09.197

Tijdschr. voor Geneeskunde, 66, nr. 00, 2010
doi: 10.2143/TVG.66.00.2000000

PENTALFA: RECENTE INZICHTEN IN DE DIAGNOSE EN CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN HET OVARIUMCARCINOOM[1]

Diagnose van het ovariumcarcinoom: hoe meer zekerheid krijgen over de diagnose bij een patiënte met vage buikpijnklachten?

D. TIMMERMAN[2, 5], J. VELDMAN[2], C. VAN HOLSBEKE[2, 3], B. VAN CALSTER[4], F. AMANT[2], K. LEUNEN[2], I. VERGOTE[2]

Samenvatting

Recente literatuurgegevens wijzen op een hoog percentage van klachten over vage buikpijn bij patiënten met een ovariumcarcinoom. Daarom is het belangrijk om patiënten met vage buikpijnklachten correct te onderzoeken en een transvaginale echografie uit te voeren, al dan niet in combinatie met kleurendopplerondersoek.

Voor de differentiaaldiagnostiek van ovariumtumoren heeft een bepaling van CA 125 in het serum weinig toegevoegde waarde. Ervaren echografisten kunnen betrouwbaar kwaadaardige van goedaardige tumoren onderscheiden.

Nieuwe logistische regressiemodellen, gebaseerd op klinische en echografische parameters, kunnen dezelfde diagnostische betrouwbaarheid leveren.

In de dagelijkse praktijk kunnen minder ervaren echografisten eenvoudige diagnostische regels gebruiken om tot een correcte diagnose te komen of om de juiste patiënten verder te verwijzen voor bijkomend onderzoek.

Deze aanbevelingen zullen er hopelijk toe leiden dat de diagnose van ovariumcarcinoom niet nodeloos uitgesteld wordt en dat patiënten met een ovariumcarcinoom verwezen worden naar een ervaren gynaecologisch oncoloog in een gespecialiseerd centrum waar de prognose van de patiënten duidelijk beter is.

Inleiding

Patiënten bij wie de diagnose van ovariumcarcinoom wordt gesteld, blijken dikwijls reeds geruime tijd klachten over vage buikpijn te hebben. Al te vaak worden deze klachten miskend, zowel door patiënten als artsen. Dit verklaart gedeeltelijk waarom de ziekte bij het merendeel van de vrouwen pas in een laattijdig stadium wordt vastgesteld, wat jammer genoeg gepaard gaat met een slechte prognose. Recente publicaties tonen aan dat ook in de medische literatuur meer aandacht wordt besteed aan de symptomen in verband met het ovariumcarcinoom. Vaak beschreven klachten zijn (persisterende) abdominale pijn, abdominale zwelling, opgeblazen gevoel, verlies van eetlust, gewichtsafname of -toename, urinaire symptomen, pelvische pijn, vaginaal bloedverlies en thoracale pijn. Anderzijds lijken klachten als rugpijn, constipatie en vermoeidheid minder met de ziekte gepaard te gaan. Opvallend is het vaak hoge percentage van symptomen bij patiënten met een ovariumcarcinoom en dit in alle stadia. Hoewel de algemene opinie heerst dat het vroegtijdige ovariumcarcinoom en borderlinecarcinomen vaak weinig symptomatisch zijn, kwamen in een grote prospectieve studie uit 2004 klachten voor bij 96% van de patiënten met ovariumcarcinoom in een stadium III of IV en bij 93% van de patiënten met een ovariumcarcinoom in stadium I of II (1).

Wanneer een patiënte klaagt over vage buikpijn, lijkt verder onderzoek ter uitsluiting van ovariale pathologie dus gerechtvaardigd. Een goede diagnostiek is niet alleen belangrijk om de ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium vast te stellen, maar ook voor een optimale planning, stadiering en accurate behandeling, wat uiteindelijk zal leiden tot een verbeterde prognose voor de patiënte. De gynaecoloog zal zich in eerste instantie meestal richten op het klinisch onderzoek en een gynaecologische echografie. Om de diagnose van het ovariumcarcinoom met meer zekerheid te kunnen stellen, werden in het verleden bijkomende onderzoeken zoals kleurendopplerondersoek en CA-125-bepaling voorgesteld. In dit artikel wordt de vraag gesteld naar de waarde van deze onderzoeken en worden nieuwe strategieën overlopen die in de dagelijkse praktijk kunnen helpen.

