DOI: 10.5114/pm.2013.33426

# Guz jajnika u kobiety w późnym wieku rozrodczym – jak ocenić ryzyko onkologiczne

## *Ovarian tumor in women of the late childbearing age: how to assess the risk of cancer*

**Sławomir Woźniak, Piotr Szkodziak, Piotr Czuczwar, Ewa Woźniakowska, Paweł Milart, Maciej Paszkowski, Tomasz Paszkowski**

III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przegląd Menopauzalny 2013; 1: 78–82

### Streszczenie

W Polsce ok. 2500 kobiet rocznie umiera z powodu nowotworu złośliwego jajnika. Ponad 80% nowych zachorowań odnotowuje się u pacjentek po 50. roku życia. Wczesne objawy raka jajnika są zazwyczaj niejasne i podobne do obserwowanych w innych łagodnych zmianach jajnika, dlatego większość pacjentek jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby, co wyjaśnia, że rak jajnika jest piątą pod względem częstości występowania przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet. W diagnostyce zmian w zakresie przydatków oraz w różnicowaniu zmian złośliwych i łagodnych oprócz badania klinicznego najczęściej podnosi się znaczenie wywiadu rodzinnego, markerów biochemicznych oraz ultrasonografii (USG). Opracowanie metody ułatwiającej dokładną selekcję kobiet, u których ostatecznie zdiagnozowano raka jajnika, może odegrać znaczącą rolę w poprawie przeżywalności tych pacjentek. Wykorzystując łączne oznaczanie stężenia glikoproteiny zwanej CA 125 (*carcinoma antigen 125*) oraz podfrakcji 4 ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (*human epididymis protein 4* – HE4), stworzono algorytm ROMA (*Risk of Ovaria Malignancy Algorithm*), służący do szacowania prawdopodobieństwa, że wykryty guz jest złośliwym nowotworem nabłonkowym jajnika. Przy wykorzystaniu badań USG opracowano nowe algorytmy – *simple rules* oraz *subjective assessment* – znacząco zwiększające zarówno czułość, jak i specyficzność wykrywania złośliwych zmian nowotworowych w zakresie przydatków. Z badań ekspertów *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) wynika, że ok. 8% guzów jest bardzo trudnych do zróżnicowania przedoperacyjnego, nawet przy wykorzystaniu najnowszych metod sonograficznych oraz biochemicznych.

**Słowa kluczowe:** guz jajnika, wiek rozrodczy, ryzyko onkologiczne.

### Summary

In Poland, about 2,500 women die from ovarian cancer every year. Over 80% of new cases are recorded in patients over 50 years of age. Early symptoms of ovarian cancer are often unclear and similar to those observed in other benign ovarian changes. That is why most patients are diagnosed at advanced stages of the disease, therefore ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer mortality in women. In the diagnosis of adnexal masses and the differentiation of malignant and benign tumors, the clinical examination, family history, biochemical markers and ultrasound diagnosis are generally used. Developing methods that facilitate identifying women with ovarian cancer may play a significant role in improving the survival of patients. Using a combined evaluation of CA-125 and HE4 levels, the ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) algorithm was created to estimate the probability of malignant epithelial ovarian cancer. Moreover, new ultrasound-based algorithms have been developed – Simple Rules and Subjective Assessment, which significantly enhanced both the sensitivity and specificity in detecting malignant adnexal masses. The research of IOTA experts showed that about 8% of ovarian tumors are very difficult to differentiate before surgery, even with the use of the latest modern sonographic and biochemical methods.

**Key words:** ovarian cancer, childbearing age, risk of cancer.

Adres do korespondencji:
**Sławomir Woźniak**, III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Jaczewskiego 8, 20-094 Lublin

