

Artigo de Revisão / Review Article

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE TUMORES ANEXIAIS: MODELOS DO GRUPO INTERNATIONAL OVARY TUMOR ANALYSIS (IOTA) VERSUS CLASSIFICAÇÃO GYNECOLOGIC IMAGING REPORT AND DATA SYSTEM (GI-RADS)

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF ADNEXAL MASSES: INTERNATIONAL OVARY TUMOR ANALYSIS (IOTA) MODELS VERSUS GYNECOLOGIC IMAGING REPORT AND DATA SYSTEM (GI-RADS) CLASSIFICATION

Claudia Reis Vinagre¹, Teresa Margarida Cunha²

¹Serviço de Ginecologia Obstetrícia do Hospital Garcia de Orta
²Serviço de Radiologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
Director: Dr. José Venâncio

Correspondência

Claudia Reis Vinagre
Hospital Garcia de Orta,
Av. Torrado da Silva, Pragal
2801-951 Almada
e-mail: claudiacrvinagre@gmail.com

Recebido a 04/01/2015
Aceite a 11/02/2015

Resumo

A ecografia é o exame de primeira linha na identificação e caracterização de tumores anexiais. Foram descritos diversos métodos de diagnóstico diferencial incluindo a avaliação subjetiva do observador, índices descritivos simples e índices matematicamente desenvolvidos como modelos de regressão logística, continuando a avaliação subjetiva por examinador diferenciado a ser o melhor método de discriminação entre tumores malignos e benignos. No entanto, devido à subjetividade inerente a esta avaliação tornou-se necessário estabelecer uma nomenclatura padronizada e uma classificação que facilitasse a comunicação de resultados e respectivas recomendações de vigilância.

O objetivo deste artigo é resumir e comparar diferentes métodos de avaliação e classificação de tumores anexiais, nomeadamente os modelos do grupo International Ovary Tumor Analysis (IOTA) e a classificação Gynecologic Imaging Report and Data System (GI-RADS), em termos de desempenho diagnóstico e utilidade na prática clínica.

Palavras-chave

Ecografia; Doenças anexiais; Tumores do ovário; Avaliação do risco; Diagnóstico diferencial; Sensibilidade; Especificidade.

Abstract

Ultrasonography is currently considered as the primary imaging modality for identifying and characterizing adnexal masses. Several approaches of differential diagnosis have been proposed, including examiner's subjective impression, simple descriptive scoring systems and logistic regression models. After all, subjective impression of an experienced examiner is currently believed to be the best approach. However, due to the subjective nature of the examiner's impression, there is a need for a standardized nomenclature and definitions for all tumour features evaluated and structured reporting to allow for improved communication of results and recommendations for follow-up.

The aim of this article is to summarize and compare different methods of evaluation and classification of adnexal masses, namely the International Ovary Tumor Analysis (IOTA) models and the Gynecologic Imaging Report and Data System (GI-RADS) classification, in terms of accuracy and utility in clinical practice.

Key-words

Ultrasonography; Adnexal diseases; Ovarian neoplasms; Risk assessment; Differential diagnosis; Sensitivity; Specificity.

Introdução

A ecografia é o exame de primeira linha na identificação e caracterização de tumores anexiais [1]. A discriminação entre patologia benigna e maligna é essencial para uma abordagem correta, permitindo evitar intervenção excessiva nos tumores benignos, com morbilidade e custos acrescidos, e orientar prioritariamente para centros cirúrgicos de referência os casos suspeitos de malignidade [2]. Foram descritos diversos métodos de diagnóstico diferencial incluindo a avaliação subjetiva do observador [3], índices descritivos simples [4], índices matematicamente desenvolvidos [5], modelos de regressão logística [6], redes neurais [7] e modelos incluindo variáveis clínicas e analíticas como o índice de risco de malignidade (Risk of malignancy index – RMI) [8].