[1] Interactief Postgraduaat Onderwijs in het kader van het „Pentalfa"-project georganiseerd door de Faculteit Geneeskunde K.U.Leuven (http://www.med.kuleuven.be/pentalfa); centrale moderator van deze sessie: prof. dr. I. Vergote.

[2] Dienst gynaecologie-verloskunde, UZ Leuven campus Gasthuisberg.
[3] Dienst Gynaecologie-Verloskunde, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk.
[4] Departement Elektrotechniek, ESAT, K.U.Leuven.
[5] Correspondentieadres: prof. dr. D. Timmerman, dienst gynaecologie en verloskunde, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: dirk.timmerman@uzleuven.be

Transvaginale echografie en predictieve modellen

Transvaginale echografie is een uitstekend middel om een ovariale massa te evalueren en het risico op maligniteit in te schatten. Zo blijkt uit verschillende onderzoeken dat een uniloculaire cyste gepaard gaat met een zeer laag risico op maligniteit, terwijl dit risico toeneemt bij aanwezigheid van parameters zoals papillaire formaties en solide structuren. Om de performantie van een diagnostische test te verhogen, kan gebruikgemaakt worden van voorspellende modellen, zoals ook gebeurde voor de differentiaaldiagnostiek van benigne en maligne ovariumtumoren. Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw werden verschillende predictieve modellen ontwikkeld, die gebaseerd zijn op echografische parameters al dan niet in combinatie met klinische en/of biochemische informatie. In opvolging van eenvoudige morfologische scoringssystemen werden later meer ingewikkelde mathematische modellen geschapen, die gebruikmaakten van logististische regressieanalyse, neurale netwerken en „support vector machines".

De „risk of malignancy index" (RMI) is een belangrijk en eenvoudig model dat vandaag de dag nog in vele centra wordt toegepast om het risico op maligiteit in te schatten bij een ovariale massa (2). Deze index is gebaseerd op een combinatie van echografische criteria (multiloculaire cyste, solide structuren, aanwezigheid van metastasen en van ascites), de menopauzale status van de patiënte en de serumconcentratie van de tumormerker CA-125. In prospectieve studies ligt de oppervlakte onder de „receiver operating characteristic"(ROC)-curve van de RMI rond 0,89.

Kleurendoppleronderzoek

Met kleurendoppleronderzoek kan de vascularisatie van een ovariale massa worden beoordeeld. Het patroon van de bloedvaten kan regelmatig zijn zoals bij de meeste benigne tumoren, ofwel chaotisch gevormd zijn zoals bij veel maligne tumoren. Ook de aanwezigheid van bloedstroom centraal in een tumor of in een solide of papillaire structuur geeft meer risico op maligniteit.

Een meer kwantitatieve manier om de vascularisatie in ovariumtumoren uit te drukken, is het meten van de bloedstroomparameters. In vergelijking met goedaardige ovariumtumoren worden bij maligne ovariumtumoren vaak een lagere weerstand (uitgedrukt in de „pulsatility index" (PI) of „resistance index" (RI)) en hogere stroomsnelheden (uitgedrukt in „peak systolic velocity" (PSV) en „time-averaged mean maximal velocity" (TAMVX)) gevonden. De waarde van deze kwantitatieve parameters wordt echter in vraag gesteld, aangezien in veel studies grote overlappingen werden gevonden (3). Enkele jaren geleden werd een eenvoudige kleurenscore voorgesteld, die intussen algemeen aanvaard wordt (4). Deze kleurenscore omvat 4 stadia variërend van onzichtbare tot zeer sterke aanwezigheid van stroming. Hoewel dit een deels subjectieve score is, blijkt deze in multicentrische studies de meest betrouwbare parameter van alle kleurendopplervariabelen te zijn, die bovendien snel en eenvoudig te bekomen is.

