

Aus der Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle der subjektiven Einschätzung von Patientinnen und
ÄrztInnen im diagnostischen Prozess einer Pelvic Mass

The Role of Patients' and Physicians' Subjective Assessment in
the Diagnostic Process of Pelvic Mass

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Elisa Jensen, geb. Koch

aus München

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

I. Abstract	4
II. Manteltext	7
1. Einleitung	7
1.1. Aktueller Forschungsstand	8
1.2. Fragestellungen und Hypothesen.....	13
1.3. Bedeutung der Arbeit für das engere Fachgebiet.....	14
2. Methodik	15
2.1. Stichprobe und Studiendesign.....	15
2.2. Studienablauf.....	17
2.3. Ergebnisvariablen.....	17
2.4. Klinische Variablen	18
2.5. Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse	19
3.1. Deskriptive Statistik	19
3.2. Einschätzung der Patientinnen	20
3.3. Einschätzung der ÄrztInnen	22
3.4. Histologisches Ergebnis	24
4. Diskussion	26
4.1. Neue Erkenntnisse	27
4.2. Einschränkungen und weiterführende Fragestellungen	30
4.3. Klinische Anwendungen	31
5. Erbrachte Leistungen	32
III. Literaturverzeichnis	34
IV. Eidesstattliche Versicherung	40
V. Auszug aus der Journal Summary List	42
VI. Publikation: Elisa Koch, Uwe Torsten, Herbert Mecke, Rolf Richter, Lars Hellmeyer, Gerhard Nohe, Bodo Müller, Janine Boeneß-Zaloum, Kerstin Ames, Frank Chen, Carmen Beteta, Kati Hasenbein, Adak Pirmorady, Mathias Zimmermann, Desislava Dimitrova, Rudolf Tauber, Jalid Sehouli, Catherine Linn Knieper & Elena Ioana Braicu. Patients' Subjective Assessment as a Decisive Predictor of Malignancy in Pelvic Masses: Results of a Multicentric, Prospective Pelvic Mass Study. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 2020, 1-6	47

VII. Lebenslauf	54
VIII. Publikationsliste.....	55
IX. Danksagung.....	56

I. Abstract

Deutsche Zusammenfassung

Die Chance, ein Ovarialkarzinom erfolgreich zu behandeln, ist dann am größten, wenn dieses frühzeitig erkannt wird. An effektiven Möglichkeiten einer Früherkennung fehlt es aber derzeit noch. Screeningtests sind unzureichend und spezifische Frühsymptome beim Ovarialkarzinom unüblich. Die Diagnose erfolgt daher oft erst spät, was die Prognose des Ovarialkarzinoms verschlechtert. Um das Behandlungsergebnis der Patientinnen zu verbessern, müssen weitere diagnostische Methoden identifiziert werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Identifikation und Evaluierung solcher Methoden. Sie untersucht, inwiefern die Einschätzung von Patientinnen mit einem Tumor im Beckenbereich (pelvic mass) einen verlässlichen Anhaltspunkt für das tatsächliche Vorliegen eines Ovarialkarzinoms bietet. Als Kontrollvariablen fungieren dabei klinische Variablen wie das Alter der Patientinnen, die Angabe von Schmerzen, gastrointestinale Symptome, das Vorliegen von Aszites sowie die Beurteilung der behandelnden ÄrztInnen. Das Ziel der Studie ist es dabei, die Vorhersage der Malignität zu verbessern und so letztlich die Mortalität zu verringern.

Die Datengrundlage der vorliegenden Arbeit bietet die sog. „Berliner Studie“. An dieser prospektiven Studie nahmen 1.330 Patientinnen an sechs gynäkologischen Zentren in Berlin teil. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels univariater Analyse und multivariater logistischer Regressionsmodelle. Dies erlaubte es uns, die frühe subjektive Einschätzung der Patientinnen im Vergleich zum endgültigen histologischen Ergebnis zu analysieren. Darüber hinaus untersuchten wir zusätzliche klinische Kontrollvariablen, um deren Zusammenhang mit der Einschätzung der Patientinnen und ÄrztInnen sowie des tatsächlichen histologischen Ergebnisses festzustellen.

Im Ergebnis zeigt sich, dass die Einschätzung der Patientinnen tatsächlich bemerkenswert zutreffend ist. Unsere statistischen Untersuchungen ergaben, dass die Mehrzahl der Patientinnen die pelvic mass korrekt als maligne einordnete (positiver prädiktiver Wert von 58%). Die ÄrztInnen hatten bedeutend mehr objektive Informationen zur Verfügung, erreichten aber mit 63% nur eine geringfügig zutreffendere Vorhersage.

Für unser Ziel, die Prognose des Ovarialkarzinoms zu verbessern, ergibt sich aus diesen Resultaten, dass die Einschätzung der Patientinnen tatsächlich einen wesentlichen Beitrag zu einer früheren Diagnose und damit einer verbesserten Therapie und

Gesamtprognose beitragen kann. Für die behandelnden ÄrztInnen bietet es sich daher an, ihre Patientinnen nach ihrer Einschätzung zu befragen und diese in ihre weitere Diagnostik und Therapiemaßnahmen mit einzubeziehen.

English Abstract

The chance of successfully treating ovarian cancer is greatest if it is detected at an early stage. However, effective methods of early detection are currently still lacking. Screening tests are insufficient and specific early symptoms of ovarian cancer are uncommon. Therefore, diagnosis is often late, which worsens the prognosis of ovarian cancer. To improve patient outcome, additional diagnostic methods need to be identified.

This thesis deals with the identification and evaluation of such methods. It investigates to what extent the assessment of patients with a tumor in the pelvic region (pelvic mass) provides a reliable indication of the actual presence of ovarian cancer. Clinical variables such as age of the patients, pain, gastrointestinal symptoms, ascites and the assessment of the treating physicians serve as control variables. The aim of the study is to improve the prediction of malignancy and ultimately reduce mortality.

The data basis of the present study is the so-called "Berliner Studie". This prospective study involved 1,330 patients at six gynecological centers in Berlin. The data were analyzed using univariate analysis and multivariate logistic regression models. This allowed us to analyze the early subjective assessment of the patients in comparison to the final histological outcome. We also examined additional clinical control variables to determine their association with patient and physician assessment and actual histologic outcome.

The results show that the patients' assessment is indeed remarkably accurate. Our statistical analysis showed that the majority of patients correctly classified the pelvic mass as malignant (positive predictive value of 58%). Physicians had significantly more objective information available, but achieved only a slightly more accurate prediction of 63%.

For our goal of improving the prognosis of ovarian cancer, these results indicate that patient assessment can indeed make a significant contribution to earlier diagnosis and thus improved therapy and overall prognosis. It therefore makes sense for the treating physicians to ask their patients about their assessment and to include this in further diagnostics and therapy measures.

II. Manteltext

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht den diagnostischen Prozess von Ovarialkarzinomen.¹ Konkret beschäftigt sie sich mit der subjektiven Einschätzung der Malignität eines Tumors im Beckenbereich (im Folgenden „pelvic mass“) durch die Patientinnen selbst sowie die ihrer behandelnden ÄrztInnen.

Das Ovarialkarzinom wird aufgrund von häufig erst spät auftretenden und unspezifischen Symptomen meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Aus diesem Grund ist die Prognose der Patientinnen größtenteils äußerst ungünstig. Hinzu kommt, dass mögliche frühe Hinweise und Symptome des Ovarialkarzinoms im Vergleich zu anderen gynäkologischen Krebserkrankungen – wie etwa dem Brustkrebs – bisher in der breiten Öffentlichkeit wenig Beachtung gefunden haben. Aus diesem Grund fehlt den Betroffenen häufig ein Bewusstsein für die Erkrankung. Weiterhin existieren bisher noch keine effektiven Screeningmethoden für das Ovarialkarzinom. Ultraschalluntersuchungen werden nicht routinemäßig, sondern erst bei Auftreten hinweisender Symptome oder einer auffälligen gynäkologischen Untersuchung durchgeführt.

Um diese Ausgangslage zu verbessern, wurde in einer großangelegten Studie, die in Zusammenarbeit von sechs gynäkologischen Behandlungszentren in Berlin durchgeführt wurde, der diagnostische Prozess von Ovarialkarzinomen untersucht. Hierzu erfolgte eine Datenerhebung zum Einfluss von Tumormarkern sowie systematischen Ultraschalluntersuchungen auf die Diagnose. Weiterhin wurden Daten zur subjektiven Einschätzung der Malignität zusammengetragen, mit deren Auswertung sich die vorliegende Arbeit beschäftigt. Erstmals wird in einer wissenschaftlichen Studie der Blick auf die subjektive Einschätzung der Patientinnen gerichtet. Um ferner die frühe Beurteilung der Malignität durch ÄrztInnen zu verbessern und um einen vergleichenden Blick auf die Einschätzung der Patientinnen und ÄrztInnen legen zu können, wird in einem weiteren Schritt die Beurteilung der Malignität des Tumors durch die ÄrztInnen näher untersucht. Es werden Variablen analysiert, welche Einfluss auf diese Einschätzungen nehmen können. Schlussendlich werden alle untersuchten Variablen sowie die Einschätzung der

¹ Aus dieser Arbeit ist folgende Veröffentlichung hervorgegangen: Koch, E., Torsten, U., Mecke, H., Richter, R., Hellmeyer, L., Nohe, G., Müller, B., Boeneß-Zaloum, J., Ames, K., Chen, F., Beteta, C., Hasenbein, K., Pirmorady, A., Zimmermann, M., Dimitrova, D., Tauber, R., Sehoul, J., Knieper, C.L., Ioana Braicu, E., 2020. Patients' subjective assessment as a decisive predictor of malignancy in pelvic masses: results of a multicentric, prospective pelvic mass study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 1–6.