Atualmente a avaliação subjetiva do observador continua a ser o melhor método de discriminação entre tumores malignos e benignos [9]. No entanto, devido à subjetividade inerente a esta avaliação tornou-se necessário estabelecer uma nomenclatura e definições padronizadas para todas as características do tumor avaliadas por ecografia. A primeira surgiu através do consenso do grupo *International Ovary Tumor Analysis (IOTA)* [10]. Contudo, apesar da utilização dos critérios IOTA, continuou a verificar-se variação significativa na interpretação dos achados ecográficos e impôs-se a adopção de uma classificação que facilitasse a comunicação de resultados e respetivas recomendações de vigilância. Em 2009 *Amar et al* propuseram uma classificação semelhante à utilizada na patologia mamária: o *Gynecologic Imaging Report and Data System (GI-RADS)*. Esta classificação é um sumário padronizado dos achados ecográficos e respectivo risco de malignidade [11].

Definições do Consenso IOTA e Estudos Subsequentes

Em 2000, para uniformizar a comunicação e permitir a realização de estudos comparativos, o consenso IOTA começou por definir os termos a ser utilizados na descrição da patologia anexial (fig. 1) [10].

menos um aspecto M e nenhum dos aspectos B estiverem presentes, e vice-versa. Se não estiver presente qualquer dos aspectos B ou M, ou se ambos estiverem presentes, o tumor é considerado inclassificável e terá de ser utilizado outro método de diagnóstico [15].

O desempenho dos modelos LR1, LR2 e das 'regras simples' é similar [2]. Quando utilizadas por examinadores menos

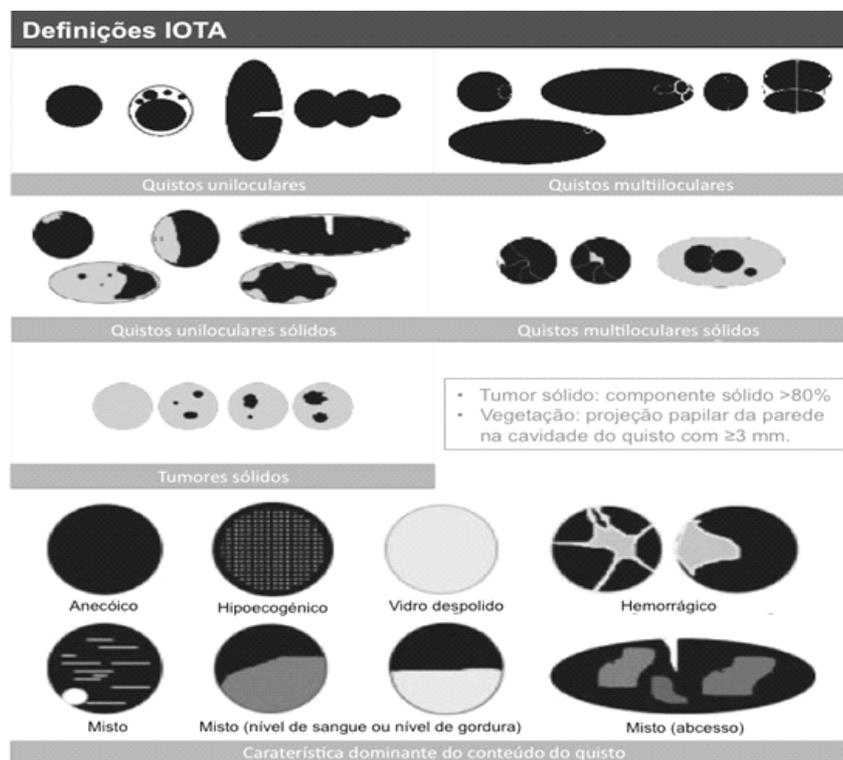


Fig. 1 - Termos e definições das características ecográficas dos tumores anexiais (adaptada de Timmerman D e tal, 2000).

Entre 1999 e 2007 vários índices prognósticos foram desenvolvidos e validados, tendo sido os modelos de regressão linear LR1 e LR2 (Quadro I) considerados os principais [12]. Modelos estatisticamente mais complexos não mostraram vantagem significativa no desempenho diagnóstico [13].

