

A reprodutibilidade da medida do volume endometrial por meio do VOCAL – a importância do passo de rotação

The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement – importance of the step rotation

Wellington de Paula Martins¹, Rui Alberto Ferriani², Adilson Cunha Ferreira³, Patrícia Spara⁴, Luciano Pinheiro Filho⁵, Rosana Maria dos Reis⁶, Francisco Mauad Filho⁷

RESUMO

Objetivos: avaliar a reprodutibilidade intra-observador e interobservador da medida do volume endometrial utilizando ultrasonografia tridimensional (3D) e o programa VOCAL[®] (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis). **Métodos:** um bloco ultrasonográfico 3D do endométrio foi obtido de cinco pacientes inférteis voluntárias que apresentavam diferentes volumes endometriais. Para cada bloco 3D, o volume endometrial foi calculado utilizando o modo manual em quatro diferentes passos de rotação (30°, 15°, 9° e 6°) por dois diferentes observadores. Dez medidas foram obtidas para cada rotação e por cada observador. Testamos a diferença entre as médias com o *one-way* ANOVA e o pós-teste de Tukey e a reprodutibilidade com os coeficientes de correlação intraclass. **Resultados:** as medidas realizadas com passo de rotação de 30° foram associadas a médias significativamente menores em 3 das 5 pacientes. Não houve diferença entre as médias obtidas pelos passos de rotação de 15°, 9° ou 6°. Em nenhuma das avaliações foi notada diferença entre as médias obtidas pelos dois observadores. Os coeficientes de correlação intraclass foram significativamente menores com o passo de rotação de 30° (todos abaixo de 0,984) que com os outros passos de rotação (todos acima de 0,996). **Conclusões:** o uso de passos de rotação de 15° ou menos apresentou medidas reprodutíveis do volume endometrial: não houve diferença significativa entre as médias obtidas pelos dois observadores, associado ao alto coeficiente de correlação intraclass (>0,996). É recomendável o uso do passo de rotação de 15°, pois demora menos para ser obtido em comparação com 6° e 9°.

PALAVRAS-CHAVE: Endométrio/ultrasonografia; Ultrasonografia/métodos; Reprodutibilidade de resultados; Imagem tridimensional

ABSTRACT

Purpose: to determine the intraobserver and interobserver reproducibility of endometrial volume measurements using the VOCAL[®]-imaging program (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis). **Methods:** one three-dimensional (3-D) ultrasound dataset of the endometrium was obtained from each of five infertile women with different endometrial volumes. For each 3-D dataset, the endometrial volume was calculated by two different observers using the manual mode in four different rotational steps (30°, 15°, 9° and 6°). Ten measurements were obtained with each method and observer from each 3-D dataset. We have used one-way ANOVA and the Tukey post-test to verify the differences among means and the intraclass correlation coefficient to test reliability. **Results:** rotational methods employing a rotation step of 30° were associated with lower endometrial volume readings in 3 of the 5 patients. There were no significant differences between the means obtained by the 15°, 9° or 6° step rotation. No significant difference was found between the means obtained by the two different observers. The intraclass correlation coefficients were significantly lower with 30° (all under 0.984) than with the other step rotations (all above 0.996). **Conclusions:** the use of a rotational step of 15° or less provides reliable readings of endometrial volume: there were no significant differences between the means calculated by the two observers, associated with high intraclass correlation coefficient (>0.996). We recommend the 15° step rotation because it is quicker to be performed than 6° and 9°.

KEYWORDS: Endometrium/ultrasonography; Ultrasonography/methods; Reproducibility of results; Imaging, three-dimensional

Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil; Escola de Ultra-sonografia e Reciclagem Médica de Ribeirão Preto (EURP) - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

- 1 Pós-graduando do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
- 2 Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
- 3 Professor Escola de Ultra-sonografia e Reciclagem Médica de Ribeirão Preto (EURP) - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
- 4 Professora Doutora da Universidade Federal de Campina Grande - Campina Grande (PB), Brasil.
- 5 Professor da Escola de Ultra-sonografia e Reciclagem Médica de Ribeirão Preto (EURP) - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
- 6 Professora Doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
- 7 Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Correspondência: Wellington de Paula Martins

Rua Manoel Ache, 920, apto. 1904 – Bairro Jardim Santa Ângela – 14020-590 – Ribeirão Preto – SP – e-mail: wpmartins@gmail.com

Recebido em: 26/7/2005

Aceito com modificações em: 28/12/2005

Introdução

O acesso ecográfico ao endométrio é importante ferramenta diagnóstica empregada na rotina dos serviços de reprodução assistida, tanto para excluir alterações patológicas¹, quanto para avaliar a receptividade endometrial^{2,3}. Tal acesso geralmente é limitado a uma descrição subjetiva do padrão endometrial e à quantificação da espessura endometrial⁴. Estes marcadores apresentam alto valor preditivo negativo, mas baixa especificidade para avaliar o endométrio, o que se reflete em baixo valor preditivo positivo para a presença de lesões^{5,6} ou para definir a chance de sucesso de uma transferência de embriões⁷.