Patientinnen und ÄrztInnen anhand des histologischen Ergebnisses der pelvic mass in ihrer Wertigkeit überprüft. Dies erlaubt eine Beurteilung spezifischer Faktoren und die Ableitung von Empfehlungen in der zukünftigen klinischen Praxis.

Ziel der Arbeit ist es, die frühe subjektive Einschätzung der Malignität besser zu verstehen, um daraus Schlüsse für eine erfolgreiche Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms ziehen zu können. Dieses Verständnis ermöglicht letztendlich das Schaffen eines verbesserten Bewusstseins für die Erkrankung. Da die Symptome des Ovarialkarzinoms – wie abdominale Beschwerden oder Völlegefühl – sehr unspezifisch sind, ist es umso wichtiger zu verstehen, welche Krankheitsanzeichen Patientinnen zuerst wahrnehmen und als wichtig oder bedrohlich einschätzen.

Im Folgenden werden zunächst der aktuelle Forschungsstand (Abschnitt 1.1.) und die untersuchten Fragestellungen sowie die Hypothesen (Abschnitt 1.2.) dargestellt. Im Anschluss wird auf die Bedeutung der Arbeit für das engere Fachgebiet eingegangen (Abschnitt 1.3.).

1.1. Aktueller Forschungsstand

Das Ovarialkarzinom weist unter den gynäkologischen Malignomen die schlechteste Prognose auf (Oberaigner et al., 2012; Garcia & Singh, 2012; Hamilton et al., 2009; Jemal et al., 2009 & Earle et al., 2006). Dabei ist die Inzidenz des Ovarialkarzinoms im internationalen Vergleich in Europa besonders hoch (Coburn et al., 2017 & Holschneider & Berek, 2000). Jedes Jahr werden europaweit 67.800 Patientinnen diagnostiziert; 44.600 Patientinnen sterben in Zusammenhang mit einem Ovarialkarzinom (Ferlay et al., 2018).

In den meisten Fällen wird die Diagnose erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt (Oberaigner et al., 2012; Lengyel, 2010; Hennessy et al., 2009 & Legge et al., 2005). Ein Grund für die späte Diagnose ist zum einen das Fehlen spezifischer Symptome (Garcia & Singh, 2012; Goff et al., 2004 & Holschneider & Berek, 2000). Zum anderen gibt es keine wirksamen Screeninguntersuchungen, die eine frühe Diagnose ermöglichen (Jacobs et al., 2016; Goff et al., 2007 & Rufford et al., 2006). Die daraus resultierende späte Diagnose führt zu einer deutlichen Verschlechterung der Überlebensrate. So liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 92,6% in einem Frühstadium (Stadium I) im Vergleich zu einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 30,3% bei einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (SEER, 2021).

Hennessy et al. (2009) identifizierten in ihrer Untersuchung das Alter der Patientin und das Stadium der Erkrankung als zwei wichtige prognostische Faktoren des

Ovarialkarzinoms. Weitere Faktoren, welche die Mortalität beeinflussen, sind das Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie (Chekerov et al., 2018) sowie die verbleibende Tumormasse nach einer operativen Resektion (Braicu et al., 2011 & du Bois et al., 2009a). Von diesen prognostischen Faktoren ist nur das operative Ergebnis im Behandlungsverlauf beeinflussbar.

Der vielversprechendste therapeutische Ansatz ist momentan die maximale chirurgische Zytoreduktion gefolgt von einer Chemotherapie sowie einer Antikörpertherapie mit Bevacizumab und gegebenenfalls dem Enzymhemmstoff, PARP-Inhibitor (Lin et al., 2016; Lengyel, 2010 & du Bois et al., 2009a). Doch die Entscheidung zu einem solchen Eingriff stellt einen schwierigen Balanceakt dar. Einerseits kann das Verzögern oder das Ausbleiben einer Operation bei Verdacht auf ein malignes Ovarialkarzinom verheerende Folgen auf die Prognose der Patientin haben. Andererseits sollte bei einem benignen Tumor eine chirurgische Resektion der Eierstöcke mit den einhergehenden Risiken dieses Eingriffes vermieden werden.

Eine Reihe von Studien belegen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn die Behandlung in fachspezifischen Einrichtungen mit multidisziplinären Teams und spezialisierten gynäkologischen OnkologInnen erfolgt (du Bois et al., 2009b; Goff et al., 2007; Earle et al., 2006; Gostout & Brewer, 2006 & Giede et al., 2005; Tingulstad et al., 2003 & Junor et al., 1999). Dabei führte es zu einer durchschnittlich 5,5% längeren Überlebenszeit, wenn die maximale Zytoreduktion um 10% erweitert wurde (Bristow et al., 2002).

Allerdings ist es keine Seltenheit, dass Patientinnen mit Ovarialkarzinom keine optimale Therapie erhalten. In nicht einmal der Hälfte der Fälle werden Patientinnen mit Ovarialkarzinom bei der Erstoperation von gynäkologischen OnkologInnen oder spezialisierten ChirurgInnen operiert, was zu einem unzureichenden chirurgischen Staging oder einer suboptimalen Zytoreduktion führen kann (Carney et al., 2002). In Deutschland hat ein bundesweites Qualitätssicherungsprogramm zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gezeigt, dass veröffentlichte und evidenzbasierte Standards vor allem in Kliniken mit niedrigen Fallzahlen nicht ausreichend umgesetzt werden (du Bois et al., 2009a). Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die von einem gynäkologischen Onkologen behandelt werden, erhalten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein vollständiges Staging und eine optimale zytoreduktive Operation als Patientinnen, die von GynäkologInnen oder AllgemeinchirurgInnen behandelt werden (du Bois et al., 2009b; Goff et al., 2007 & Earle et al., 2006). Die Morbidität und Mortalität ist geringer sowie die Gesamtüberlebensrate höher, wenn Patientinnen in spezialisierten Zentren von erfahrenen ChirurgInnen behandelt

werden (Engelen et al., 2006). Somit hat die Wahl des Behandlungszentrums, in dem die Operation durchgeführt wird, einen signifikanten Einfluss auf das Operationsergebnis und die Überlebensrate der Patientinnen (du Bois et al., 2009b).

Aus diesem Grund ist es für die Prognose der Patientinnen unerlässlich, dass ÄrztInnen sie möglichst früh im diagnostischen Prozess an die richtigen Behandlungszentren überweisen. Darüber hinaus sollten Patientinnen fundierte Informationen über mögliche Frühindikatoren erhalten, die auf das Vorhandensein eines Ovarialkarzinoms hinweisen, um sich selbst an spezialisierte Zentren wenden können. Auch Fitch et al. (2003) kommen in ihrer Studie zu dem Erkenntnis, dass Frauen eine verbesserte öffentliche Aufklärung bezüglich Risikofaktoren und Symptomen von Ovarialkarzinom erhalten sollten. Dies würde nicht nur die Kosteneffizienz des Gesundheitssystems erhöhen (Bristow et al., 2004), sondern auch die Chancen für ein vollständiges Staging, einen optimalen zytoreduktiven operativen Eingriff und insgesamt die Überlebensraten verbessern.

Um dies zu ermöglichen, ist es von entscheidender Bedeutung, die Erstbeurteilung der Malignität nicht nur durch ÄrztInnen sondern auch durch die Patientinnen selbst besser zu verstehen, indem Einflussgrößen identifiziert und ihre Validität bewertet werden. Dadurch wird nicht nur ein verbessertes Bewusstsein für ernstzunehmende Frühsymptome der Erkrankung geschaffen, sondern auch eine frühere Diagnose und verbesserte Prognose ermöglicht.

Klinische Variablen, welche die Beurteilung der Malignität von ovariellen Tumoren beeinflussen, waren bereits Gegenstand früherer Untersuchungen. In diesen Untersuchungen zeigte sich zum einen das Alter der Patientinnen als wichtige Variable zur Vorhersage der Malignität (Timmerman et al., 2005; Tingulstad et al., 1996 & Yancik, 1993). Deutlich häufiger sind Frauen in der Altersgruppe ab 65 Jahren vom Ovarialkarzinom betroffen (Yancik, 1993). In Analysen konnte ein signifikanter linearer Trend für Malignität mit zunehmendem Alter festgestellt werden (Tingulstad et al., 1996). Auch in logistischen Regressionsmodellen wurde das Alter der Patientinnen als unabhängiger Risikofaktor für das Vorhandensein von Malignität identifiziert (Timmerman et al., 2005).

Weitere Forschung hat gezeigt, dass die Vorgeschichte einer malignen Erkrankung sowohl die Einschätzung der Patientinnen als auch die der ÄrztInnen beeinflussen kann. Das Bewältigen einer vorherigen malignen Erkrankung kann zu einer verzerrten Wahrnehmung in Bezug auf das Risiko eines erneut malignen Tumors führen. So identifizierte schon 1980 Weinstein das Phänomen des "Optimismus-Bias", welches die Tendenz beschreibt, negative Ereignisse bei sich selbst für weniger wahrscheinlich zu halten als bei

anderen. Wenn es darum geht, vorherzusagen, was in der Zukunft geschieht, wird die Wahrscheinlichkeit von positiven Ereignissen über- und die von negativen Ereignissen unterschätzt (Sharot, 2011). Unter anderem unterschätzen Menschen die Möglichkeit an Krebs zu erkranken (Weinstein, 1982). Das Überleben einer früheren Krebserkrankung könnte diesen Effekt bei den Patientinnen noch einmal verstärken und so zu einer verzerrt optimistischen Einschätzung der Malignität führen.

Bei den ÄrztInnen kann das Wissen über ein gehäuftes Auftreten maligner Erkrankungen aufgrund genetischer Veränderungen zu einer pessimistischeren Einschätzung der Malignität bei einer jeweiligen Patientin führen. Fitch et al. (2003) beobachteten, dass die Vorgeschichte einer früheren Krebserkrankung der Patientinnen zu einer gründlicheren Untersuchung der Beschwerden führt.

