of ovarian neoplasms. *Cancer* 1994; 73: 1251-6.
8. Marret H, Sauget S, Giraudeau B, Body G, Tranquart F. Power Doppler vascularity index for predicting malignancy of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 508-13.
9. Bhal PS, Pugh ND, Chui DK, Gregory L, Walker SM, Shaw RW. The use of transvaginal power Doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perifollicular vascularity and outcome in invitro fertilization treatment cycles. *Human Reprod* 1999; 14: 939-45.
10. Fleischer AC, Wojcicki WE, Donnelly EF, Pickens DR, Thirsk G, Thurman GB, Hellerqvist CG. Quantified color Doppler sonography of tumor vascularity in an animal model. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 547-51.
11. Denis F, Bougnoux P, Paon L, Le Floch O, Tranquart F. Radiosensitivity of rat mammary tumors correlates with early vessel changes assessed by power Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 921-9.
12. Bhal PS, Pugh ND, Gregory L, O'Brien S, Shaw RW. Perifollicular vascularity as a potential variable affecting outcome in stimulated intrauterine insemination treatment cycles: a study using transvaginal power Doppler. *Human Reprod* 2001; 16: 1682-9.
13. Fleischer AC, Brader KR. Sonographic depiction of ovarian vascularity and flow. Current improvements and future applications. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 241-50.
14. Donnaly EF, Geng L, Wojciki WE, Fleischer AC, Hallahan DE. Quantified Power Doppler US of tumor Blood flow correlates with microscopic Quantification of tumor vessels. *Radiology* 2001; 219: 166-70.
15. Cheng WF, Lee CN, Chu JS, Chen CA, Chen TM, Shau WY, Hsieh CY, Hsieh FJ. Vascularity index as a novel parameter for the in vivo assessment of angiogenesis in patient with cervical carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 651-7.
16. Kurjak A, Predanic M, Kupesik-Urek S, Jukic S. Transvaginal color and pulsed doppler assessment of adnexal tumor vascularity. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 3-9.
17. Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BK et al. Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 563-8.
18. Marret H, Tranquart F, Sauget S, Lansac J. Apport du Doppler pour le diagnostic des tumeurs ovariennes. *J Radiol* 2003; 84: 1725-31.
19. Canis M, Mage G, Raiga J, Glowaczover E, Pouly JL, Wattiez A. Cancer de l'ovaire, diagnostic et prise en charge d'une masse annexielle. Mises à jour en gynécologie obstétrique 1996; 125-152.
20. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 349-71.
21. Timor-Fritsch LE, Lerner JP, Monteagudo A, Santos R. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol*

1993; 168: 909-13.

22. Valentin L, Sladkevicius P, Marsal K. Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 425-33.

23. Alcazar JL, Ruiz-Perez ML, Errasti T. Transvaginal color Doppler sonography in adnexal masses: which parameter performs best? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 114-9.

24. Guerriero S, Ajossa S, Risavalto A, Lai MP, Angiolucci P, Melis GB. Diagnosis of adnexal malignancies by using color Doppler energy imaging as a secondary test in persistent masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 277-82.

25. Timmerman D, Bourne T, Taylor A et al. 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.

26. Schelling M, Braun M, Kuhn W et al. Combined transvaginal B-mode and color doppler sonography for differential diagnosis of ovarian tumors: results of a multivariate logistic regression analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 78-86.

27. Mol B, Boll D, De Kanter M et al. Distinguishing the benign and the malignant adnexal mass: an external validation of prognostic models. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 162-7.

28. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 2000; 217: 803-11.

29. Caruso A, Caforio L, Testa AC et al. Usefulness of color Doppler in the differential diagnosis of adnexal masses. *Minerva Ginecol* 1998; 50: 285-90.

30. Tranquart F, Grenier N. Imagerie ultrasonore non-linéaire. *Journal de Radiologie* 2000; 81: 1731-1735.

31. Marret H, Sauget S, Giraudeau B, Brewer M, Ranger-Moore J, Body G, Tranquart F. Contrast-enhanced sonography helps in discrimination of benign from malignant adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1629-39.

32. Kupesic S, Kurjak A. Contrast-enhanced, three-dimensional power Doppler sonography for differentiation of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 452-8.

33. Orden MR, Jurvelin JS, Kirkinen PP. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors. *Radiology* 2003; 226: 405-10.

34. Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. Prostate cancer: contrast enhanced US for detection. *Radiology* 2001; 219: 219-25.