Tais fatos já eram esperados, visto que o endométrio é um órgão muito vascularizado e que apresenta mudanças cíclicas organizadas durante todos os ciclos menstruais⁸. A medida do volume endometrial torna-se então ferramenta mais apropriada para avaliar o endométrio, visto que seu valor faz representação de todo o endométrio e não apenas de uma de suas porções⁹. O volume endometrial não depende apenas da espessura endometrial, sendo influenciado por outros fatores, como por exemplo o tamanho do útero¹⁰. Estudos em mulheres que apresentaram sangramento na pós-menopausa sugerem que a medida do volume endometrial é teste mais sensível e que apresenta maior valor preditivo positivo para detecção de lesões^{11,12}. Entretanto, o resultado do cálculo do volume endometrial, para prever o sucesso da transferência de embriões, mostrou poucas vantagens em relação à medida da espessura endometrial, mas apresentou melhor valor preditivo negativo para ciclos que não evoluíram para gravidez¹³⁻¹⁵.

Já foi previamente observado que o principal determinante para a reprodutibilidade das medidas de volume utilizando-se a ultrasonografia tridimensional é a técnica utilizada, que pode ser a tradicional (desenha-se o contorno da estrutura em várias fatias) ou a rotacional (desenha-se o contorno da estrutura em várias rotações), sendo o método rotacional mais preciso para o cálculo do volume^{16,17}. Em estudo em que se utilizou apenas uma paciente, e com pequeno volume endometrial (1,3 mL), sugere-se que a utilização do passo de rotação de 15° ou menos seja mais precisa para o cálculo do volume endometrial¹⁸. Em nosso estudo, objetivamos avaliar, com dois observadores diferentes, os diversos graus de rotação em blocos endometriais de diferentes volumes (abrangendo desde endométrios finos até os espessos), a fim de determinar o melhor passo de

rotação para a avaliação do volume endometrial por meio da medida da reprodutibilidade intra e interobservador.

Métodos

Foram incluídas pacientes atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que apresentavam queixa de infertilidade conjugal e que tinham indicação para o uso de fertilização *in vitro* e transferência de embriões para tratamento da infertilidade.

Quarenta pacientes foram avaliadas, após assinarem consentimento informado e a pesquisa ter sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Estas pacientes foram submetidas a exames ultrasonográficos, uma semana após a transferência de embriões, utilizando-se o aparelho Medison Sonoacer 9900 (com recurso 3D-View®), com sonda endovaginal volumétrica, transdutor banda larga de 5 a 8 MHz, com 120° de campo visual, após esvaziamento vesical completo. Era então realizada a aquisição de um bloco tridimensional do endométrio, por um único observador (WPM), utilizando-se o modo de aquisição lento, com foco do transdutor no endométrio. Sem se retirar a sonda da paciente, o bloco era analisado para assegurar que todo o endométrio havia sido capturado. Se o bloco não era considerado adequado, era excluído e nova aquisição realizada de modo a conter todo o endométrio. O tempo de captura do bloco tridimensional, após ajustes de ganho, profundidade, foco e tamanho da janela, era de aproximadamente 3-5 segundos, a depender do tamanho da janela de aquisição. Todos os dados foram armazenados em disco rígido e CD para posterior análise.