Bei der Vorhersage der Malignität spielen auch die Symptome eine wichtige Rolle. Die Mehrheit, der von Ovarialkarzinom betroffenen Patientinnen zeigt Symptome und gibt diese mitunter schon frühzeitig vor der Diagnosestellung in der Primärversorgung an (Hamilton et al., 2009). Der Symptomkomplex des Ovarialkarzinom lässt sich nach Goff et al. (2000) grob in zwei Bereiche einteilen: Zum einen berichtet ein Großteil der untersuchten Patientinnen von Schmerzen (58%) und zum anderen werden vermehrt gastrointestinale (70%) und abdominelle (77%) Symptome angegeben (Goff et al., 2000). Bereits 1994 identifizierten Portenoy et al. Schmerz als eines der häufigsten Symptome bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit tiefgreifendem Einfluss auf die Lebensqualität. Auch in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 1.709 Frauen wurden diese Beobachtungen bestätigt, unter denen Schmerz das am häufigsten berichtete Symptom war (Goff et al., 2004).

Zahlreiche weitere Studien zu Symptomen des Ovarialkarzinoms zeigen das gehäufte Auftreten von gastrointestinalen Symptomen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf, noch bevor die Diagnose gestellt wurde (Hamilton et al., 2009; Rufford et al., 2006; Smith et al., 2005 & Olson et al., 2001). Dazu gehören Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Erbrechen und Gewichtsverlust.

Ein zusätzlicher und in hohem Maße prädiktiver Faktor für die Malignität eines ovarialen Tumors ist das Auftreten von Aszites (Valentin et al., 2006 & Shen-Gunther & Mannel, 2002). In ihrer Studie zeigen Shen-Gunther und Mannel (2002), dass es mithilfe der präoperativen Bestimmung von Aszites möglich ist, die Malignität vorherzusagen, um Patientinnen zu einer entsprechenden gynäkologisch-onkologischen Weiterbehandlung überweisen können.

Auch die Ultraschalluntersuchung spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Malignität eines ovariellen Tumors. Ultraschall ist breit verfügbar, praktikabel und kostengünstig. Mithilfe einer Ultraschalluntersuchung ist es erfahrenen ÄrztInnen möglich, zuverlässig zwischen einem malignen und benignen Tumor zu unterscheiden (Valentin, 1999). Die Qualität der sonographischen Beurteilung ist jedoch erheblich von der Erfahrung der ÄrztInnen abhängig (Valentin et al., 2006 & Jacobs et al., 1990). Die Arbeitsgruppe *International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)* hat ein Modell mit fünf Ultraschallparametern entwickelt, das sich bei der Einschätzung der Malignität eines ovariellen Tumors als erfolgreich erwiesen hat (Timmerman et al., 2005). Darüber hinaus erstellte die Gruppe fünf Hinweise zur Unterscheidung zwischen einem malignen und benignen Tumor (Timmerman et al., 2008). Nach Validierung dieser Regeln kamen Timmerman et al. (2008) zu dem Schluss, dass Ultraschall ein hilfreiches Mittel zur Einschätzung der Malignität darstellt. Allerdings wird eine Ultraschalluntersuchung als Screening nicht standardmäßig durchgeführt, sondern erst bei hinweisender Symptomatik oder bei einer auffälligen gynäkologischen Untersuchung.

Da es somit aktuell keinen zuverlässigen Screeningtest für die Diagnose des Ovarialkarzinoms gibt (Goff et al., 2007 & Rufford et al., 2006; Holschneider & Berek, 2000), haben sich Forschergruppen schon früh mit der Kombination verschiedener diagnostischer Faktoren beschäftigt (Moore et al., 2009; Moore et al., 2007; Hellström et al., 2003; Jacobs et al., 1990; Jacobs & Bast, 1989 & Bast et al., 1983). So konnte festgestellt werden, dass die Abschätzung des präoperativen Risikos für ein Ovarialkarzinom mithilfe eines Algorithmus gelingt, der als "Risk of Malignancy Index" (RMI) bezeichnet wird. Der RMI kombiniert den Spiegel des Biomarkers CA125 im Blut, den Menopausenstatus und eine Ultraschalluntersuchung und übertrifft als diagnostisches Instrument in seiner Genauigkeit die alleinige Messung des CA125-Spiegels signifikant (Jacobs et al., 1990).

Allerdings ist die Erhöhung des Biomarkers CA125 nicht hinreichend spezifisch und kann auch bei benignen gynäkologischen Erkrankungen gesteigert sein (Jacobs & Bast, 1989). Insgesamt ist CA125 bei weniger als der Hälfte der Ovarialkarzinome im Frühstadium erhöht und in etwa 20% der Fälle zeigen sich auch im späteren Verlauf keine erhöhten Werte (Jacobs & Bast, 1989 & Bast et al., 1983). Dies führt zu einer verminderten Spezifität und Sensitivität von CA125.

Ein weiterer Biomarker – HE4 – ist im Vergleich zu CA125 bei einigen häufig auftretenden benignen gynäkologischen Erkrankungen nicht erhöht (Hellström et al., 2003). Es

konnte festgestellt werden, dass eine Kombination aus HE4 und CA125 oder HE4 allein bei Patientinnen im frühen Krankheitsstadium nachweislich eine höhere Sensitivität im Vergleich zu CA125 aufweist (Moore et al., 2007). 2009 veröffentlichten Moore et al. einen Algorithmus, den sogenannten Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), der nicht nur CA125 sondern auch den Tumormarker HE4 berücksichtigte. Im Vergleich mit dem RMI erreicht der ROMA eine deutlich höhere Sensitivität zur Identifizierung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Moore et al., 2010).

Diese Algorithmen und klinischen Variablen, die durch vorherige Studien identifiziert wurden, werden aktuell bei der Einschätzung der Malignität von ovariellen Tumoren berücksichtigt. Dennoch gibt es Bedarf für die Verbesserungen und Erweiterung dieser Variablen im diagnostischen Prozess des Ovarialkarzinoms. Insbesondere subjektive Faktoren bei der frühen Einschätzung der Malignität erhalten momentan noch zu wenig Aufmerksamkeit.

Um ein Ovarialkarzinom früher diagnostizieren zu können und somit letztendlich die Prognose der Patientinnen zu verbessern, ist es wichtig, den Prozess der Beurteilung von Malignität besser zu verstehen. Daher untersucht die vorliegende Arbeit die Erstbeurteilung der Malignität der betroffenen Patientinnen selbst und die ihrer behandelnden ÄrztInnen. Dazu werden Variablen untersucht, die mit diesen Beurteilungen in Zusammenhang stehen können. Es werden das Alter, Anamnese, Schmerzen, gastrointestinale Symptome und Aszites in Bezug auf die Einschätzung der Patientinnen bei der Untersuchung berücksichtigt. Da die ÄrztInnen zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung die Ultraschalluntersuchung bereits durchgeführt hatten, berücksichtigten wir bei der Untersuchung ihrer Beurteilung der Malignität auch Ultraschallparameter. Dabei ist zu beachten, dass die ÄrztInnen in unserem Studiendesign bei ihrer Beurteilung mehr Informationen zur Hand hatten als die Patientinnen. In einem letzten Schritt werden die Wertigkeit dieser subjektiven Einschätzungen sowie die objektiven Faktoren anhand der Vorhersage des histologischen Ergebnisses des Tumors überprüft.

1.2. Fragestellungen und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Einschätzung der Malignität einer pelvic mass durch Patientinnen selbst und der frühen Beurteilung durch ihre ÄrztInnen. Diese Analyse erfolgt in drei Schritten.

Zunächst wird die subjektive Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen selbst untersucht. Dabei werden klinische Variablen analysiert, welche diese Einschätzung

beeinflussen können. Im Anschluss erfolgt die Analyse der Beurteilung der Malignität des Tumors durch die behandelnden ÄrztInnen.

Um die Wertigkeit und die Vorhersagekraft der einzelnen Faktoren am tatsächlichen histologischen Ergebnis zu überprüfen, erfolgt in einem dritten Schritt die Untersuchung der einzelnen Faktoren in Bezug auf das histologische Ergebnis des Tumors.

Hieraus ergeben sich folgende drei Forschungsfragen:

1. Welche Faktoren beeinflussen die Beurteilung der Malignität des Tumors durch die Patientinnen selbst?
2. Welche Faktoren haben einen Einfluss auf die frühe subjektive Beurteilung des Tumors der ÄrztInnen?
3. Welche Faktoren sagen die tatsächliche Malignität – überprüft anhand des histologischen Ergebnisses – voraus?

Neben diesen Fragestellungen wurden zu Beginn der Untersuchung die folgenden Hypothesen in Bezug auf die möglichen Ergebnisse formuliert:

1. Die Einschätzung betroffener Patientinnen bezüglich der Malignität ihres Tumors ist in der Mehrzahl der Fälle zutreffend.
2. Die Einschätzung der behandelnden ÄrztInnen ist (z.B. aufgrund ihrer fachlichen Erfahrungen und der zum Zeitpunkt ihrer Einschätzung zur Verfügung stehenden Informationen) verlässlicher als die der Patientinnen.
3. Die Faktoren Alter, Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, Schmerzen, gastrointestinale Symptome und Aszites sind signifikante Prädiktoren der Einschätzung der Malignität des Tumors durch die Patientinnen und ÄrztInnen.
4. Bei der Einschätzung der Malignität durch die ÄrztInnen spielen Ultraschallparameter eine signifikante Rolle.
5. In Bezug auf die Vorhersage des tatsächlichen histologischen Ergebnisses des Tumors nach dem operativen Eingriff stellen alle untersuchten Faktoren signifikante Prädiktoren dar, die sich allerdings hinsichtlich ihrer Wertigkeit unterscheiden.