Assumindo um limiar de risco de 10%, o que significa que um tumor com um risco avaliado em 10% ou mais é considerado maligno, o modelo LR1 obteve na validação externa sensibilidade de 92%, especificidade de 87%, valor preditivo positivo (VPP) de 6,84 e valor preditivo negativo (VPN) de 0,09; e o modelo LR2 sensibilidade de 92%, especificidade de 86%, VPP de 6,36 e VPN de 0,10 [14]. A diferença mínima encontrada entre os modelos LR1 e LR2, independentemente da idade, favoreceu a utilização do segundo na prática clínica, dado o menor número de variáveis.

Em 2008, e tendo em conta que muitos tumores anexiais apresentam características ecográficas típicas pelo que são corretamente classificados mesmo por operadores menos experientes [2], o grupo IOTA estabeleceu as 'regras simples', baseadas em determinados aspetos bem definidos, que orientam o diagnóstico sem necessidade de modelos estatísticos (Quadro II) [15].

Com a utilização destas regras não é calculado qualquer risco mas os tumores são classificados como benignos, malignos ou inclassificáveis. O tumor é classificado como maligno se pelo

Quadro I – Variáveis analisadas nos modelos de regressão linear LR1 e LR2.

LR1 (12 variáveis)	LR2 (6 variáveis)
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes pessoais de tumor do ovário • Atualmente sob terapêutica hormonal • Idade • Diâmetro máximo do tumor • Dor durante o exame • Ascite • Vegetação vascularizada • Tumor puramente sólido • Diâmetro máximo do componente sólido • Parede interna do quisto irregular • Sombra acústica • Índice de cor 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • Ascite • Vegetação vascularizada • Diâmetro máximo do componente sólido • Parede interna do quisto irregular • Sombra acústica

Quadro II - Regras simples estabelecidas pelo grupo IOTA para caracterização de tumores anexiais.

Regras predictoras de tumor maligno (Regras M)	Regras predictoras de tumor benigno (Regras B)
M1 Tumor sólido irregular	B1 Unilocular
M2 Presença de ascite	B2 Presença de componentes sólidos com um diâmetro máximo <7mm
M3 Pelo menos 4 vegetações	B3 Presença de sombra acústica
M4 Tumor multilocular sólido irregular com diâmetro máximo =100 mm	B4 Tumor multilocular regular com diâmetro máximo <100 mm
M5 Vascularização marcada (índice de cor 4)	B5 Sem vascularização (índice de cor 1)

diferenciados e nos casos em que as 'regras simples' foram aplicáveis (79,4%) este modelo revelou sensibilidade de 87,9%, especificidade de 97,5%, VPP de 34,7 e VPN de 0,12 [16]. Quando o resultado é inconclusivo, o grupo IOTA sugeriu a análise subjetiva por examinador diferenciado como uma segunda etapa de avaliação. Na validação externa, esta abordagem em duas etapas obteve sensibilidade de 90%, especificidade de 93%, VPP de 12,63 e VPN de 0,09 na detecção de malignidade [17].

Em 2012, os vários estudos do grupo IOTA permitiram concluir que cerca de metade dos tumores anexiais têm características que permitem uma fácil categorização. Assim, foram definidos retrospectivamente seis 'descritores simples' que permitem ao examinador estabelecer um diagnóstico imediato de um tumor anexial sem necessidade de recorrer a modelos estatísticos, segundos testes ou segunda opinião: quatro referem-se a aspectos típicos de tumores benignos comuns e dois a características de malignidade (fig. 2) [18].