Cinco blocos tridimensionais, de cinco diferentes pacientes que apresentavam volumes endometriais distintos, foram utilizados para a realização do cálculo do volume endometrial pelo modo rotacional utilizando-se o software VOCAL® (Virtual Organ Computer-aided Analysis). Este programa realiza o cálculo do volume de órgãos e tecidos da seguinte maneira: primeiro, utilizando o modo multiplanar, que é opção para visualização de imagens em ultra-sonografia tridimensional pela qual se observa o bloco tridimensional em três planos ortogonais - longitudinal, axial e coronal -, define-se um eixo de rotação para a estrutura a ser medida e o passo de rotação que se deseja utilizar (30°, 15°, 9° ou 6°). Segue-se o contorno dos limites desta estrutura, o que é realizado manualmente com

o uso de *mouse* ou *track ball* (Figura 1). Então a estrutura é rodada no grau definido no passo de rotação e novo contorno manual realizado. Esta operação se repete até que a estrutura seja rodada 180°, o que é obtido após 6 etapas quando se escolhe o passo de rotação de 30°, 12 etapas com passo de rotação de 15°, 20 etapas com 9° ou 30 etapas com 6°. Cada observador (WPM e PS) realizou 10 medidas com cada passo de rotação, totalizando 80 medidas de volume endometrial a partir de cada bloco, sendo 400 medidas no total.

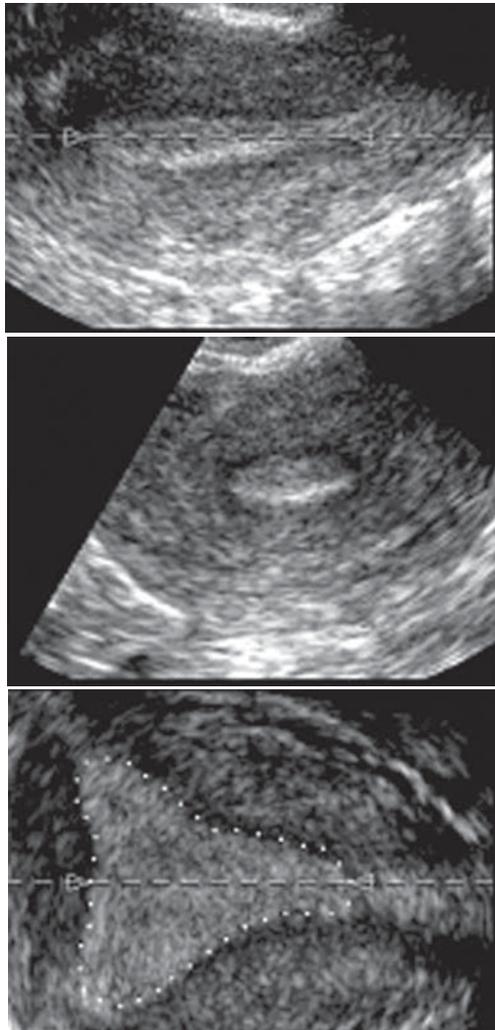


Figura 1 - Visão multiplanar de um bloco tridimensional do útero. Para se iniciar o processo do cálculo do volume endometrial é necessário definir o eixo de rotação (linha tracejada) e posterior delineamento manual do contorno da estrutura da qual se deseja medir o volume (linha pontilhada ao redor do endométrio).

Cada observador realizou apenas uma medida de cada bloco por semana para evitar o efeito da memória na próxima medida. Com o mesmo intuito, a medida do volume atual (que aparece no monitor durante o ajuste do contorno) era escondida colocando um rótulo na área específica. Este rótulo só era retirado após ter sido verificado o cor-

reto posicionamento de todos os marcadores, sendo então a medida obtida anotada. O tempo para se realizarem as duas primeiras medidas do volume endometrial de cada bloco (por cada passo de rotação e por cada observador) foi mensurado para posterior comparação.

Para a análise estatística foi utilizado o *software* SPSS 11.0.1 (SSPS, Chicago, IL, USA) e o GraphPad Prism® 4 (GraphPad Software Inc.). Os valores obtidos para o volume endometrial foram testados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições. Foram obtidos as médias, desvios-padrão e coeficientes de variação para cada conjunto de dados. Em seguida, foi realizado o teste *one-way* ANOVA para cada conjunto de dados que representava o mesmo endométrio, para verificar se havia diferença entre as variâncias, e o pós-teste de Tukey de múltiplas comparações para verificar quais médias eram significativamente diferentes. A média de tempo gasta em cada modo de rotação e por cada observador também foi avaliada pelo teste *one-way* ANOVA e pelo pós-teste de Tukey.

A reprodutibilidade intra-observador, ou seja, a habilidade de um observador em dar o mesmo resultado em ocasiões diferentes para o mesmo teste, foi avaliada utilizando o coeficiente de correlação intraclass de uma só via com concordância absoluta (*one-way intraclass correlation coefficient with absolute agreement*) e seu intervalo de confiança (IC) de 95% (CCI 1 e CCI 2 – observador 1 e 2, respectivamente). A reprodutibilidade interobservador, ou seja, o fato de um teste dar o mesmo resultado entre observadores diferentes, foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclass de duas vias (CCI 1 e 2) com concordância absoluta (*two-way mixed intraclass correlation coefficient with absolute agreement*) e seu IC de 95%¹⁹.