Subjectieve beoordeling

Ondanks het bestaan van talrijke predictieve modellen zal de arts in de dagelijkse praktijk meestal een subjectieve beoordeling van een echografisch beeld maken (al dan niet in combinatie met kleurendopplerondersoek) en hierbij klinische inlichtingen van de patiënte betrekken om het risico op maligniteit in te schatten. Een puur subjectieve beoordeling van de echografische beelden blijkt inderdaad een betrouwbare methode te zijn om benigne van maligne tumoren te onderscheiden. Ervaring in echografie speelt hierbij een belangrijke rol. Een studie uit 1999 toont aan dat de meest ervaren onderzoekers met een sensitiviteit van 96% en een specificiteit van 90% een duidelijk betere performantie bereiken dan minder ervaren echografisten (sensitiviteit 86% en specificiteit 80%) (5). Tot op heden scoren echografie-experten zelfs beter dan alle predictieve modellen. Hoewel de sensitiviteit en het aantal fout-positieve resultaten bij minder ervaren onderzoekers lager liggen, bereiken ook zij een vrij grote betrouwbaarheid met hun echografisch onderzoek (5). Of predictieve modellen minder ervaren onderzoekers zullen helpen in het benaderen van het niveau van een ervaren echografist zal nog uit verder onderzoek moeten blijken.

IOTA-studie

Bij retrospectieve analyse van de literatuur valt op dat veel prognostische modellen minder goede resultaten geven zodra ze prospectief getest worden in andere centra (6, 7). Dit kan gedeeltelijk verklaard worden door verschillen in de studiepopulaties waarop de modellen ontwikkeld en getest worden. Bovendien zijn er vaak verschillen in interpretatie en gebruik van termen en definities. Een voorbeeld hiervan is de meting van de hoogte van een papillaire structuur, die duidelijk verschillend kan zijn wanneer gemeten wordt van de top

tot aan de binnenkant of tot aan de buitenkant van de cyste. Om deze methodologische beperkingen te minimaliseren werd in 1999 de multicentrische „International ovarian tumor analysis"(IOTA-studie) opgestart. Het primaire doel van deze prospectieve studie was om een gegevensbank van minimaal 1.000 patiënten met een persisterende tumor van de adnexa aan te leggen en hieruit nieuwe mathematische modellen te ontwikkelen, die kunnen helpen bij het onderscheiden van benigne van maligne tumoren. Met het oog hierop werd in 2000 een consensusrapport gepubliceerd, waarin echografische kenmerken van massa's van de adnexa werden gedefinieerd, zodat de patiënten op een gestandaardiseerde wijze konden worden onderzocht (8).

In de eerste fase van de studie (1999-2002) werden de gegevens van echografie inclusief kleurendoppleronderzoek van 1.275 patiënten met een persisterende massa van de adnexa verzameld. Het histopathologisch resultaat werd als primair eindpunt genomen en zwangere patiënten werden uitgesloten. Gegevens van 1.066 patiënten voldeden aan de inclusiecriteria. Bij een grote meerderheid werd ook het CA-125 in het serum gemeten.

Wanneer de massa's volgens de simpele classificatie van Granberg et al. werden ingedeeld (9), bleek 0,6% van de cysten die echografisch als uniloculair werden geprotocolleerd maligne te zijn bij pathologisch-anatomisch onderzoek (10). Voor massa's die als uniloculair-solide, multiloculair, multiloculair-solide en solide werden geklasseerd, bedroeg de maligniteit respectievelijk 33, 10, 41 en 62%. Uit de gegevensbank bleek dat voor verschillende parameters een significant verschil bestond tussen benigne en maligne tumoren. Parameters die voorspellend waren voor maligniteit waren bv. hoge leeftijd, een hoog serum-CA-125-gehalte, bilateraal voorkomen van de tumor, een hoge kleurenscore (3/4) en een lagere RI of PI. Veel parameters vertoonden echter een ruime overlapping tussen goedaardig en kwaadaardig, waardoor ze niet als parameter in de dagelijkse praktijk gebruikt kunnen worden.