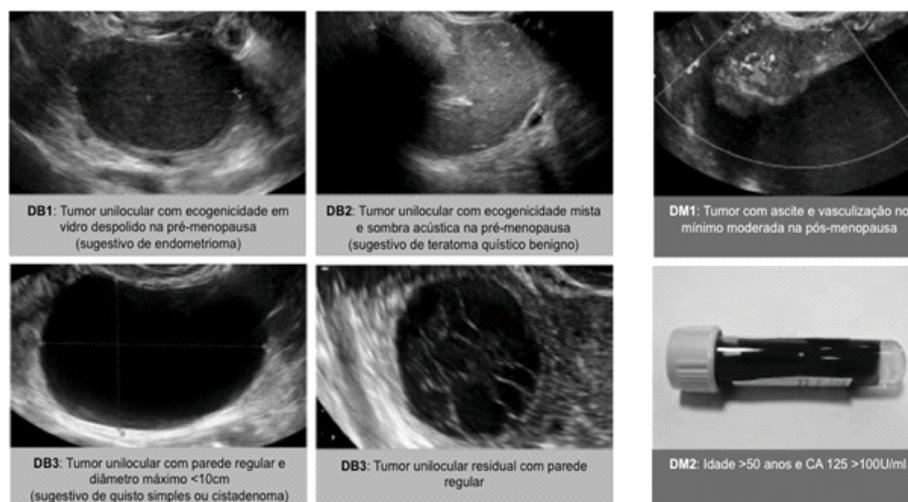


Fig. 2 - 'Descritores simples' definidos pelo grupo IOTA (adaptada de Amey L, 2012).

Quando aplicados retrospectivamente à base de dados do grupo IOTA, cada um destes descritores teve um bom desempenho diagnóstico na previsão de benignidade ou malignidade de um tumor anexial. Nos tumores em que são aplicáveis, estes descritores demonstraram uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 97%. Se nenhum destes parâmetros estiver presente ou se se verificarem parâmetros de ambas as categorias, o diagnóstico é considerado como 'não instantâneo'. Um segundo teste ou avaliação diferenciada é necessária nestes casos. Para esse efeito recorreu-se à utilização das 'regras simples' como segundo teste, seguida pela avaliação subjectiva diferenciada numa terceira etapa, nas situações em que estas foram inconclusivas. Este protocolo obteve uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 92% com base em dados retrospectivos [18]. Validação externa prospectiva é ainda necessária para a aplicação desta abordagem em protocolos clínicos.

Finalmente, em 2014, o grupo IOTA propôs uma estratificação de risco politômica, o modelo ADNEX (*Assessment of Different Neoplasias in the AdneXa*), que conferiu relevância ao tipo de malignidade, ao diferenciar os tumores em benignos, borderline, invasivos estágio I, invasivos estágio II-IV e malignos metastáticos. Neste modelo são incluídas nove variáveis: idade, CA 125 sérico, tipo de hospital de referência (com unidade de ginecologia oncológica versus outros hospitais), diâmetro

máximo da lesão, proporção do componente sólido, número de vegetações, número de locas quísticas superior a 10, sombra acústica e ascite. Utilizando um limiar de 10% para o risco de malignidade este modelo obteve sensibilidade de 97,5% e especificidade de 71,3%. Em relação aos restantes tipos de tumor, o desempenho na discriminação foi bom para os tumores invasivos estágio II-IV em relação aos restantes, e razoável entre os tumores borderline e invasivos estágio I e entre os tumores invasivos estágio I e metastáticos [19].

Sistema GI-RADS

No sistema GI-RADS, publicado em 2009 por *Amor et al*, é efetuada uma avaliação morfológica baseada nas recomendação do grupo IOTA para os seguintes parâmetros: bilateralidade, espessura da parede, existência de septos, vegetações papilares, áreas sólidas, ecogenicidade e presença de ascite. Quando os tumores anexiais são muito sugestivos de determinada patologia

é utilizado o reconhecimento de padrões como acontece nos casos de quisto folicular, quisto hemorrágico, endometrioma, teratoma maduro, abscesso tubo-ovárico, cistadenofibroma ou hidrossalpinge. Se for detetada vascularização, esta deve ser caracterizada como periférica ou central (septos, vegetações, áreas sólidas) e quantificada subjectivamente como ligeira, moderada ou abundante. Em tumores com vascularização periférica e central deve ser utilizada apenas a vascularização central para quantificação do índice de resistência (IR). Tendo em conta estes parâmetros o resultado do exame ecográfico é posteriormente classificado de acordo com o Quadro III [20].