1.3. Bedeutung der Arbeit für das engere Fachgebiet

Da das mittlere Überleben der Patientinnen direkt mit dem Stadium eines Ovarialkarzinoms zusammenhängt (Baldwin et al., 2012) ist eine frühe Diagnose für die Prognose

der Patientinnen extrem wichtig. Durch das Fehlen effektiver Screeningtests (Goff et al., 2007) oder spezifischer Symptome (Garcia & Singh, 2012) wird die Diagnose momentan in den meisten Fällen jedoch erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt werden.

Aus diesem Grund nimmt sich die vorliegende Arbeit als Ziel, in die bisherige Vorhersage der Malignität durch die Untersuchung der persönlichen, subjektiven Perspektive und Bewertung mehr Klarheit zu bringen. Die Analyse des diagnostischen Prozesses von Ovarialkarzinomen und ein vertieftes Verständnis der frühen Einschätzung der Malignität kann letztendlich die Prognose der betroffenen Patientinnen verbessern. Daher berücksichtigt die vorliegende Forschungsarbeit erstmals die subjektive Einschätzung der Patientinnen hinsichtlich der Malignität ihres Tumors.

Diese Einschätzung wird im Abgleich mit der frühen Beurteilung der behandelnden ÄrztInnen untersucht, beeinflussende Variablen identifiziert und in Bezug auf das tatsächliche histologische Ergebnis des Tumors eingeordnet. Die Erkenntnisse durch die Konzentration auf diese subjektive Einschätzung können zukünftig bei der frühen Einschätzung der Malignität helfen. Das Verständnis über die Wertigkeit der subjektiven und objektiven Faktoren kann betroffene Patientinnen und ÄrztInnen in der Primärversorgung bei der Entscheidung zu den nächsten diagnostischen Schritten und dem optimalen therapeutischen Vorgehen unterstützen.

2. Methodik

In diesem Abschnitt wird zum einen die Stichprobe und das Studiendesign (Abschnitt 2.1.) und zum anderen der Ablauf der Studie (Abschnitt 2.2.) erläutert. Ferner werden die untersuchten Variablen aufgeführt (Abschnitt 2.3. und 2.4.) und die statistische Auswertung dargestellt (Abschnitt 2.5.).

2.1. Stichprobe und Studiendesign

1.330 Patientinnen wurden in den Jahren 2013 und 2014 in eine nationale, prospektive und multizentrische Studie aufgenommen, die in verschiedenen Behandlungszentren in Berlin durchgeführt wurde (die *Berliner Studie*). Es handelte es sich nicht um eine therapeutische, sondern um eine von den AutorInnen initiierte Studie. Sie wurde in Zusammenarbeit der Abteilungen für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow und Campus Charité Mitte – des Vivantes Klinikum Neukölln, des

Auguste-Viktoria-Klinikums, des Vivantes Klinikum Friedrichshain, des Vivantes Klinikum am Urban, des Vivantes Klinikum Kaulsdorf und des Vivantes Humboldt-Klinikum entwickelt. Die übergeordneten Ziele der Studie waren zum einen die Untersuchung der Kombination von HE4 und CA125 im Algorithmus ROMA für die Steuerung der Patientinnen zu weiteren diagnostischen Schritten und dem richtigen Behandlungszentrum. Zum anderen sollte untersucht werden, ob die Sensitivität und Spezifität der Tumormarker im diagnostischen Prozess durch Mitberücksichtigen einer systematischen Ultraschalluntersuchung erhöht werden kann.

Das multizentrische Projekt wurde der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin als Hauptuntersuchungszentrum sowie in jedem teilnehmenden Zentrum vorgelegt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den allgemein anerkannten Standards der Guten Klinischen Praxis durchgeführt und die teilnehmenden ÄrztInnen hielten sich bei der Durchführung an alle geltenden Gesetze und Vorschriften zur Durchführung klinischer Studien, einschließlich der ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice und der Deklaration von Helsinki (2008).

In die Studie eingeschlossen wurden an den verschiedenen teilnehmenden Behandlungszentren Patientinnen, die über 18 Jahre alt waren und die Fähigkeit hatten, informiert in die Teilnahme an der Studie einzuwilligen. Weiterhin sollten die Patientinnen sich aufgrund einer pelvic mass unklarer Malignität in Behandlung befinden, welcher durch vorherige bildgebende Verfahren oder einen externen Arztbericht dokumentiert worden war. Weitere Einschlusskriterien waren eine geplante Operation aufgrund des vorliegenden Tumors sowie eine für die Analyse der Tumormarker HE4 und CA125 zur Verfügung stehende Blutprobe der teilnehmenden Patientinnen.

Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patientinnen, die jünger als 18 Jahre alt oder nicht in der Lage waren oder sich nicht bereit erklärten, die Einverständniserklärung zu unterschreiben. Weitere Ausschlusskriterien waren eine medizinische Vorgeschichte mit Ovariakarzinom, eine bilaterale Oophorektomie oder eine aktuelle Schwangerschaft sowie eine Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Alle an der Studie teilnehmenden ÄrztInnen waren eingeschriebene sowie angehende gynäkologische OnkologInnen in fortgeschrittener Weiterbildung und mindestens zwei bis drei Jahren Erfahrung mit Ultraschalluntersuchungen im Beckenbereich in hochfrequenten Behandlungszentren. Vor Durchführung der Studie, wurden die ÄrztInnen eingehend zur Durchführung der Ultraschalluntersuchung anhand der IOTA-Kriterien geschult.

2.2. Studienablauf

Der Ablauf der Studie teilt sich in eine prä- und eine postoperative Phase. Bei der Datenerhebung vor der Operation wurden die Patientinnen aufgeklärt und darauf basierend ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie eingeholt. In der Folge erhoben die behandelnden ÄrztInnen die Anamnese und erfragten mögliche Symptome. Nun gaben die Patientinnen ihre Einschätzung der Malignität ab und die ÄrztInnen dokumentierten diese. Anschließend führten die ÄrztInnen eine körperliche Untersuchung und die Ultraschalluntersuchung durch. Bevor die Blutprobe zur Bestimmung der Tumormarker entnommen wurde, gaben die ÄrztInnen ihre Beurteilung der Malignität des Tumors ab. Es ist zu beachten, dass den ÄrztInnen, obwohl ihnen die Werte der Tumormarker aus dem Blutproben noch nicht vorlagen, durch die körperliche Untersuchung und die Ultraschalluntersuchung mehr Informationen für die Einschätzung der Malignität zur Verfügung standen als den Patientinnen.

Nach Durchführung des operativen Eingriffs wurde der chirurgische Bericht mit Einschätzung der Resttumormasse erstellt und die Ergebnisse dokumentiert. Schließlich stand den ÄrztInnen nach Abschluss der Operation das histologische Ergebnis aus den intraoperativen Proben zur Verfügung. Das Ergebnis wurde den Patientinnen mitgeteilt und in der Studiendokumentation festgehalten.

2.3. Ergebnisvariablen

Die Analyse der Studienergebnisse erfolgte in drei Schritten. Zunächst wurde die Einschätzung der Patientinnen selbst berücksichtigt. Die Untersuchung beinhaltete verschiedene Variablen, welche mit der Einschätzung in Zusammenhang stehen können. Im Anschluss wurde die Beurteilung der Malignität durch die ÄrztInnen analysiert. Auch hier schließt die Studie klinisch objektive Variablen ein. Im letzten Schritt wurden die Einschätzungen sowie alle untersuchten Faktoren in Bezug auf das histologische Ergebnis analysiert.

Diese Einteilung in Bezug auf die drei Ergebnisvariablen – die Einschätzung der Patientinnen, die Beurteilung der ÄrztInnen und das histologische Ergebnis – ermöglicht eine strukturierte Analyse und ein vertieftes Verständnis der einzelnen Variablen (siehe Tabelle 1 unten).

2.4. Klinische Variablen

Um Korrelationen und Einflussfaktoren auf die drei Ergebnisvariablen zu identifizieren, haben wir eine Reihe von objektiven klinischen Faktoren in die Untersuchung eingeschlossen. Die Auswahl dieser Faktoren basierte auf theoretischen Überlegungen, der Sichtung bisheriger Studienergebnisse und klinisch-praktischen Erfahrungen. Wir schlossen das Alter, die Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, Schmerzen, gastrointestinale Symptome, Aszites und bei der Beurteilung auch Ultraschallparameter in die Analyse mit ein. Bei der Analyse des histologischen Ergebnisses wurden alle zuvor untersuchten Faktoren sowie die Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen und ÄrztInnen untersucht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Überblick der untersuchten Variablen²

Einschätzung der Patientinnen	Beurteilung der ÄrztInnen	Histologisches Ergebnis
Alter	Alter	Alter
Vorgeschichte	Vorgeschichte	Vorgeschichte
Schmerzen	Schmerzen	Schmerzen
Bauchschmerzen	Bauchschmerzen	Bauchschmerzen
Magenschmerzen	Magenschmerzen	Magenschmerzen
Rückenschmerzen	Rückenschmerzen	Rückenschmerzen
Schmerzen Geschlechtsverkehr	Schmerzen Geschlechtsverkehr	Schmerzen Geschlechtsverkehr
Gastrointestinale Symptome	Gastrointestinale Symptome	Gastrointestinale Symptome
Dyspepsie	Dyspepsie	Dyspepsie
Appetitlosigkeit	Appetitlosigkeit	Appetitlosigkeit
Völlegefühl	Völlegefühl	Völlegefühl
Erbrechen	Erbrechen	Erbrechen
Gewichtsverlust	Gewichtsverlust	Gewichtsverlust
Aszites	Aszites	Aszites
	Ultraschallparameter	Ultraschallparameter
	Papilläre Strukturen	Papilläre Strukturen
	Dopplersignal	Dopplersignal
	Durchmesser	Durchmesser
	Bilateralität	Bilateralität
		Einschätzung der Patientinnen
		Beurteilung der ÄrztInnen

² Eigene Tabelle.