Coefficiente de correlação intraclass = $(qm_{inter} - qm_{intra}) / (qm_{inter} + (k-1) (qm_{intra}))$, onde qm_{inter} é a estimativa do quadrado da média da variância interobservadores e o qm_{intra} é a estimativa do quadrado da média da variância intra-observador para análise da variância no caso de um avaliador experiente, e k é o número de avaliadores. Em estudos de confiança, coeficiente de correlação intraclass acima de 0,7 é comumente usado como um limiar de “suficientemente reprodutível”²⁰.

Resultados

As médias das medidas dos volumes endometriais foram significativamente menores

($p < 0,05$) quando utilizado o passo de rotação de 30° para os endométrios das três pacientes com endométrios menos volumosos: paciente 1: 1,72 mL (30° , média dos dois observadores) versus 2,41 mL (média dos demais passos de rotação obtidos pelos dois observadores); paciente 2: 3,08 mL (30° , média dos dois observadores) versus 3,40 mL (média dos demais passos de rotação obtidos pelos dois observadores); paciente 3: 4,99 mL (30° , média dos dois observadores) versus 5,25 mL (média dos demais passos de rotação obtidos pelos dois observadores). Entre as duas pacientes com endométrios mais volumosos, não houve diferença significativa entre as médias obtidas pelos quatro diferentes passos de rotação. Em nenhuma das avaliações foi notada diferença significativa entre as médias obtidas pelos dois diferentes observadores (Tabela 1). Os coeficientes de correlação intraclasse (e seus respectivos IC 95%) foram significativamente mais baixos com o uso do passo de rotação de 30° : CCI 1 = 0,983 (0,9733-0,9888); CCI 2 = 0,981 (0,971-0,987); CCI 1 & 2 (interclasse) = 0,982 (0,974-0,986), quando comparado com o passo de rotação de 15° : CCI 1 = 0,9980 (0,9937-0,9998); CCI 2 = 0,9969 (0,9906-0,9996); CCI 1 & 2 = 0,9971 (0,9934-0,9992); com o passo de rotação de 9° : CCI 1 = 0,9983 (0,9949-0,9998); CCI 2 = 0,9970 (0,9908-0,9996); CCI 1 & 2 = 0,9974 (0,9941-0,9992); ou com o passo de rotação de 6° : CCI 1 = 0,9982 (0,9946-0,9998); CCI 2 = 0,9973 (0,9918-0,9997); CCI 1 & 2 = 0,9975 (0,9944-0,9993). Não houve diferença significativa entre os passos de rotação de 15° , 9° ou 6° (Figura 2).

Tabela 1 - Média e desvio padrão da média (em mililitros) para os valores obtidos para o volume endometrial pelos dois observadores e pelos diferentes graus de rotação.

	Observador 1				Observador 2			
	30°	15°	9°	6°	30°	15°	9°	6°
P1 - Média	1,743*	2,373	2,377	2,420	1,689*	2,432	2,419	2,437
- DPM	0,123	0,079	0,054	0,046	0,171	0,088	0,090	0,054
P2 - Média	3,104*	3,404	3,396	3,407	3,058*	3,394	3,411	3,415
- DPM	0,193	0,051	0,058	0,047	0,219	0,085	0,083	0,083
P3 - Média	5,013*	5,253	5,239	5,262	4,972*	5,247	5,232	5,262
- DPM	0,234	0,105	0,096	0,089	0,243	0,120	0,094	0,088
P4 - Média	6,857	6,901	6,944	6,951	6,888	6,944	6,972	6,954
- DPM	0,422	0,130	0,103	0,108	0,321	0,161	0,159	0,165
P5 - Média	8,089	7,922	7,906	7,950	8,091	7,932	7,904	7,936
- DPM	0,312	0,135	0,138	0,153	0,308	0,163	0,177	0,164

DPM = desvio padrão da média.

P1 = paciente 1, P2 = paciente 2, P3 = paciente 3, P4 = paciente 4, P5 = paciente 5.

* $p < 0,05$ (diferença significativa entre este valor e o valor obtido pelos demais passos de rotação – em nenhuma das comparações foi notada diferença significativa entre os 2 observadores).