Na multivariate analyse werden 9 parameters geselecteerd, die voorspellend waren voor maligniteit (tabel 1)

TABEL 1

Voorspellende factoren voor maligniteit (multivariate analyse) (10).

Variabele	Effect (kwantitatief)
Leeftijd	+ 3% risico per jaar
Persoonlijke voorgeschiedenis van ovariumcarcinoom	Odds: 4,95
Maximale diameter van het gezwel	+ 0,8% per mm
Maximale diameter van de solide component	+ 5% per mm
Aanwezigheid van ascites	Odds: 4,72
Aanwezigheid van bloedstroom in een papillaire structuur	Odds: 3,23
Onregelmatige interne cystewand	Odds: 3,13
Aanwezigheid van puur solide tumor	Odds: 2,53
Kleurenscore	Odds: 1,64 per stijging van een eenheid

TABEL 2

Voorspellende factoren voor goedaardigheid (multivariate analyse) (10).

Variabele	Effect (kwantitatief)
Aanwezigheid van akoestische schaduwen	Odds: 0,095
Huidig gebruik van hormonale therapie	Odds: 0,369
Aanwezigheid van pijn tijdens transvaginaal onderzoek	Odds: 0,424

TABEL 3

Voorspellende klinische en echografische variabelen gebruikt in vereenvoudigd logistisch regressiemodel LR2 (10).

1. Leeftijd (in jaren)
2. Aanwezigheid van ascites
3. Aanwezigheid van bloedstroom in een papillaire structuur
4. Maximale diameter van de solide component (in mm)
5. Onregelmatige interne cystewand
6. Aanwezigheid van akoestische schaduwen

en 3 variabelen voorspellend voor goedaardigheid (tabel 2). Dit resulteerde in een eerste logistisch regressiemodel (LR 1) dat gepubliceerd werd in 2005 (10).

Bij interne validatie gaf dit nieuwe IOTA-model een oppervlakte onder ROC-curve met een „area under the curve"(AUC) van 0,94. Opvallend was dat LR 1 significant beter scoorde dan de RMI (AUC: 0,87) en een ouder logistisch regressiemodel (AUC: 0,90). Wanneer een afkapwaarde van 10% kans op maligniteit werd aangehouden, gaf dit voor LR 1 een sensitiviteit voor maligniteit van 93% en een specificiteit van 76%. In vergelijking met andere studies suggereert dit dat het LR 1-model weinig waarde heeft voor ervaren echografisten maar dat het minder ervaren echografisten mogelijk wel kan helpen. Ten slotte werd een tweede logistisch regressiemodel ontwikkeld (LR 2) dat iets minder goed scoorde op de testset (AUC: 0,92), doch als voordeel had dat slechts 6 relatief eenvoudig te bekomen variabelen nodig waren (tabel 3).

Opvallend was dat het *serum-CA-125-gehalte* in de 2 logistische regressiemodellen (LR1 en LR2) niet als individuele parameter werd beschouwd. Dit was een verrassende bevinding aangezien deze tumormerker in de dagelijkse praktijk door velen als test wordt gebruikt bij de evaluatie van een ovariale massa. De IOTA-groep publiceerde 3 studies waarin de waarde van CA-125 als voorspellende parameter voor maligniteit bij ovariumtumoren werd geanalyseerd (11-13). Logistische regressiemodellen zonder en met CA-125 werden vergeleken en daarbij kon geen significant verschil tussen de 2 groepen aangetoond worden (11). Bovendien bleek subjectieve beoordeling van een echografisch beeld door een ervaren onderzoeker in iedere situatie duidelijk beter in het voorspellen van maligniteit dan CA-125-meting (12). Ten slotte helpt CA-125-meting evenmin als tweedelijnstest (13). Een verklaring voor de minder goede performantie van CA-125 als individuele parameter is het feit