2.5. Statistische Auswertung

Unsere Analyse lässt sich in eine einfache univariate und eine komplexere multivariate Analyse unterteilen. Bei der grundlegenden univariaten Untersuchung der Beziehungen der objektiven klinischen Variablen zu den drei Ergebnisvariablen – der Einschätzung der Patientinnen, der Beurteilung der ÄrztInnen und dem histologischen Ergebnis der intraoperativen Probe – errechneten wir zunächst Korrelationen. Für ordinalskalierte Variablen wurden hierbei Kendall's Tau und für nominalskalierte Variablen Chi-Quadrat-Tests verwendet.

Danach wurden für die Unterscheidung der Einschätzung der Patientinnen, der ärztlichen Beurteilung und des histologischen Ergebnisses des Tumors mithilfe von Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven Cut-off-Werte kontinuierlicher Variablen wie dem Alter der Patientinnen und Werten des Durchmessers des tumorösen Geschehens analysiert.

Schließlich entwickelten wir drei logistische Regressionsmodelle zur Identifizierung von prädiktiven Variablen für die Vorhersage der Malignität. Zuerst wurden univariate, dann multivariate schrittweise logistische Regressionsmodelle berechnet.

Für die Datenanalyse wurde IBM® SPSS® Statistics 23 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, Illinois, USA) verwendet und ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der deskriptiven Statistik dargelegt (Abschnitt 3.1.). Im Anschluss erfolgt die Darstellung der Ergebnisse jeweils unterteilt nach den univariaten und multivariaten Analysen bezüglich der Einschätzung der Patientinnen (Abschnitt 3.2.), der Beurteilung der ÄrztInnen (Abschnitt 3.3.) und dem histologischen Ergebnis (Abschnitt 3.4.) der intraoperativ entnommenen Proben.

3.1. Deskriptive Statistik

Insgesamt umfasst unsere Stichprobe 1.330 Patientinnen. Die Altersspanne der Patientinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung lag zwischen 18 und 86 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 47,6 Jahre. Bei der deutlichen Mehrheit aller Patientinnen war eine maligne Erkrankung nicht Teil der medizinischen Vorgeschichte (91,1%). Es litten nur 93 Patientinnen (7%) an vermehrtem Bauchwasser im Sinne eines Aszites.

Hinsichtlich Schmerzen berichteten mit 54,4% über die Hälfte der untersuchten Patientinnen von Bauchschmerzen. Weitere 21,1% der Patientinnen gaben an, unter Magenschmerzen, 9% unter Rückenschmerzen und 8,6% unter Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs zu leiden. Ein deutlich kleinerer Teil berichtete von gastrointestinalen Symptomen. Hiervon gaben 6,5% der Patientinnen Dyspepsie, nur 2,5% Appetitlosigkeit, 3,9% Erbrechen und 3,8% Gewichtsverlust an.

Im Rahmen der Ultraschalluntersuchung fanden die ÄrztInnen bei 236 Patientinnen papilläre Strukturen (17,8%). Ein positives Dopplersignal wurde bei 456 Patientinnen festgestellt (34,4%). Die häufigsten Werte im Rahmen der Messung des Durchmessers betrugen unter oder gleich 75 mm (73,2%). Eine Bilateralität wurde bei 6,2% der Tumoren festgestellt. Mehr ÄrztInnen (237 oder 17,9%) als Patientinnen (184 oder 15,2%) beurteilten den Tumor als maligne. Das histologische Ergebnis zeigte bei 179 (15%) einen malignen und bei 1.142 Patientinnen (85%) einen benignen Befund.

3.2. Einschätzung der Patientinnen

Die Variablen Alter, Vorgeschichte einer malignen Erkrankung (Brust-, Dickdarm-, Unterleibs- und andere Krebsarten), Schmerzen (Bauch-, Magen-, Rücken- und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr), gastrointestinale Symptome (Dyspepsie, Appetitlosigkeit, abdominales Völlegefühl, Erbrechen und Gewichtsverlust) und das Vorliegen von Aszites wurden berücksichtigt, um die Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen selbst zu untersuchen.

In der univariaten Analyse ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der Einschätzung der Patientinnen und den Variablen Alter, Bauchschmerzen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Gewichtsverlust und Aszites. Die Variablen Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, Magenschmerzen, Rückenschmerzen und Erbrechen korrelierten nicht signifikant mit der Einschätzung der Patientinnen (Tabelle 2.1.).

Tabelle 2.1.: Univariate Analyse der Kontrollvariablen und Einschätzung der Patientinnen³

Univariate Analyse			
Variablen	OR	95% CI	p
Alter			0.000
40-59 Jahre	3.68	2.20-6.16	0.000
≥ 60 Jahre	8.06	4.77-13.62	0.000
Vorgeschichte	1.38	0.83-2.28	0.215
Schmerzen			
Bauchschmerzen	0.60	0.44-0.83	0.002
Magenschmerzen	1.11	0.77-1.62	0.571
Rückenschmerzen	0.76	0.42-1.40	0.382
Schmerzen Geschlechtsverkehr	0.19	0.07-0.53	0.001
Gastrointestinale Symptome			
Dyspepsie	3.22	1.95-5.32	0.000
Appetitlosigkeit	7.37	3.57-15.24	0.000
Völlegefühl	5.87	3.48-9.91	0.000
Erbrechen	1.75	0.88-3.51	0.113
Gewichtsverlust	5.27	2.79-9.94	0.000
Aszites	19.55	11.65-32.83	0.000

In die stufenweise multivariate Regressionsanalyse konnten die folgenden Variablen einbezogen werden: Das Alter der Patientinnen; aus dem Bereich Schmerzen: Bauchschmerzen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr; von den gastrointestinalen Symptomen: Appetitlosigkeit und Völlegefühl; sowie Aszites. Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass ein höheres Alter (über 40 Jahre), das Vorhandensein von Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Völlegefühl sowie Aszites die Einschätzung der Patientinnen signifikant vorhersagen. Die Variable Schmerzen beim Geschlechtsverkehr erwies sich nicht als signifikanter Prädiktor für die Einschätzung der Patientinnen ($p = .061$) (Tabelle 2.2.).

³ Eigene Tabelle. Siehe auch Koch et al., 2020.

Tabelle 2.2.: Multivariate Analyse der Kontrollvariablen und Einschätzung der Patientinnen⁴

Multivariate Analyse			
Variablen	OR	95% CI	p
Alter			0.000
40-59 Jahre	2.37	1.38-4.08	0.002
≥ 60 Jahre	3.88	2.19-6.87	0.000
Schmerzen			
Bauchschmerzen	0.64	0.43-0.98	0.041
Schmerzen Geschlechtsverkehr	0.32	0.10-1.06	0.061
Gastrointestinale Symptome			
Appetitlosigkeit	4.10	1.60-10.54	0.003
Völlegefühl	2.55	1.21-5.37	0.014
Aszites	11.56	6.38-20.92	0.000

3.3. Einschätzung der ÄrztInnen

Hinsichtlich der Beurteilung der Malignität durch die ÄrztInnen berücksichtigte die Analyse dieselben Variablen wie bei der Einschätzung der Patientinnen. Da die ÄrztInnen zum Zeitpunkt ihrer Beurteilung bereits eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt hatten, wurden hier auch die Ultraschallparameter – papilläre Strukturen, Dopplersignal, Durchmesser und Bilateralität – in die Untersuchung ihrer Beurteilung eingeschlossen. Alle untersuchten Variablen zeigten signifikante Korrelationen mit der ärztlichen Beurteilung mit Ausnahme von Bauchschmerzen ($p = .315$) und Rückenschmerzen ($p = .901$) (Tabelle 3.1.).

⁴ Eigene Tabelle. Siehe auch Koch et al., 2020.

Tabelle 3.1.: Univariate Analyse der Kontrollvariablen und Einschätzung der ÄrztInnen⁵

Univariate Analyse			
Variablen	OR	95% CI	p
Alter			0.000
40-59 Jahre	4.97	3.02-8.20	0.000
≥ 60 Jahre	10.36	6.21-17.28	0.000
Vorgeschichte	1.73	1.12-2.68	0.013
Schmerzen			
Bauchschmerzen	0.86	0.65-1.15	0.310
Magenschmerzen	1.41	1.02-1.95	0.039
Rückenschmerzen	1.04	0.64-1.68	0.887
Schmerzen Geschlechtsverkehr	0.47	0.25-0.89	0.021
Gastrointestinale Symptome			
Dyspepsie	4.37	2.78-6.86	0.000
Appetitlosigkeit	5.19	2.58-10.42	0.000
Völlegefühl	5.20	3.16-8.56	0.000
Erbrechen	2.12	1.16-3.89	0.015
Gewichtsverlust	7.38	4.14-13.14	0.000
Aszites	58.21	29.56-114.60	0.000
Ultraschallparameter			
Papilläre Strukturen	4.74	3.46-6.49	0.000
Dopplersignal	5.99	4.41-8.13	0.000
Durchmesser			0.000
75-100mm	2.44	1.62-3.66	0.000
>100mm	6.47	4.57-9.16	0.000
Bilateralität	4.17	2.57-6.76	0.000

Bei der multivariaten Analyse zur Vorhersage der ärztlichen Beurteilung konnten folgende Variablen in das Regressionsmodell einbezogen werden: Alter; Dyspepsie; Aszites und von den Ultraschallparametern: papilläre Strukturen, Dopplersignal und der Durchmesser des Tumors. All diese Variablen zeigten signifikante Werte. Die übrigen Variablen – Vorgeschichte, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Erbrechen und Gewichtsverlust – konnten nicht einbezogen werden und tragen daher nicht signifikant zur Vorhersage der ärztlichen Beurteilung bei (Tabelle 3.2.).

⁵ Eigene Tabelle. Siehe auch Koch et al., 2020.