35. Emoto M, Fujimitsu R, Hiwasaki H, Kawarabayashi T. Normal sized ovarian cancer detected by colour Doppler Ultrasound using a microbubble contrast agent. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3703-5.

36. 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: 139-43.

37. Chan L, Lin WM, Uerpaiojkit B, Hartman D, Reece EA, Helm W. Evaluation of adnexal masses using three-dimensional ultrasonographic technology: preliminary report. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 349-54.

38. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Machiella D. Ultrasound assessment of ovarian tumors: comparison between transvaginal 3D technique and conventional endovaginal ultrasonography. *Ultraschall Med* 1997; 18: 26-30.

39. Kurjak A, Kupesik S, Sparac V, Kosuta D. Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler Characterization of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 365-71.

40. Alcazar JL, Castillo G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 807-12.

41. 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: 689-96.

42. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R et al. CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 541-6.

43. Emoto M, Udo T, Obama H, Eguchi F, Hachisuga T, Kawarabayashi T. The blood flow characteristics in Borderline ovarian tumors based on both color Doppler ultrasound and histopathological analyses. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 351-7.

44. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, Arduini D. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 50-9.

45. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510-7.
46. Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JJ, Tyrkko JE, Laippala PJ, Gronroos M, Salmi TA. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 14-20.
47. Szperek D, Sajdak S, Moszynski R, Roszak A. Estimation of neovascularisation in hyperplasia and carcinoma of endometrium using a "power" angio-Doppler technique. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 405-7.
48. Hata K, Hata T, Kitao M. Intratumoral blood flow analysis in endometrial cancer: does it differ among individual tumor characteristics? *Gynecol Oncol* 1996; 61: 341-4.
49. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 253-9.
50. Kupesic-Urec S, Shalan H, Kurjak A. Early detection of endometrial cancer by transvaginal colour Doppler. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 46-9.
51. Epstein E, Skoog L, Isberg PE, de Smet F, de Moor B, Olofsson PA, Gudmunsson S, Valentin L. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 370-6.
52. Perez-Medina T, Bajo J, Huertas MA, Rubio A. Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 125-8.
53. Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA, Galan MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 583-8.
54. Arslan M, Erdem A, Erdem M, Yazici G, Himmetoglu O, Gursoy R. Transvaginal color Doppler ultrasonography for prediction of precancerous endometrial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 299-306.
55. Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards CL, Kaplan A, Beck D. The diagnostic value of power Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 243-7.
56. Fleischer AC, Shappel HW. Colour Doppler Sonohysterography of endometrial polyps and submucosal fibroids. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 601-604.
57. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, van Huffel S. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Aug; 22 (2): 166-71.
58. Fleischer AC, Shappel HW, Parker L, Hanemann C. Colour Doppler Sonography of endometrial masses. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 861-5.
59. Susic A, Skupski DW, Strelzoff J, Yun H, Chervenak FA. Vascularity of uterine myomas: assessment by colour and pulsed Doppler ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 245-50.
60. Tranquart F, Brunereau L, Cottier JP, Marret H, Gallas S, Lebrun JI et al. Prospective sonographic assessment of uterine artery embolization for the treatment of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 81-87.
61. Marret H, Tranquart F, Sauget S, Alonso AM, Cottier JP, Herbreteau D. Contrast enhanced sonography during myomas embolization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 77-79.
62. Wu YC, Yuan CC, Hung JH, Chao KC, Yen MS, Ng HT. Power Doppler angiographic appearance and blood flow velocity waveforms in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 181-6.
63. Cheng WF, Lee CN, Chen CA, Chen JS, Shau WY, Hsieh CY, Hsieh FJ. Vascularity index as a novel parameter for the in vivo assessment of angiogenesis in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 651-7.
64. Alcazar JL, Castillo G, Jurado M, Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow in cervical cancer as assessed by transvaginal colour Doppler ultrasonography: correlation with tumour characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 510-14.
65. Hsieh FJ, Wu CC, Lee CN, Chen TM, Chen CA, Chen FC, Chen CL, Hsieh CY. Vascular patterns of gestational trophoblastic tumors by color Doppler ultrasound. *Cancer*

1994 15; 74: 2361-5.

66. Xie H, Hata K, Lu M, Kong Q, Miyazaki K. Color Doppler energy and related quantitative analysis of gestational trophoblastic tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65: 281-6.

67. Kupesic S, Kurjak S, Vujisic S, Petrovic Z. Luteal phase defect: comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 105-12.

68. Bonilla-Musoles F, Marti MC, Ballester MJ, Raga F, Osborne NG. Normal uterine arterial blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal colour Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 491-4.