De acordo com este sistema a abordagem das lesões anexiais é baseada num risco de malignidade estabelecido *a priori*. Perante um exame classificado como GI-RADS 1 não é necessária investigação adicional. Em caso de GI-RADS 2 deverá ser mantida uma conduta expectante com vigilância ecográfica. As doentes com exames categorizados como GI-RADS 3 poderão ser submetidas a cirurgia por ginecologistas generalistas. Pelo contrário, as pacientes com exames classificados como GI-RADS 4 e 5 deverão ser referenciadas a uma unidade de ginecologia oncológica para investigação adicional e abordagem cirúrgica apropriada.

Num estudo prospetivo de 2011 dos mesmos autores a sensibilidade deste sistema na previsão de malignidade foi de

Quadro III - Classificação GI-RADS e respectivo risco de malignidade.

GI-RADS	Diagnóstico	Risco de malignidade
1	Benigno Ovários normais identificados, ausência de tumores anexiais	0%
2	Muito provavelmente benigno Lesões anexiais provavelmente funcionais: folículo, corpo lúteo, quisto hemorrágico Provavelmente benigno	<1%
3	Lesões neoplásicas provavelmente benignas: quisto simples, teratoma endometrioma, hidrossalpinge, quisto do para-ovário, pseudoquisto peritoneal, leiomioma pediculado, aspectos sugestivos de doença inflamatória pélvica Provavelmente maligno	1-4%
4	Lesões anexiais não incluídas nas categorias acima e com 1 ou 2 características sugestivas de malignidade: vegetações grandes, septos espessos, áreas sólidas, vascularização central, ascite, IR <0,6	5-20%
5	Muito provavelmente maligno Tumor anexial com 3 ou mais características sugestivas de malignidade	>20%

99.1%, a especificidade de 85.9%, o VPP de 7,05 e o VPN de 0,01. Contudo a elevada prevalência de tumores malignos na população estudada poderá ter influenciado a sensibilidade e especificidade obtidas. Neste estudo foi ainda avaliada a utilidade do sistema GI-RADS na tomada decisão e referência, tendo sido considerado unanimemente útil [21].

Discussão

Até à data, a base de dados do projeto IOTA é a mais representativa descrita na literatura em termos de diagnóstico de patologia anexial. Foram desenvolvidas duas principais abordagens baseadas nesta base de dados: a primeira utilizando os modelos de regressão linear LR1, LR2 [12] e ADNEXA [19] para cálculo do risco de malignidade e a segunda envolvendo a avaliação morfológica e sua categorização de acordo com 'regras simples' [17] ou 'preditores simples', esta última incluindo também critério clínicos [18].

Os modelos de regressão logística, que demonstraram excelente desempenho diagnóstico na validação externa, podem ser aplicados a todos os tumores e o risco de malignidade calculado é utilizado no tomada de decisão [14]. Verificou-se que a sua eficácia pode ser melhorada se os tumores com potencial maligno intermédio (5-25%) forem submetidos posteriormente a avaliação subjectiva diferenciada [2] [22]. Por outro lado, o mais recente modelo politómico ADNEX, veio introduzir a estratificação dos tumores em vários níveis de malignidade, o que permitirá uma conduta terapêutica otimizada, mantendo um bom desempenho na diferenciação entre tumores benignos e malignos [19].

As 'regras simples' e os 'descritores simples' são baseados em características morfológicas virtualmente patognomónicas de determinada patologia [16][18]. As 'regras simples' foram validadas externamente e podem ser utilizadas para classificar 79-89% dos tumores anexiais. A sua principal vantagem é a sua

Referências

1. ACOG Practice Bulletin. Management Of Adnexal Masses. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol, 2007, 110:201-14.
2. Kaijser, J.; Bourne, T.; Valentin, L.; Seasoned, A.; Van Holsbeke, C.; Vergote, I. et al. - Improving Strategies For Diagnosing Ovarian Cancer: A Summary Of The International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Studies. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41:9-20.
3. Valentin, L. - Pattern Recognition Of Pelvic Masses By Gray-Scale Ultrasound Imaging: The Contribution Of Doppler Ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999, 14:338-47.

facilidade de utilização, o que as torna mais propícias à implementação na prática clínica [17]. Pelo contrário, os 'descritores simples', apesar de terem demonstrado boa eficácia diagnóstica em estudos retrospectivos, necessitam de ser validados externamente [18].