Tabelle 3.2.: Univariate Analyse der Kontrollvariablen und Einschätzung der ÄrztInnen⁶

Multivariate Analyse			
Variablen	OR	95% CI	p
Alter			0.000
40-59 Jahre	3.57	1.89-6.75	0.000
≥ 60 Jahre	8.10	4.20-15.65	0.000
Gastrointestinale Symptome			
Dyspepsie	2.68	1.19-6.03	0.017
Aszites	37.47	14.64-95.93	0.000
Ultraschallparameter			
Papilläre Strukturen	3.09	1.99-4.81	0.000
Dopplersignal	3.31	2.19-4.98	0.000
Durchmesser			
75-100mm	2.00	1.11-3.59	0.021
>100mm	4.14	2.49-6.91	0.000

3.4. Histologisches Ergebnis

Die univariate Analyse der Beziehung zwischen dem histologischen Ergebnis und den subjektiven Variablen – der Einschätzung der Patientinnen und der Beurteilung der ÄrztInnen – zeigte hochsignifikante positive Korrelationen (OR 18,54 bzw. OR 30,58).

Von den übrigen klinischen Variablen zeigten das Alter der Patientinnen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, ein abdominales Völlegefühl, Erbrechen, Gewichtsverlust, Aszites und alle untersuchten Ultraschallparameter signifikante Korrelationen. Die Vorgeschichte maligner Erkrankungen, Bauch-, Magen- und Rückenschmerzen zeigten keine signifikanten Werte (Tabelle 4.1.).

⁶ Eigene Tabelle. Siehe auch Koch et al., 2020.

Tabelle 4.1.: Univariate Analyse der Kontrollvariablen und des histologischen Ergebnisses⁷

Univariate Analyse			
Variablen	OR	95% CI	p
Alter			0.000
40-59 Jahre	4.65	2.57-8.41	0.000
≥ 60 Jahre	11.68	6.44-21.18	0.000
Vorgeschichte	1.57	0.94-2.61	0.083
Schmerzen			
Bauchschmerzen	0.76	0.55-1.06	0.104
Magenschmerzen	1.40	0.97-2.03	0.072
Rückenschmerzen	0.80	0.45-1.44	0.455
Schmerzen Geschlechtsverkehr	0.31	0.14-0.72	0.007
Gastrointestinale Symptome			
Dyspepsie	3.65	2.20-6.03	0.000
Appetitlosigkeit	6.08	2.92-12.67	0.000
Völlegefühl	10.45	6.00-18.19	0.000
Erbrechen	2.13	1.08-4.21	0.029
Gewichtsverlust	4.89	2.62-9.13	0.000
Aszites	27.02	15.60-46.79	0.000
Ultraschallparameter			
Papilläre Strukturen	4.63	3.28-6.55	0.000
Dopplersignal	7.27	5.07-10.42	0.000
Durchmesser			0.000
75-100mm	2.64	1.65-4.23	0.000
>100mm	9.28	6.28-13.71	0.000
Bilateralität	5.20	3.04-8.89	0.000
Einschätzung der Patientinnen	18.54	12.37-27.78	0.000
Beurteilung der ÄrztInnen	30.58	20.51-45.60	0.000

Um das histologische Ergebnis vorherzusagen, konnten zusätzlich zur Einschätzung durch Patientinnen und ÄrztInnen folgende klinische Variablen in das multivariate logistische Regressionsmodell einbezogen werden: Alter; Völlegefühl; Aszites und von den Ultraschallparametern: papilläre Strukturen, Dopplersignal und Durchmesser. Auch wenn im letzten Schritt des logistischen Regressionsmodells ultraschalldiagnostisch festgestellte papilläre Strukturen und die Einschätzung der Patientinnen keine signifikanten

⁷ Eigene Tabelle. Siehe auch Koch et al., 2020.

Werte zeigten, ist hier die hohe Kongruenz und Interkorrelation der Variablen zu beachten. Darüber hinaus war die Vorhersage der Malignität durch die Patientinnen zunächst ein hochsignifikanter Prädiktor des histologischen Ergebnisses (0.000). Erst im letzten Schritt des logistischen Regressionsmodells nach Anpassung der Beurteilung der ÄrztInnen wurde die Odds Ratio der Einschätzung der Patientinnen als nicht signifikant eingestuft (Tabelle 4.2.).

Tabelle 4.2.: Multivariate Analyse der Kontrollvariablen und des histologischen Ergebnisses⁸

Multivariate Analyse			
Variablen	OR	95% CI	p
Alter			0.000
40-59 Jahre	3.22	1.32-7.85	0.010
≥ 60 Jahre	8.40	3.31-21.28	0.000
Völlegefühl	9.74	3.07-30.92	0.000
Aszites	3.56	1.25-10.12	0.018
Ultraschallparameter			
Papilläre Strukturen	1.83	0.97-3.47	0.064
Dopplersignal	4.35	2.40-7.89	0.000
Durchmesser			0.000
75-100mm	2.49	1.07-5.76	0.034
>100mm	4.84	2.37-9.88	0.000
Einschätzung der Patientinnen	2.02	0.94-4.34	0.071*
Beurteilung der ÄrztInnen	7.79	3.65-16.61	0.000

* ohne Berücksichtigung der Beurteilung der ÄrztInnen zeigt sich hier ein hochsignifikanter Wert (0.000)

4. Diskussion

In diesem Teil werden zunächst die neuen Erkenntnisse dargelegt, die aus den Studienergebnissen gezogen werden können (Abschnitt 4.1.). Im Anschluss wird auf Einschränkungen unserer Untersuchung sowie auf weiterführende Fragestellungen eingegangen (Abschnitt 4.2.). Schließlich erfolgt die Darlegung der klinischen Anwendungen (Abschnitt 4.3.).

⁸ Eigene Tabelle. Siehe auch Koch et al., 2020.

4.1. Neue Erkenntnisse

Die vorliegende Arbeit identifiziert die frühe subjektive Einschätzung der Malignität einer pelvic mass als wichtigen Faktor für die Gesamtprognose der Patientinnen. In früheren Studien wurde der Schwerpunkt auf objektive klinische Faktoren gelegt (Timmerman et al., 2010; Hamilton et al., 2009; Timmerman et al., 2005; Tingulstad et al. 1996 & Jacobs et al., 1990). Wir haben subjektive Faktoren in unsere Studie einbezogen: die Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen selbst und die ihrer behandelnden ÄrztInnen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Mehrzahl der Patientinnen in der Lage ist, die Malignität ihrer Tumoren vorherzusagen. Sowohl die Einschätzungen der Patientinnen als auch die der ÄrztInnen korrelieren stark mit dem histologischen Ergebnis. Während frühere Untersuchungen gezeigt haben, dass die subjektive Beurteilung der ÄrztInnen ebenso genau ist wie das Hinzuziehen des Tumormarkers CA125 und Ultraschallparameter (Boll et al., 2003), zeigt die vorliegende Studie, dass auch die Patientinnen selbst zu einer korrekten Vorhersage der Malignität in der Lage sind.

In den meisten Fällen ist es schwierig, eine frühe Diagnose eines malignen ovariellen Tumors zu stellen (Goff et al., 2000). Um dies zu verbessern, wurden in Studien prädiktive klinische Variablen der Malignität untersucht. Diese Studien identifizierten zahlreiche objektive Variablen, einschließlich des Alters der Patientinnen (Timmerman et al., 2005; Tingulstad et al, 1996; Yancik, 1993 & Jacobs et al., 1990), der Vorgeschichte (Fitch et al., 2003), Schmerzen (Goff et al., 2004), gastrointestinale Symptome wie Dyspepsie oder Völlegefühl (Hamilton et al., 2009 & Bankhead et al., 2005) und Aszites (Lengyel, 2010 & Shen-Gunther & Mannel, 2002). Weiterhin haben sich in früheren Studien auch Ultraschallparameter als Prädiktoren der Malignität erwiesen (Timmerman et al., 2008 & Valentin, 1999).

Das Ziel unserer Studie war es, in die bisherige Vorhersage der Malignität durch die Untersuchung der persönlichen, subjektiven Perspektive und Bewertung mehr Klarheit zu bringen und unsere Erkenntnisse für die gynäkologisch-onkologische Praxis einsetzbar zu machen. Zu diesem Zweck untersuchten wir zunächst die Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen selbst, anschließend die Beurteilung durch ihre ÄrztInnen und in einem letzten Schritt die Wertigkeit aller untersuchten Variablen anhand des histologischen Ergebnisses der intraoperativ entnommenen Proben des Tumors.

Um die Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen besser zu verstehen, schlossen wir Variablen in die Analyse mit ein, welche die Einschätzung beeinflusst haben könnten. Von diesen untersuchten Variablen erwiesen sich ein höheres Alter,

Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, abdominales Völlegefühl und das Vorhandensein von Aszites als signifikante Prädiktoren für die Einschätzung der Patientinnen. Als nicht signifikant erwiesen sich die Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, Magen-, Rücken- und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, sowie Dyspepsie, Erbrechen und Gewichtsverlust.

Gründe dafür, dass die Vorgeschichte einer malignen Erkrankung kein signifikanter Prädiktor ist, könnten die unterschiedlichen Einflüsse auf die Einschätzung der Patientinnen sein. Auf der einen Seite könnte der "Optimismus-Bias", ein Phänomen, welches die Tendenz beschreibt, negative Ereignisse – wie eine Krebserkrankung – bei sich selbst für weniger wahrscheinlich zu halten als bei anderen (Weinstein, 1980), zu einer Fehleinschätzung der Malignität bei den untersuchten Patientinnen geführt haben. Eine onkologische Vorerkrankung könnte auf der anderen Seite ein eskalierendes Muster in der Wahrnehmung hervorrufen. Patientinnen, die bereits eine maligne Diagnose erhalten haben, könnten dahingehend beeinflusst sein, dass sie eher mit einer erneuten Krebsdiagnose rechnen. Diese unterschiedlichen Einflüsse, die mit der individuellen Vorgeschichte einer malignen Erkrankung verbunden sind, mögen ein Grund dafür sein, dass sie sich in unserer Stichprobe nicht als signifikanter Prädiktor erwiesen hat.