## Wstęp

Każdego roku w Polsce ok. 2500 kobiet umiera z powodu nowotworu złośliwego jajnika i odnotowuje się ok. 3500 nowo zdiagnozowanych przypadków [1]. Na przestrzeni ostatniej dekady zapadalność na nowotwory złośliwe jajnika wzrosła z poziomu 3157 w 2001 r. do 3587 w 2010 r. [1] Ponad 80% nowych zachorowań odnotowuje się u pacjentek po 50. roku życia. Przeżywalność 5-letnia wg danych *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) utrzymuje się na poziomie 43,5%, a przeżywalność 10-letnia – 33,9% [2]. Wczesne objawy raka jajnika są zazwyczaj niejasne i podobne do obserwowanych w innych łagodnych zmianach jajnika, dlatego większość pacjentek jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby, co wyjaśnia, że rak jajnika jest piątą pod względem częstości występowania przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet [3, 4]. Liczne badania potwierdziły wpływ jakości przeprowadzonych operacji na przeżywalność chorych na raka jajnika. Wykazano, że chirurgiczna cytoredukcja guza wykonana w optymalnych warunkach znacząco poprawia przeżywalność [5, 6]. Równie ważny – co wykazały badania – jest fakt, że kobiety, które pierwotnie były operowane przez ginekologów-onkologów w ośrodkach doświadczonych w leczeniu raka jajnika, mają wyższe wskaźniki przeżycia [7, 8]. Z tych powodów wskazane jest, aby wszystkie kobiety z wysokim ryzykiem rozpoznania raka jajnika otrzymały odpowiednią opieką onkologów ginekologicznych w ośrodkach multidyscyplinarnych zespołów doświadczonych w optymalnej opiece nad chorymi z rakiem jajnika. Mając to na uwadze, opracowanie metody ułatwiającej dokładną selekcję kobiet, u których ostatecznie zdiagnozowano raka jajnika, może odegrać znaczącą rolę w poprawie przeżywalności tych pacjentek. Z drugiej strony, należy pamiętać, że prawie 10% kobiet w trakcie swojego życia ma szanse doświadczyć różnych form interwencji medycznych z powodu obecności zmian w jajnikach. U kobiet w wieku rozrodczym prawie wszystkie guzy jajników oraz torbiele są zmianami łagodnymi. Możliwość rozpoznania utkania złośliwego w objawowej torbieli jajnika u kobiety w wieku przedmenopauzalnym ocenia się na ok. 1 : 1000 i 3 : 1000 w wieku 50 lat [24]. Powstało bardzo wiele opracowań na temat wczesnego wykrywania raka jajnika oraz określenia grup ryzyka zachorowania na ten nowotwór. W diagnostyce zmian w zakresie przydatków oraz w różnicowaniu zmian złośliwych od łagodnych, oprócz badania klinicznego, najczęściej podnosi się znaczenie wywiadu rodzinnego, markerów biochemicznych oraz ultrasonografii (USG). Badanie fizyczne kobiety polegające na ocenie mobilności zmiany, tkliwości, obecności wodobrzusza, ewentualnie powiększonych węzłów chłonnych jest niezbędnym elementem diagnostyki klinicznej, jednak charakteryzuje się słabą czułością w wykrywaniu zmian w zakresie przydatków (15–51%), szczególnie u kobiet otyłych [23].

## Wywiad rodzinny

Wywiad rodzinny jest bardzo użytecznym narzędziem używanym do identyfikacji kobiet należących do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jajnika. Są to osoby spokrewnione (tzw. pierwszy stopień pokrewieństwa: matka, ojciec, siostra, brat, córka lub syn) spełniające jeden z następujących warunków:

- dwie lub więcej osób chorych na raka jajnika w pierwszym stopniu pokrewieństwa,
- jedna osoba chora na raka jajnika w dowolnym wieku, a jedna z rakiem piersi zdiagnozowanym przed 50. rokiem życia będące krewnymi pierwszego stopnia,
- jeden przypadek raka jajnika w każdym wieku albo z rozpoznaniem raka piersi przed 60. rokiem życia u dwojga krewnych pierwszego stopnia (w tej kategorii mogą być brani pod uwagę krewni drugiego stopnia w linii ojca, np. siostra, ciotka ojca),
- krewny pierwszego stopnia, który jest nosicielem mutacji genowej *BRCA1* lub *BRCA2*,
- trzech lub więcej członków rodziny chorych na raka jelita grubego lub dwóch chorych na raka okrężnicy oraz jeden na raka żołądka, trzonu macicy, dróg moczowych lub raka jelita w dwóch pokoleniach – jeden z tych nowotworów musi być zdiagnozowany przed 50. rokiem życia,
- krewna pierwszego stopnia, u której zdiagnozowano jednocześnie raka piersi oraz raka jajnika.

Osoby spełniające powyższe kryteria są narażone na 2–5 razy większe ryzyko zachorowania na raka jajnika niż reszta populacji [9, 10].

## Markery biochemiczne

Markery nowotworowe są substancjami uwalnianymi przez komórki rakowe lub wytwarzanymi przez organizm w reakcji na obecność guza. Zdrowe komórki organizmu również mogą produkować te substancje, ale w znacznie większej ilości wytwarzają je komórki rakowe.