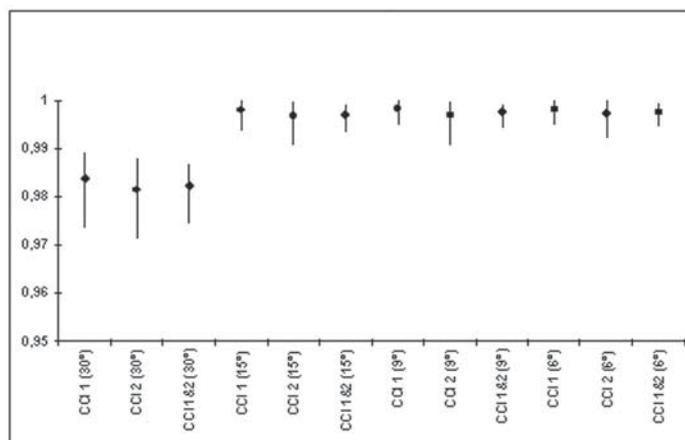


Figura 2 - Coeficientes de correlação intraclasse e interclasse entre os diferentes passos de rotação e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

CCI 1 = Coeficientes de correlação intraclasse para observador 1. CCI 2 = Coeficientes de correlação intraclasse para observador 2. CCI 1&2 = Coeficientes de correlação intraclasse para observadores 1 e 2 (interclasse).

O tempo gasto para a realização da medida do volume endometrial foi se tornando significativamente mais alto ($p < 0,05$ em todas as comparações realizadas pelo pós-teste de Tukey) conforme se diminuía o passo de rotação (média \pm desvio padrão da média para observador 1 e 2, respectivamente): 30° (174 ± 15 segundos; 186 ± 17 segundos), 15° (297 ± 42 segundos; 316 ± 37 segundos), 9° (462 ± 77 segundos; 515 ± 47 segundos) e 6° (689 ± 81 segundos; 757 ± 62 segundos). Não houve diferença significativa entre os dois observadores em nenhum dos passos de rotação.

Discussão

O cálculo do volume utilizando a técnica rotacional com o auxílio do programa VOCAL[®] mostrou ser útil, preciso e informativo em relação às técnicas convencionais de avaliação endometrial. Um aumento no número de medidas associado à redução no ângulo de rotação resultou em redução significativa no desvio padrão e no coeficiente de variação, o que já era esperado, devido à maior precisão dada ao contorno, e que também já era descrito em estudos prévios¹⁸. Também foi demonstrado que para volumes endometriais até 5,2 mL o uso do passo de rotação de 30° subestima o volume endometrial, provavelmente devido às bordas uterinas ficarem mais afiladas, o que é possível verificar analisando o bloco 3D em rotação. Já com volumes endometriais maiores (6,9 e 7,9 mL) não houve diferença entre as médias, provavelmente devido ao endométrio apresentar formato mais globoso e a rotação de 30° não trazer

muita mudança no contorno (endométrios menos volumosos alteram bruscamente o contorno endometrial com 30° de rotação, o que não ocorre com os mais volumosos e com órgãos mais globosos, como ovário e útero).

Resultado interessante é o fato de não haver diferença significativa entre as médias e coeficientes de correlação intraclasse e interclasse das medidas realizadas usando os passos de rotação de 15°, 9° e 6°. Isto é importante porque a utilização do passo de rotação de 15° permite medida mais rápida do volume endometrial (durante o estudo gastaram-se aproximadamente cinco minutos para o cálculo do volume endometrial utilizando passo de rotação de 15° contra oito minutos com passo de rotação de 9° e 12 minutos com passo de rotação de 6°), o que garante praticidade ao método. Já a utilização do passo de rotação de 30°, apesar de ser mais rápida (em média três minutos), o seu uso para volumes endometriais de 5,2 mL ou menos (que representam a grande maioria, pois medidas acima de 6 mL correspondem aproximadamente à espessura endometrial superior a 12 mm) pode subestimar a medida, além de ser menos confiável (menores coeficientes de correlação intraclasse).

O reforço acústico normalmente presente neste período (uma semana após a transferência de embriões – fase secretora) não prejudicou a realização do cálculo do volume nem a sua reprodutibilidade, o que foi demonstrado pela grande semelhança dos dados obtidos pelos dois observadores. Tal resultado favorece a realização de mais estudos neste período, o que pode ser útil no estudo da implantação embrionária e de alterações endometriais que ocorrem neste período.