In Interviews mit betroffenen Frauen berichteten diese über eine Vagheit der Symptome und mangelnde Möglichkeiten, diese zu beurteilen. Auch wurden die Symptome oft von den Patientinnen selbst als normale körperliche Veränderungen, wie Wechseljahre oder Stressreaktionen, abgetan (Fitch et al., 2003). Dies könnte dazu führen, dass Patientinnen Symptome wie Rückenschmerzen oder Gewichtsverlust in ihre Einschätzung der Malignität seltener miteinbeziehen.

Unsere statistischen Analysen zeigten weiterhin, dass die ÄrztInnen von den untersuchten Variablen Alter, Dyspepsie, Aszites sowie die Ultraschallparameter – papilläre Strukturen, Dopplersignal und Durchmesser des Tumors – in ihre Beurteilung der Malignität einschließen. Die Vorgeschichte einer malignen Erkrankung der Patientinnen, die Variablen des Bereiches Schmerzen und Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Erbrechen, Gewichtsverlust sowie die Bilateralität im Ultraschall spielen bei der Vorhersage der subjektiven Einschätzung der ÄrztInnen keine Rolle.

Die ÄrztInnen berücksichtigen in unserer Studie weniger die Symptome ihrer Patientinnen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass sie sich über das späte Auftreten und die wenig spezifischen Symptome eines Ovarialkarzinoms im Klaren sind und dies bei ihrer Beurteilung berücksichtigen (Burgess et al., 2007). Goff et al. (2004) zeigten in ihrer Studie

auf, dass viele Patientinnen mit benignen Tumoren ähnliche Beschwerden wie Patientinnen mit malignen Tumoren aufweisen.

In einem dritten Schritt haben wir das Verhältnis aller untersuchten Variablen in Bezug auf das histologische Ergebnis der intraoperativ entnommenen Proben des Tumors untersucht. Zunächst konnten ein höheres Alter, Völlegefühl, Aszites und die beiden Ultraschallparameter – Dopplersignal und Durchmesser des Tumors – als signifikante Prädiktoren identifiziert werden.

Die Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, die untersuchten Schmerzvariablen, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und Bilateralität in der Ultraschalluntersuchung haben sich nicht als signifikante prädiktive klinische Variablen herausgestellt.

Dass sich der Großteil der untersuchten Symptome in unserer Untersuchung nicht als prädiktive Variablen für das histologische Ergebnis des Tumors erwies, widerspricht den gegenteiligen Ergebnissen von Hamilton et al. (2009). Ein Grund dafür könnte die schwierige Unterscheidung der Symptome bei benignen und malignen Tumoren sein. Vine et al. (2003) stellten fest, dass sich die Symptome von einem Borderline- und einem invasiven Ovarialkarzinom nicht eindeutig unterscheiden.

Da ein Ovarialkarzinom lange Zeit ohne jegliche Symptome bestehen kann (Burges et al., 2007), wird es in zahlreichen Veröffentlichungen auch als *Silent Killer* bezeichnet (Goff et al., 2004). So kamen Attanucci et al. (2003) in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass ein Drittel der Patientinnen mit Ovarialkarzinom auch im späteren Krankheitsverlauf keine Symptome aufweist. Dies macht deutlich, dass eine Unterscheidung zwischen einem benignen und malignen Tumor allein anhand der angezeigten Symptome schwierig ist.

In Bezug auf die subjektive Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen und ÄrztInnen ließ sich zunächst beobachten, dass die Patientinnen ihre Tumoren insgesamt seltener als maligne einschätzen, als es das tatsächliche histologische Ergebnis zeigte. Es zeigt sich, dass die Betroffenen selbst in der Regel optimistischer in ihrer Einschätzung der Malignität sind, als sie Grund dazu hatten. Für diesen Befund gibt es zwei mögliche Erklärungen. Erstens könnten die Patientinnen die unangenehme Möglichkeit einer malignen Erkrankung aus ihrem Bewusstsein verdrängen. Zweitens könnte das Fehlen eindeutiger Symptome dazu führen, dass Patientinnen die Wahrscheinlichkeit einer malignen Erkrankung geringer einschätzen. Bestehende Symptome werden häufig als normale körperliche Veränderungen nach einer Geburt, dem Eintritt in die Menopause oder Stressreaktionen abgetan (Fitch et al., 2003).

Schließlich erwies sich die Einschätzung der Patientinnen in unserem multivariaten Regressionsmodell zunächst als unabhängiger und hochsignifikanter Prädiktor der Malignität. Erst im letzten Schritt, nachdem die Beurteilung der ÄrztInnen zum multivariaten Modell hinzugefügt wurde, nahm der prädiktive Wert der Einschätzung der Patientinnen ab und zeigte sich nicht mehr signifikant.

Dies lässt sich durch folgende Punkte erklären. Zum einen konnten sich die Patientinnen unserer Stichprobe bei ihrer Einschätzung nur auf ihre Symptome und persönlichen Umstände beziehen. Den ÄrztInnen standen zum anderen bei ihrer Beurteilung der Malignität deutlich mehr Informationen zur Verfügung. Sie hatten zum Zeitpunkt ihrer Beurteilung bereits eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt und darüber hinaus hatten die ÄrztInnen ihre Patientinnen bereits befragt und konnten daher die Einschätzung der Patientinnen in die Vorhersage der Malignität einbeziehen.

Somit liefern unsere Ergebnisse Antworten auf die Forschungsfragen zu den beeinflussenden Faktoren der Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen und ÄrztInnen. So konnten die ausgangs aufgestellten Hypothesen im Wesentlichen bestätigt werden.

4.2. Einschränkungen und weiterführende Fragestellungen

Die vorliegenden Studienergebnisse, welche mehr Klarheit in den diagnostischen Prozess von Ovarialkarzinomen bringen sollen, stehen unter gewissen Einschränkungen.

Zunächst ist zu beachten, dass unser Studienaufbau die Patientinnen auf die Möglichkeit einer malignen Erkrankung aufmerksam gemacht haben könnte. Die befragten Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt ihrer Einschätzung der Malignität bereits in einem der teilnehmenden Behandlungszentren, ihre Anamnese war erhoben und sie sind zu Symptomen durch die spezialisierten ÄrztInnen befragt worden. Dies könnte die Einschätzung der Patientinnen beeinflusst haben.

Aus diesem Grund bedarf es weiterer Forschungsarbeiten, welche die frühe Beurteilung der Malignität im diagnostischen Prozess des Ovarialkarzinoms vertieft und von beeinflussenden Faktoren möglichst unabhängig untersuchen. Es wäre beispielsweise interessant, die Einschätzung der Patientinnen bereits in der Primärversorgung oder zeitnah bei ersten Hinweisen auf eine tumoröse Entwicklung im Beckenbereich zu untersuchen.

Ferner könnte untersucht werden, wie Patientinnen am besten zu sensibilisieren sind ab einem gewissen Alter auf besonders prädiktive Hinweise eines Ovarialkarzinoms zu

achten. Dabei gilt es, eine Balance zu finden zwischen hinreichender Aufmerksamkeit für einschlägige Symptome und der Vermeidung von zweckwidriger Verunsicherung der Patientinnen. Künftige Studien könnten untersuchen, wie ÄrztInnen der Primärversorgung hier bestmöglich geschult werden können.

Als weitere Einschränkung ist die Auswahl der beeinflussenden Variablen anzuführen. Zwar wurde versucht, anhand klinischer Beobachtungen und der Sichtung bisheriger Forschungsergebnisse die wichtigsten Variablen, welche die Einschätzung der Malignität durch die Patientinnen und Ärztinnen beeinflusst haben können, mit in die Untersuchung einzuschließen, dennoch bedarf es hier weiterer Untersuchungen und gegebenenfalls qualitativer Befragungen, um weitere Variablen identifizieren zu können, welche die Einschätzung der Malignität beeinflussen.

4.3. Klinische Anwendungen

Insgesamt lässt sich aus unseren Ergebnissen schlussfolgern, dass die Aufklärung über frühe Indikatoren eines Ovarialkarzinoms – wie gewisse Symptome – zu einer genaueren Einschätzung der Patientinnen als auch der erstbehandelnden ÄrztInnen führt und dadurch letztendlich auch die Prognose verbessert werden kann. Aus diesem Grund sollte eine vermehrte Aufklärung über mögliche frühe Symptome des Ovarialkarzinoms stattfinden. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, dass die Beurteilung durch die Patientinnen selbst einen positiven Beitrag zu einer früheren Vorstellung beim gynäkologischen Onkologen und damit zu einer zeitigeren Diagnose, einer optimalen Therapie und einer insgesamt verbesserten Prognose leisten kann. In unserer Stichprobe wird deutlich, dass Patientinnen in der Lage sind, die Malignität ihrer pelvic mass bemerkenswert zutreffend vorherzusagen. Gerade zu Beginn des diagnostischen Prozesses sollte daher die Einschätzung der Patientinnen ernst genommen und bei weiteren Schritten berücksichtigt werden.

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die Patientinnen selbst dafür sensibilisiert werden sollten, ihrer Einschätzung Bedeutung beizumessen, Symptome, die auf eine maligne Erkrankung hinweisen könnten, richtig zu interpretieren und sich beim ersten Verdacht auf eine Malignität an ein Behandlungszentrum zu wenden, in dem die richtigen diagnostischen Schritte durchgeführt und eine optimale Therapie gewährleistet wird. ÄrztInnen, die Erstbehandlungen durchführen, sollten die Einschätzung der Patientinnen ernst nehmen und sie frühzeitig an ein spezialisiertes Zentrum überweisen. Weiterhin könnten GynäkologInnen während Routineuntersuchungen bei Patientinnen im

Alter mit der höchsten Inzidenz für Ovarialkarzinome gezielt mögliche Symptome erfragen. So könnten Patientinnen für erste Hinweise auf die Erkrankung sensibilisiert und allgemein das Bewusstsein für die Möglichkeit eines Ovarialkarzinoms erhöht werden. Hierfür wären gegebenenfalls Schulungen oder Weiterbildungen von ÄrztInnen in der Primärversorgung von Nöten.