Markery nowotworowe mogą być wykorzystane do jednego z czterech celów:

1) jako test przesiewowy w zdrowej populacji lub populacji wysokiego ryzyka obecności raka,
2) w diagnostyce różnicowej konkretnego rodzaju nowotworu,
3) w ocenie rokowania dla pacjenta,
4) w monitorowaniu przebiegu choroby u pacjenta w okresie remisji po zabiegu chirurgicznym oraz w trakcie radioterapii lub chemioterapii.

W ostatnich kilku dekadach proponowano różne markery mogące być pomocne we wczesnym wykrywaniu raka jajnika. Dla nowotworów nabłonkowych,

szczególnie podtypu surowiczego oraz gruczołowego, proponuje się oznaczanie stężenia glikoproteiny zwanej CA 125 (*carcinoma antigen 125*). Natomiast w monitorowaniu raków śluzowych przydatne wydają się CA 19-9, CA 72-4, dyhydrogenaza mleczanowa (LDH) oraz antygen rakowo-płodowy (*carcinoembrionic antigen* – CEA). W guzach germinalnych użyteczne są α-fetoproteina (AFP), gonadotropina kosmówkowa (*human chorionic gonadotropin* – hCG) oraz LDH. Pomiar AFP i hCG u młodych kobiet może pomóc wykluczyć nienabłonkowe guzy jajnika. W nowotworach gonalnych (guzy ze sznurów płciowych) proponuje się wykorzystanie oznaczania stężenia hormonów płciowych – estrogenów, androgenów oraz inhibiny [14].

Podejście diagnostyczne oparte na oznaczaniu stężenia CA 125 we krwi w połączeniu z badaniem USG jest szeroko sugerowane w celu wczesnego rozpoznania raka jajnika [3, 12, 13]. Jednak takie podejście ma kilka wad, w tym niską czułość i swoistość. Nieprawidłowe stężenia CA 125 w surowicy mogą się pojawiać w przebiegu łagodnych schorzeń z wysiękami jak w chorobach wątroby lub nerek oraz w łagodnych chorobach ginekologicznych takich jak torbiele czynnościowe jajników, mięśniaki i endometrioza. Zwiększone stężenie CA 125 w surowicy może być obecne w przypadku różnych nowotworów pochodzenia nabłonkowego, w tym nabłonka endometrium lub raku płuc, oraz w nienabłonkowych nowotworach takich jak chłoniaki. Czułość CA 125 w raku jajnika jest związana ze stadium nowotworu – nieprawidłowe stężenia CA 125 w surowicy obserwuje się u ok. 50% pacjentów w I stopniu zaawansowania procesu nowotworowego wg *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) i u 80–90% pacjentów w III–IV stopniu [27, 28]. Za prawidłowe stężenie CA 125 uważa się 35 U/ml, a za umiarkowanie zwiększone – przedział wartości 35–200 U/ml. Wartość CA 125 może się zmieniać w zależności od statusu hormonalnego kobiety.

*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) rekomenduje, że oznaczenie stężenia CA 125 w surowicy nie jest konieczne, gdy w badaniu USG rozpoznaje się torbiel prostą jajnika. Jeżeli stężenie CA 125 jest zwiększone, ale mniejsze niż 200 U/ml, dalsza diagnostyka jest wymagana. Przy zwiększonym stężeniu CA 125 seryjne oznaczenia mogą być pomocne – szybko zwiększające się stężenie bardziej wskazuje na proces nowotworowy niż zwiększone, ale stabilne stężenie CA 125. Jeżeli stężenie CA 125 wynosi ponad 200 U/ml, wskazana jest konsultacja onkologiczna [24].

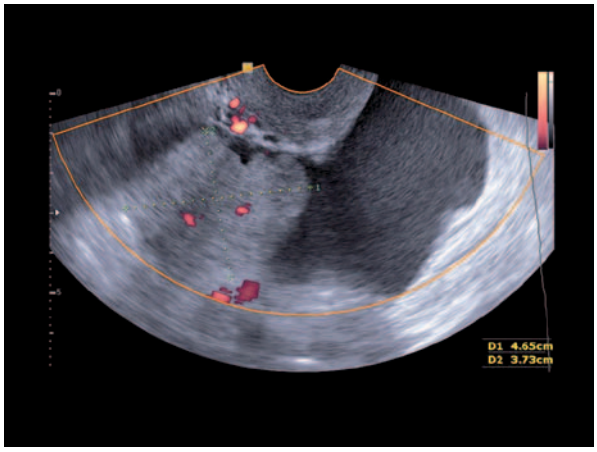
Hellström i wsp. odkryli, że podfrakcja 4 ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (*human epididymis protein 4* – HE4) wykrywa raka jajnika na poziomie czułości 67% ze specyficznością 96% [19]. Autorzy doszli do wniosku, że czułość HE4 jest porównywalna z CA 125, ale stężenie HE4 rzadziej bywa zwiększone u kobiet z chorobą nienowotworową.