dat sommige goedaardige cysten zoals abcessen en endometriomen gepaard kunnen gaan met een verhoogd serum CA-125-gehalte, terwijl de mediaan van CA-125 bij borderline tumoren onder de normale grens ligt en ook niet alle primair invasieve maligne ovariumtumoren geassocieerd zijn aan een gestegen CA-125-gehalte. Hierbij valt wel op te merken dat het belangrijk is een onderscheid te maken tussen pre- en postmenopauzale patiënten. Uit de voorgaande studies bij premenopauzale patiënten lijkt een CA-125-bepaling geen enkele waarde te hebben om benigne van maligne tumoren te onderscheiden en is dit zeer dikwijls misleidend. Bij postmenopauzale patiënten wordt daarentegen wel een duidelijk verschil gemaakt tussen serum CA-125-waarden bij benigne en maligne tumoren, maar heeft deze parameter geen meerwaarde voor een ervaren echografist of een logistisch regressiemodel. Overigens kan CA-125-bepaling wel nuttig zijn voor de follow-up van patiënten met een ovariumcarcinoom.

Een mogelijke beperking van de hogervermelde logistische regressiemodellen is dat zij enige ervaring, aangepaste software en tijd vereisen. Daarom werd op basis van de gegevens uit de eerste fase van de IOTA-studie *een eenvoudiger model* ontwikkeld dat in de dagelijkse praktijk makkelijker te gebruiken is (14). Dit model is gebaseerd op 5 op echografie gebaseerde regels, die voorspellend zijn voor benigne tumoren, en op 5 regels voorspellend voor maligne tumoren (tabel 4). Indien een (of meer) van de regels voor maligne tumoren kan (kunnen) worden toegepast, wordt de tumor als maligne geklasseerd en het omgekeerde geldt voor de benigne tumoren. Indien een massa zowel een benigne als een maligne regel vertoont, zijn de regels niet toepasbaar. Uit een eerste interne validatie bleek dit eenvoudig model zeer betrouwbaar te zijn om goedaardige van kwaadaardige tumoren te onderscheiden: de regels waren toepasbaar bij 76% van de tumoren met een sensitiviteit voor maligniteit van 93% en een specificiteit van 90%.

Zoals gekend, presteren veel diagnostische modellen minder goed wanneer ze prospectief getest worden in andere centra. Externe validatie is daarom een essentiële stap vooraleer een model in de klinische praktijk kan worden toegepast. In een tweede fase werden de IOTA-modellen in een nieuwe groep van 1938 patiënten op prospectieve wijze getest (2005-2007). In deze fase participeerden zowel oude centra waarin de mathematische modellen ontwikkeld waren, als nieuwe centra die niet aan de eerste fase hadden deelgenomen.

Het „simple rules"-model was bij externe validatie toepasbaar op 77% van de patiënten en met een sensitiviteit van 92% en specificiteit van 96% werden nog betere resultaten bekomen dan in de originele studie. In de groep van de tumoren, die niet geklasseerd konden worden volgens de 10 regels, kwam 50% van het totaal aantal borderline tumoren voor. Met de „simple rules" als eerstelijnstest en echografisch onderzoek door een expert voor die tumoren, waar de simple rules niet toepasbaar waren, werden een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 93% bekomen (gegevens nog niet gepubliceerd). Dit algoritme lijkt een goede methode om in de dagelijkse praktijk op een betrouwbare manier de diagnose van het ovariumcarcinoom te maken. Ook de 2 logistische regressiemodellen (LR 1 + LR 2) bleken bij externe validatie in de nieuwe centra goed te presteren en waren zelfs vergelijkbaar met subjectieve beoordeling door een ervaren echografist.