Também o sistema GI-RADS se baseia no reconhecimento de padrões morfológicos mas traduz-se num resultado sumário e padronizado que fornece uma estimativa de risco de malignidade [20]. Em termos de desempenho diagnóstico demonstrou uma sensibilidade muito elevada e uma especificidade aceitável, o que é expectável dado ser baseado nos critérios morfológicos do grupo IOTA [21]. Este sistema poderá ser particularmente útil em contextos nos quais o clínico assistente não executa o exame ecográfico, estando limitado à descrição morfológica do tumor efectuada pelo ecografista, ou há necessidade de referência para unidades de cuidados terciários. Uma limitação deste sistema é que, nos estudos efectuados para sua validação, todos os exames foram realizados por examinadores experientes, sendo sobejamente conhecida a sua influência no desempenho diagnóstico de modelos que utilizam o reconhecimento de padrões morfológicos [21].

O Quadro IV resume o desempenho diagnóstico dos diferentes modelos de diagnóstico ecográfico.

Quadro IV - Desempenho diagnósticos dos diversos modelos e classificações.

Modelo/Sistema	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP	VPN
<i>Avaliação subjectiva diferenciada</i>	87,0	92,0	11,00	0,14
LR1	92,0	87,0	6,84	0,09
LR2	92,0	86,0	6,36	0,10
ADNEX	97,5	71,3	-	-
<i>'Regras simples' com avaliação subjectiva diferenciada</i>	90	93	12,63	0,11
<i>'Descritores simples', 'regras simples' e avaliação subjectiva diferenciada</i>	92	92	-	-
GI-RADS	99	86	7,05	0,01

Conclusão

Todos os modelos descritos possibilitam, com boa eficácia, o diagnóstico diferencial de patologia anexial. Apesar de a avaliação subjectiva diferenciada permitir uma melhor discriminação entre tumores malignos e benignos, os modelos IOTA são úteis, com uma excelente sensibilidade e reprodutibilidade, na orientação terapêutica, tendo o modelo LR2 e as 'regras simples' já demonstrado desempenho semelhante quando utilizados por examinadores menos experientes [23] [24]. O sistema GI-RADS, como método exclusivamente baseado no reconhecimento de padrões, demonstrou óptimo desempenho quando utilizado por ecografistas experientes e grande utilidade na melhoria da comunicação entre profissionais, mas necessita de validação em contexto menos diferenciado.

4. Granberg, S.; Wikland, M.; Jansson, I. - Macroscopic Characterization Of Ovarian Tumors And The Relation To The Histological Diagnosis: Criteria To Be Used For Ultrasound Evaluation. Gynecol Oncol, 1989, 35:139-44.
5. Alcázar, J. L.; Mercé, L. T.; Laparte, C.; Jurado, M.; López-García, G. - A New Scoring System To Differentiate Benign From Malignant Adnexal Masses. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188:685-92.
6. Alcázar, J. L.; Errasti, T.; Laparte, C.; Jurado, M.; López-García, G. - Assessment Of A New Logistic Model In The Preoperative Evaluation Of Adnexal Masses. J Ultrasound Med, 2001, 20:841-8.