Oceniane były liczne markery nowotworowe, ale kombinacja CA 125 + HE4 okazała się dokładniejszym predyktorem choroby nowotworowej niż każdy inny marker oceniany oddzielnie [20]. Moor i wsp. zaprezentowali nowy algorytm wykorzystujący łączne oznaczenie stężenia CA 125 oraz HE4. Stworzono algorytm ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) służący do szacowania prawdopodobieństwa, że wykryty guz jest złośliwym nowotworem nabłonkowym jajnika. W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu klinicznym uzyskano czułość 94%, przy stałej specyficzności 75% [21]. W opisywanym algorytmie uwzględniono status hormonalny pacjentki – zaproponowano, aby oddzielnie szacować ryzyko dla kobiet przed menopauzą oraz oddzielnie dla kobiet po menopauzie. Z algorytmu wykluczono kobiety uprzednio leczone na nowotwór, pacjentki w trakcie chemioterapii oraz poniżej 18. roku życia.

## Ultrasonografia

Ocena USG w skali szarości oraz badanie przy użyciu kolorowego dopplera jest szeroko stosowane podczas klasyfikacji guzów jajnika. Podczas gdy liczne systemy oraz modele oceny były opisywane w piśmiennictwie, wskaźnik ryzyka złośliwości (*risk of malignancy index* – RMI) jest prawdopodobnie obecnie najczęściej opisywanym modelem oceny ryzyka złośliwości ocenianej zmiany. Po raz pierwszy opisany przez Jacobsa w 1990 r. – definiowany jako U × M × CA 125 – jest obliczany na podstawie kilku zmiennych ultrasonograficznych (U), statusu menopauzalnego (M) oraz stężenia CA 125 [15].

Wskaźnik ultrasonograficzny oblicza się, sumując punkty za następujące cechy (1 punkt za każdą stwier-




**Ryc. 1.** Guz jajnika u 54-letniej kobiety, 3 lata po menopauzie. CA 125 – 98 U/ml, HE4 – 43 pmol/l, ROMA (*Risk of Ovaria Malignancy Algorithm*) – ryzyko 30,53% (interpretacja algorytmu – wysokie ryzyko), RMR – 200 (ryzyko zmiany złośliwej), *simple rules* – spełnia kryteria M, *subjective assessment* – zmiana złośliwa. Wynik badania histopatologicznego po zabiegu chirurgicznym – surowiczy rak jajnika

dzoną cechę): torbiel wielokomorowa, pola lite w obrębie zmiany, obecność przerzutów, wodobrzusze i obecność zmian w obu jajnikach. Parametr U może mieć następujące wartości: U = 0 (liczba punktów: 0), U = 1 (liczba punktów: 1) lub U = 3 (liczba punktów: 2–5); status menopauzalny: 1 – pacjentka w wieku okołomenopauzalnym, 3 – pacjentka w wieku pomenopauzalnym (za pacjentki po menopauzie uznaje się te, które nie miały miesiączki od ponad roku, oraz kobiety po 50. roku życia poddane histerektomii). Wartość RMI większa lub równa 200 oznacza ryzyko nowotworu złośliwego (czułość 78%, swoistość 87%) [15, 16].

Inną szeroko stosowaną regułą ultrasonograficzną jest model oparty na prostych przesłankach (*simple ultrasound-based rules*) wg grupy *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA). Regułę oparto na dwóch kryteriach:

- zmiana prawdopodobnie niezłośliwa (*benign*; B-*rules*): torbiel prosta (jednokomorowa), obecność elementów litych, z których średnica największego wynosi mniej niż 7 mm, cień akustyczny za zmianą, torbiel wielokomorowa o gładkich zarysach i średnicy poniżej 100 mm, brak widocznego przepływu krwi,
- prawdopodobnie złośliwe (*malignant*; M-*rules*): guz lity o nieregularnych zarysach, wodobrzusze, obecność 4 lub więcej elementów brodawkowatych, torbiel wielokomorowa o nieregularnych zarysach i średnicy 100 mm lub większej, z elementami litymi, bardzo nasilony przepływ krwi.