A acurácia do método não pôde ser avaliada, mais é muito provável que as medidas realizadas com o passo de rotação de 15°, 9° e 6° sejam mais precisas, devido a sua menor variância. Quanto ao uso da ultra-sonografia 3D para a determinação precisa de volumes, isto já foi previamente validado²¹ utilizando-se balões e modelos de úteros com volumes predeterminados (mas não pelo método rotacional), já sendo observado que os volumes tendem a ser subestimados e que isto tende a diminuir conforme se aumenta o número de fatias observadas, fortalecendo ainda mais o resultado obtido com os passos de rotação menores, que observaram valores mais elevados do volume endometrial. Já se avaliou também, *in vitro*, que o método rotacional é mais preciso no cálculo de volume de objetos inorgânicos (dois preservativos de formatos diferentes e bola de tênis de mesa mergulhados em gel)²² e do volume de úteros (avaliados no pré-operatório imediato pela ultra-

sonografia tridimensional e o volume medido no pós-operatório pelo deslocamento de líquido)²³ que o método tradicional e que a ultra-sonografia convencional, principalmente utilizando passo de rotação de 15 graus ou menos, o que também vai de acordo com nossos achados.

Outro resultado importante é o alto coeficiente de correlação intra-classe obtido, principalmente utilizando passos de rotação de 15° ou menos. Tal resultado é maior que os encontrados para a medida da espessura endometrial^{24,25}, que variam entre 0,88 e 0,95. Tal fato provavelmente ocorre pois pequenos desvios na medida da espessura endometrial (alteração na colocação do *caliper*, no local de mensuração ou obliquidade) podem trazer variações relativamente grandes, o que não ocorre no cálculo do volume. Isto dá mais confiabilidade para estudos que utilizam a medida do volume (já que pequenas alterações endometriais podem não ser detectadas no cálculo da espessura endometrial).

Sugerimos então, para o cálculo do volume endometrial, o passo de rotação de 15° devido a sua boa reprodutibilidade e relativa facilidade e rapidez para se realizar, embora nosso estudo não tenha validado o método. As possíveis aplicações clínicas dos resultados obtidos no presente estudo necessitam de trabalhos subseqüentes.

Referências

1. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(1 Pt 1):47-52.
2. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2003;18(11):2337-41.
3. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update.* 1996;2(4):323-35.
4. Leibovitz Z, Grinin V, Rabia R, Degani S, Shapiro I, Tal J, et al. Assessment of endometrial receptivity for gestation in patients undergoing in vitro fertilization, using endometrial thickness and the endometrium-myometrium relative echogenicity coefficient. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(3):194-9.
5. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal

- bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(4):265-70.
6. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabala JF, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. N Engl J Med.* 1997;337(25):1792-8.
 7. Yuval Y, Lipitz S, Dor J, Achiron R. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14(4):1067-71.
 8. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):345-9.
 9. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2851-4.
 10. Lee A, Sator M, Kratochwil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G. Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril.* 1997;68(5):831-5.
 11. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8(4):272-6.
 12. Stachowicz N, Czekierdowski A, Danilos J, Kotarski J. Three dimensional sonography in the endometrial volume measurement in women with perimenopausal irregular uterine bleeding. *Ginekol Pol.* 2002;73(11):970-5.
 13. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1255-8.
 14. Zollner U, Zollner KP, Specketer MT, Blissing S, Muller T, Steck T, et al. Endometrial volume as assessed by three-dimensional ultrasound is a predictor of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1515-7.
 15. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Evaluation of endometrial receptivity during in-vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):765-9.
 16. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1995;14(12):881-6.
 17. Yaman C, Sommergruber M, Ebner T, Polz W, Moser M, Tews G. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements during ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1999;14(10):2604-8.
 18. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(1):69-75.
 19. Khan KS, Chien PF. Evaluation of a clinical test. I: assessment of reliability. *BJOG.* 2001;108(6):562-7.
 20. Hripcsak G, Heitjan DF. Measuring agreement in medical informatics reliability studies. *J Biomed Inform.* 2002;35(2):99-110.
 21. Farrell T, Leslie JR, Chien PF, Agustsson P. The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an in vitro balloon and in vivo uterine model. *BJOG.* 2001;108(6):573-82.
 22. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):283-91.
 23. Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1681-4.
 24. Epstein E, Valentin L. Intraobserver and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of endometrial thickness in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(5):486-91.
 25. Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(4):320-5.