69. Exacoustos C, Lello S, Caporale E, Minghetti MC, Angelozzi D, Arduini D, Romanini C. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and colour flow Doppler: study in different phases of sequential therapy. *Fertil Steril* 1999; 71: 536-43.

70. Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti D, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifene: an ultrasound, colour flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 435-442.

71. Achiron R, Lipitz S, Frenkel Y, Mashlach S. Endometrial blood flow response to estrogen replacement therapy and tamoxifene in asymptomatic postmenopausal women: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 411-4.

72. Post MS, van der Moeren MJ, Van Baal WM, Neel S, Netelendos JC, Kenemans P. Raloxifene reduces impedance to flow within the uterine artery in early postmenopausal women. A 2 years randomised placebo controlled comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 557-62.

73. Weiner Z, Beck D, Rottem S, Brandes JM, Thaler I. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. Correlation to endometrial histopathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 162-6.

74. Flam F, Almstorn H, Hellstrom AC, Moerberger B. Value of uterine artery Doppler in endometrial cancer. *Acta Oncol* 1995; 34: 779-82.

75. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endo-

metrial status in women with postmenopausal bleeding: A comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 722-8.

76. Chan FY, Chan MT, Pun TC, Lam C, Ngan HY, Leong L, Wong RL. Limitations of transvaginal sonography and colour Doppler imaging in the differentiation of endometrial carcinoma from benign lesions. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 623-8.

77. Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards CL, Kaplan A, Beck D. The diagnostic value of power Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 243-7.

78. Sheth S, Hamper UM, Mc Collum ME, Caskey CI, Rosenshein NB, Kurman RJ. Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant cases of endometrial thickening? *Radiology*; 1995: 661-5.

79. Alcazar JL, Galan MJ, Jurado M, Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and risk for recurrence. *Gynecol Oncol* 2002 Feb; 84(2): 258-62.

80. Lee CN, Cheng WF, Chen CA, Chu JS, Hsieh CY, Hsieh FJ. Angiogenesis of endometrial carcinomas assessed by measurement of intratumoral blood flow, microvessel density, and vascular endothelial growth factor levels. *Obstet Gynecol* 2000 Oct; 96(4): 615-21.

81. Hata K, Hata T, Kitao M. Intratumoral blood flow analysis in endometrial cancer does it differ among individual tumour characteristics? *Gynecol Oncol* 1996; 61: 341-4.

82. Creighton S, Bourne T, Lawton F, Crayford T, Vyas S, Campbell S. Use of transvaginal ultrasonography with colour Doppler imaging to determine an appropriate treatment regimen for uterine fibroids with a GnRH agonist before surgery: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 494-8.

83. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, Jukic S, Kosuta D, Ilijas M. Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal colour and pulsed Doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 342-6.

84. Yalcin OT, Ozalp SS, Tanir HM. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103: 83-87.

85. Carter J, Fowler J, Carlson J, Saltzman

A, Byers L, Carson L, Twiggs LB. Transvaginal color flow Doppler sonography in the assessment of gestational trophoblastic disease. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 595-9.

86. Gungor T, Ekin M, Dumanli H, Gokmen O. Color Doppler ultrasonography in the earlier differentiation of benign mole hydatidiforms from malignant gestational trophoblastic disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 860-2.

87. Abd El Aal DE, El Senosy ED, Kamel MA, Atwa M. Uterine artery Doppler blood flow in cases of hydatidiform mole and its correlation with beta-hCG. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Dec 10; 111(2): 129-34.

88. Chan FY, Pun TC, Chau MT, Lam C, Ngan HY, Wong RL. The role of Doppler sonography in assessment of malignant trophoblastic disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Sep; 68(1-2): 123-8.

89. Maymon R, Schneider D, Shulman A, Bukowsky I, Weinraub Z. Serial color Doppler flow of uterine vasculature combined with serum beta-hCG measurements for improved monitoring of patients with gestational trophoblastic disease. A preliminary report. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42(3): 201-5.

90. Zanetta G, Lissoni A, Colombo M, Marzola M, Cappellini A, Mangioni C. Detection of abnormal intrauterine vascularization by color Doppler imaging: a possible additional aid for the follow up of patients with gestational trophoblastic tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Jan; 7(1): 32-7.

91. Agarwal R, Strickland S, McNeish IA, Patel DC, Foskett M, Boulton JE, Newlands ES, Seckl MJ. Doppler ultrasonography of the uterine artery and the response to chemotherapy in patients with gestational trophoblastic tumors. *Clin Cancer Res* 2002 May; 8(5): 1142-7.