Jeżeli jedna lub więcej M-reguł obowiązuje w przypadku braku B-reguły, guz jest sklasyfikowany jako zmiana złośliwa. Jeżeli jedna lub więcej B-reguł obowiązuje w przypadku braku M-reguły, guz jest sklasyfikowany jako zmiana łagodna. Jeżeli obie – M- oraz B-reguły mają zastosowanie, guz nie może być sklasyfikowany. Jeżeli żadna reguła nie ma zastosowania, guz również nie może być sklasyfikowany. Model jest jednoznaczny w ok. 75% zmian w obrębie przydatków. Czułość metody ocenia sią na 93%, a specyficzność na 90% [25].

Nowa zaproponowana metoda oceny zmian w przydatkach (*subjective assessment*) jest subiektywną oceną przy użyciu skali szarości oraz kolorowego dopplera. Doświadczeni ultrasonografiści, używając danych klinicznych oraz subiektywnej oceny obrazów USG, mogą z dużą dokładnością różnicować zmiany złośliwe od zmian łagodnych. Dokładność metody ocenia się na 82–92%, w zależności od doświadczenia badającego. W rękach eksperta subiektywna ocena obrazów USG zdaniem wielu autorów to najlepszy sposób, aby opisać charakter guza przydatków [27, 28].

Grupa IOTA rekomenduje dwustopniową strategię oceny ryzyka złośliwości guza jajnika skierowaną do specjalistów z zakresu ultrasonografii ginekologicznej. W przypadku zmian niesklasyfikowanych za pomocą prostych zasad zaleca użycie subiektywnej oceny obrazów USG. Opisywana dwustopniowa strategia zapewnia czułość na poziomie 90%, a specyficzność – 93% [30].

W 2012 r. ukazała się praca Van Gorpa i wsp. porównująca trzy metody wykorzystywane w ocenie prawdopodobieństwa złośliwości guza jajnika: ROMA, RMI oraz subiektywną ocenę obrazów USG. Do oceny opisywanych metod autorzy użyli krzywej ROC (*receiver operating characteristic*), która jest narzędziem do oceny poprawności klasyfikatora, zapewniając łączny opis jego czułości i specyficzności oraz pola pod wykresem krzywej (*area under curve* – AUC) wykorzystywanego do porównywania między sobą modeli klasyfikacyjnych. Praca wykazała, że subiektywna ocena charakteryzowała się wyższym AUC (0,968; 95% CI 0,945–0,984) w porównaniu z RMI (0,931; 95% CI 0,901–0,955). Obie metody wykazały istotnie statystycznie wyższe wartości AUC w stosunku do algorytmu ROMA (0,893; 95% CI 0,857–0,922) – odpowiednio $p < 0{,}0001$ oraz $p = 0{,}0030$ [29].

## Podsumowanie

Z badań ekspertów IOTA wynika, że ok. 8% guzów jest bardzo trudnych do zróżnicowania przedoperacyjnego, nawet przy wykorzystaniu najnowszych współczesnych metod sonograficznych oraz biochemicznych.

## Piśmiennictwo


1. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda: National Cancer Institute; 2012. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/.
3. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Mol Cell Proteomics 2004; 3: 355-66.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
5. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 974-9.
6. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983; 250: 3072-6.
7. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, et al. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? Gynecol Oncol 2002; 84: 36-42.
8. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 172-80.
9. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1358-65.
10. Morrison PJ, Hodgson SV, Haites NE (eds.). Familial breast and ovarian cancer: genetics, screening and management. Cambridge University Press, Cambridge 2002.
11. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 679-91.
12. Rosenthal AN, Menon U, Jacobs IJ. Screening for ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 2006; 49: 433-47.
13. Moore RG, MacLaughlan S, Bast RC Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010; 116: 240-5.
14. Berek JS, Hacker NF (eds.). Practical Gynecological Oncology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
15. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 922-9.

16. Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, et al. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 131-8.
17. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem 2008; 54: e11-79.
18. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 1630-9.
19. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res 2003; 63: 3695-700.
20. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2008; 108: 402-8.
21. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2008; 108: 402-8.
22. 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; 13 (15 Pt 1): 4440-7.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ovariancancer: The recognition and initial management of ovariancancer. NICE clinical guideline 122. NICE, London 2011.
24. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women Green-top Guideline No. 62. RCOG, London 2011.
25. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 681-90.
26. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ 2010; 341: c6839.
27. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 226-34.
28. Faschingbauer F, Benz M, Häberle L, et al. Subjective assessment of ovarian masses using pattern recognition: the impact of experience on diagnostic performance and interobserver variability. Arch Gynecol Obstet 2012; 285: 1663-9.
29. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. Eur J Cancer 2012; 48: 1649-56.
30. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 9-20.