7. Timmerman, D.; Verrelst, H.; Bourne, T. H.; De Moor, B.; Collins, W. P.; Vergote, I. et al. - *Artificial Neural Network Models For The Preoperative Discrimination Between Malignant And Benign Adnexal Masses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 13:17-25.
8. Jacobs, I.; Oram, D.; Fairbanks, J.; Turner, J.; Frost, C.; Grudzinskas, J. G. - *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.
9. Timmerman, D. - *The use of mathematical models to evaluate pelvic masses: can they beat an expert operator?* *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004, 18:91-104.
10. Timmerman, D.; Valentin, L.; Bourne, T. H.; Collins, W. P.; Verrelst, H.; Vergote, I. - *International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, Definitions And Measurements To Describe The Sonographic Features Of Adnexal Tumors: A Consensus Opinion From The International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 16:500-5.
11. Amor, F.; Vaccaro, H.; Alcázar, J. L.; León, M.; Craig, J. M.; Martínez, J. - *Gynecologic Imaging Reporting And Data System: A New Proposal For Classifying Adnexal Masses On The Basis Of Sonographic findings*. *J Ultrasound Med*, 2009, 28:285-91.
12. Timmerman, D.; Testa, A. C.; Bourne, T.; Ferrazzi, E.; Ameye, L.; Konstantinovic, M. L. et al. - *International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic Regression Model To Distinguish Between The Benign And Malignant Adnexal Mass Before Surgery: A Multicenter Study By The International Ovarian Tumor Analysis Group*. *J Clin Oncol*, 2005, 23:8794-8801.
13. Van Holsbeke, C.; Van Calster, B.; Testa, A. C. et al. - *Prospective Internal Validation Of Mathematical Models To Predict Malignancy In Adnexal Masses: Results From The International Ovarian Tumor Analysis Study*. *Clin Cancer Res*, 2009, 15:684-91.
14. Van Holsbeke, C.; Van Calster, B.; Bourne, T.; Domali, E.; Lu, C.; Van Huffel, S. et al. - *External Validation Of Diagnostic Models To Estimate The Risk Of Malignancy In Adnexal Masses*. *Clin Cancer Res*, 2012, 18:815-25.
15. Timmerman, D.; Testa, A. C.; Bourne, T.; Ameye, L.; Jurkovic, D.; Van Holsbeke, C. et al. - *Simple Ultrasound-Based Rules For The Diagnosis Of Ovarian Cancer*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31:681-90.
16. Alcázar, J. L.; Pascual, M. Á.; Olartecoechea, B.; Graupera, B.; Aubá, M.; Ajossa, S. et al. - *IOTA Simple Rules For Discriminating Between Benign And Malignant Adnexal Masses: Prospective External Validation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42:467-71.
17. Timmerman, D.; Ameye, L.; Fischerova, D.; Epstein, E.; Melis, G. B.; Guerriero, S. et al. - *Simple Ultrasound Rules To Distinguish Between Benign And Malignant Adnexal Masses Before Surgery: Prospective Validation By IOTA Group*. *BMJ*, 2010, 341:c6839.
18. Ameye, L.; Timmerman, D.; Valentin, L.; Paladini, D.; Zhang, J.; Van Holsbeke, C. et al. - *Clinically Oriented Three-Step Strategy To The Assessment Of Adnexal Pathology*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 40:582-91.
19. Van Calster, B.; Van Hoorde, K.; Valentin, L.; Testa, A.C.; Fischerova, D.; Van Holsbeke, C. et al. - *Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study*. *BMJ*, 2014, 349:g5920.
20. Amor, F.; Vaccaro, H.; Alcazar, J. L.; León, M.; Craig, J. M.; Martínez, J. - *Gynecologic Imaging Reporting And Data System: A New Proposal For Classifying Adnexal Masses On The Basis Of Sonographic findings*. *J Ultrasound Med*, 2009, 28:285-91.
21. Amor, F.; Alcázar, J. L.; Vaccaro, H.; León, M.; Iturra, A. - *GI-RADS Reporting System For Ultrasound Evaluation Of Adnexal Masses In Clinical Practice: A Prospective Multicenter Study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38:450-5.
22. Van Calster, B.; Timmerman, D.; Valentin, L.; McIndoe, A.; Ghaem-Maghani, S.; Testa, A. C. et al. - *Triaging Women With Ovarian Masses For Surgery: Observational Diagnostic Study To Compare RCOG Guidelines With An International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) Group Protocol*. *BJOG*, 2012, 119:662-71.
23. Nunes, N.; Yazbek, J.; Ambler, G.; Hoo, W.; Naftalin, J.; Jurkovic, D. - *A prospective evaluation of the IOTA Logistic Regression Model (LR2) for the diagnosis of ovarian cancer*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 40:355-359.
24. Sayasneh, A.; Wynants, L.; Preisler, J.; Kaijser, J.; Johnson, S.; Stalder, C. et al. - *Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training*. *Br J Cancer*, 2013, 108:2448-54.