Besluit

Bij patiënten die zich aanbieden met vage buikpijnklachten is het belangrijk alert te zijn op het mogelijke bestaan van een ovariumcarcinoom. Echografie al dan niet in combinatie met kleurendoppleronderzoek is een uitstekend middel om een ovariale massa te beoordelen. Onderzoek door een ervaren echografist is hierbij de meest betrouwbare methode om de diagnose van een ovariumcarcinoom te stellen. Bepaling van CA-125-waarden in het serum lijkt weinig toegevoegde waarde te hebben in de differentiaaldiagnostiek van ovariumtumoren.

Minder ervaren echografisten zouden in de dagelijkse praktijk het „simple rules"-model als eerstelijnstest kunnen gebruiken om op een eenvoudige en snelle manier goede van kwaadaardige tumoren te onderscheiden en de moeilijk te evalueren tumoren over te laten aan een ervaren echografist. De logistische regressiemodellen van IOTA (LR1 en LR2) presteren vrijwel even goed als de subjectieve beoordeling door een ervaren echografist. De resultaten van deze IOTA-modellen dienen echter nog gevalideerd te worden voor gebruik door minder ervaren echografisten.

TABEL 4

Eenvoudige regels, voorspellend voor goed- of kwaadaardigheid (14).

Regels voor maligne tumoren	Regels voor benigne tumoren
1. Onregelmatige solide tumor	1. Uniloculaire tumor
2. Aanwezigheid van ascites	2. Aanwezigheid van een solide component met diameter van minder dan 7 mm
	3. Aanwezigheid van akoestische schaduwen
3. Minstens 4 papillaire structuren	4. Gladwandige multiloculaire tumor met diameter van minder dan 100 mm
4. Onregelmatige multiloculair-solide tumor met grootste diameter van minimum 100 mm	5. Kleuren score 1: geen bloedstroom bij kleurendoppleronderzoek
5. Kleurenscore 4: zeer sterke bloedstroom	

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiele ondersteuning gemeld.

Abstract

Diagnosis of ovarian cancer: How to make a correct diagnosis in a patient with aspecific abdominal pain?

Recent publications emphasize that most patiets with ovarian cancer complain of aspecific abdominal pain during the months preceeding the diagnosis. Thus it remains important that clinicians correctly respond to these symptoms by executing an appropriate clinical examination as well as a transvaginal ultrasonography. Experienced ultrasound examiners can reliably differentiate malignant from benign adnexal masses.

The IOTA Group developed robust mathematical models based on clinical and ultrasound parameters which may help clinicians to make a reliable preoperative diagnosis. Less experienced ultrasound examiners could apply simpler rules to differentiate benign from malignant adnexal masses. In patients where a mass cannot be classified by using these simpler rules, referral to an experienced ultrasound examiner is mandatory.

The above mentioned recommendations should avoid delaying the diagnosis of ovarian cancer and help to refer patients with ovarian cancer to skilled gynaecological oncologists in cancer centres in order to offer an optimal treatment and improved prognosis.

Literatuur

1. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004; *92*: 232-239.
2. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. 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*: 922-929.
3. Valentin L. Gray scale sonography, subjective evaluation of the color Doppler image and measurement of blood flow velocity for distinguishing benign and malignant tumors of suspected adnexal origin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; *72*: 63-72.
4. Timmerman D, Bourne TH, Tailor 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.
5. Timmerman D, Schwarzler P, Collins WP, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; *13*: 11-16.
6. Ferrazzi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni AA. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; *10*: 192-197.
7. 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. International Ovarian Tumor Analysis Group. Clin Cancer Res. 2007; *13*: 4440-4447.
8. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; *16*: 500-505.
9. 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*: 139-144.
10. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. International Ovarian Tumor Analysis Group. J Clin Oncol 2005; *23*: 8794-8801.
11. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, et al. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. J Clin Oncol 2007; *25*: 4194-4200.
12. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. J Natl Cancer Inst 2007; *99*: 1706-1714.
13. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA-125 measurement to ultrasound performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. A prospective international multicentre study of 809 patients. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; *34*: 345-354.
14. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; *31*: 681-690.