Die Früherkennung ist ein entscheidender Faktor bei der Prognose des Ovarialkarzinoms. Durch die Erkenntnisse aus der Untersuchung des diagnostischen Prozesses verbessert unsere Studie die frühe Beurteilung der Malignität von pelvic mass. Dies erhöht letztlich die Chancen der Patientinnen, eine bestmögliche Therapie für ihre Erkrankung zu erhalten.

5. Erbrachte Leistungen

Diese Dissertation schließt an mein Forschungsinteresse an, das sich schon während des Studiums entwickelte. Durch meinen vor und während des Medizinstudiums erworbenen Master-Abschluss (M.Sc.) in klinischer Psychologie, bot sich der Themenbereich und die Bezugnahme auf die subjektive Einschätzung der Patientinnen besonders an.

In ersten Treffen mit der Betreuerin, Frau Professor Elena Ioana Braicu, erfolgte zunächst das Abstecken der Thematik der Arbeit. Nach der Sichtung bisheriger Forschungsarbeiten und tiefergehender Recherche zum aktuellen Wissensstand erfolgte in weiteren Treffen die Erarbeitung der Fragestellung und Hypothesen basierend auf den Daten aus der *Berliner Studie*. In großem Umfang waren im Jahr 2013 Daten in sechs verschiedenen Kliniken erhoben und in eine SPSS-Datei eingearbeitet worden. Für die Auswertung der Daten erfolgte zunächst die Sichtung und Ordnung der Datei nach den für die Fragestellung relevanten Variablen.

Im Anschluss konnten die deskriptive Analyse und erste univariate Rechnungen mithilfe des Statistikprogramms SPSS erfolgen. Die logistischen Regressionsmodelle wurden in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Rolf Richter, Statistiker der Charité Berlin, erarbeitet und gerechnet. Nach dem Erhalt der statistischen Ergebnisse konnte die erste Fassung des Ergebnisteils erstellt werden. Nach weiterer Quellenarbeit erfolgten – in Rücksprache mit den BetreuerInnen und Herrn Dr. Richter – erste Interpretationen und Teile der Diskussion konnten erarbeitet werden. Nach erneuten Rechnungen und zahlreichen Korrekturen und Überarbeitungen wurde am 22. April 2020 die Fassung fertig gestellt und beim *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* eingereicht. Nach Berücksichtigung der Anmerkungen und erneuten Überarbeitung konnte die

Veröffentlichung am 23. Oktober 2020 erneut eingereicht werden. Am 08. November 2020 wurde der Beitrag beim Journal akzeptiert. Nach letzten Überarbeitungen wurde der Beitrag am 30. November 2020 veröffentlicht.

III. Literaturverzeichnis

- Attanucci, C.A., Ball, H.G., Zweizig, S.L., Chen, A.H., 2004. Differences in symptoms between patients with benign and malignant ovarian neoplasms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190, 1435–1437.
- Baldwin, L.A., Huang, B., Miller, R.W., Tucker, T., Goodrich, S.T., Podzielinski, I., DeSimone, C.P., Ueland, F.R., van Nagell, J.R., Seamon, L.G., 2012. Ten-Year Relative Survival for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology* 120, 612–618.
- Bast, R., Klug, T., St. John, E., Jenison, E., Niloff, J., Lazarus, H., Berkowitz, R., Leavitt, T., Griffiths, T., Parker, L., Zurawski, V., Knapp, R., 1983. A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 309, 169–171.
- Boll, D., Geomini, P., Brölmann, H., Sijmons, E., Heintz, P., Mol, B., 2003. The pre-operative assessment of the adnexal mass: the accuracy of clinical estimates versus clinical prediction rules. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 110, 519–523.
- Braicu, E.-I., Sehouli, J., Richter, R., Pietzner, K., Denkert, C., Fotopoulou, C., 2011. Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. *Br J Cancer* 105, 1818–1824.
- Bristow, R.E., Tomacruz, R.S., Armstrong, D.K., Trimble, E.L., Montz, F.J., 2002. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis 12.
- Bristow, R.E., Zahurak, M.L., del Carmen, M.G., Gordon, T.A., Fox, H.E., Trimble, E.L., Montz, F.J., 2004. Ovarian Cancer Surgery in Maryland: Volume-Based Access to Care. *Gynecologic Oncology* 93, 353–360.
- Burges, A., Wimberger, P., Kumper, C., Gorbounova, V., Sommer, H., Schmalfeldt, B., Pfisterer, J., Lichinitser, M., Makhson, A., Moiseyenko, V., Lahr, A., Schulze, E., Jager, M., Strohle, M.A., Heiss, M.M., Gottwald, T., Lindhofer, H., Kimmig, R., 2007. Effective Relief of Malignant Ascites in Patients with Advanced Ovarian Cancer by a Trifunctional Anti-EpCAM x Anti-CD3 Antibody: A Phase I/II Study. *Clinical Cancer Research* 13, 3899–3905.
- Carney, M.E., Lancaster, J.M., Ford, C., Tsodikov, A., Wiggins, C.L., 2002. A Population-Based Study of Patterns of Care for Ovarian Cancer: Who Is Seen by a Gynecologic Oncologist and Who Is Not? *Gynecologic Oncology* 84, 36–42.
- Chekerov, R., Hilpert, F., Mahner, S., El-Balat, A., Harter, P., De Gregorio, N., Fridrich, C., Markmann, S., Potenberg, J., Lorenz, R., Oskay-Oezcelik, G., Schmidt, M., Krabisch, P., Lueck, H.-J., Richter, R., Braicu, E.I., du Bois, A., Sehouli, J., Lichtenegger, W., Yalcinkaya, I., Kittner, M., Konwert, E., Keller, M., Mustea, A., Koensgen-Mustea, D., Pietzner, K., Camara, O., Wimberger, P., Elser, G.,

- Polleis, S., 2018. Sorafenib Plus Topotecan Versus Placebo Plus Topotecan for Platinum-Resistant Ovarian Cancer (trias): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology* 19, 1247–1258.
- Coburn, S.B., Bray, F., Sherman, M.E., Trabert, B., 2017. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype: Ovarian cancer trends. *International Journal of Cancer* 140, 2451–2460.
- du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J., 2009a. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (ago-Ovar) and the Groupe D'investigateurs Nationaux Pour Les Etudes Des Cancers De L'ovaire (gineco). *Cancer* 115, 1234–1244.
- du Bois, A., Rochon, J., Lamparter, C., Pfisterer, J., 2009b. Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland - Dritte Stufe der Qualitätssicherungserhebung QS-OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission OVAR. *Frauenarzt*.
- Earle, C.C., Schrag, D., Neville, B.A., Yabroff, K.R., Topor, M., Fahey, A., Trimble, E.L., Bodurka, D.C., Bristow, R.E., Carney, M., Warren, J.L., 2006. Effect of Surgeon Specialty on Processes of Care and Outcomes for Ovarian Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 98, 172–180.
- Engelen, M.J.A., Kos, H.E., Willemsse, P.H.B., Aalders, J.G., de Vries, E.G.E., Schaapveld, M., Otter, R., van der Zee, A.G.J., 2006. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 106, 589–598.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., Bray, F., 2018. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries and 25 Major Cancers in 2018. *European Journal of Cancer* 103, 356–387.
- Fitch, M., Deane, K., Howell, D., Gray, R.E., 2003. Women's Experiences with Ovarian Cancer: Reflections on Being Diagnosed. *Canadian Oncology Nursing Journal* 12, 152–159.
- Garcia, A., Singh, H., n.d. Bevacizumab and ovarian cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 9.
- Giede, K.C., Kieser, K., Dodge, J., Rosen, B., 2005. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecologic Oncology* 99, 447–461.
- Goff, B.A., Mandel, L., Muntz, H.G., Melancon, C.H., 2000. Ovarian Carcinoma Diagnosis: Results of a National Ovarian Cancer Survey. *Cancer* 89, 2068–2075.

- Goff, B.A., Mandel, L.S., Melancon, C.H., Muntz, H.G., 2004. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. *Journal of the American Medical Association* 291, 8.
- Goff, B.A., Matthews, B.J., Larson, E.H., Andrilla, C.H.A., Wynn, M., Lishner, D.M., Baldwin, L.-M., 2007. Predictors of Comprehensive Surgical Treatment in Patients with Ovarian Cancer. *Cancer* 109, 2031–2042.
- Gostout, B.S., Brewer, M.A., 2006. Guidelines for Referral of the Patient With an Adnexal Mass: *Clinical Obstetrics and Gynecology* 49, 448–458.
- Hamilton, W., Peters, T.J., Bankhead, C., Sharp, D., 2009. Risk of Ovarian Cancer in Women with Symptoms in Primary Care: Population Based Case-Control Study. *BMJ* 339, b2998–b2998.
- Hellstrom, I., Raycraft, J., Hayden-Ledbetter, M., Ledbetter, J.A., Schummer, M., McIntosh, M., Drescher, C., Urban, N., Hellstrom, K.E., n.d. The HE4 (WFDC2) Protein Is a Biomarker for Ovarian Carcinoma 7.
- Hennessy, B., Coleman, R., Markman, M., 2009. Ovarian Cancer. *Lancet* 373, 1371–1382.
- Holschneider, C.H., Berek, J.S., 2000. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in Surgical Oncology* 19, 3–10.
- Jacobs, I., Bast, R.C., 1989. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reproduction* 4, 1–12.
- Jacobs, I.J., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Kalsi, J.K., Amso, N.N., Apostolidou, S., Benjamin, E., Cruickshank, D., Crump, D.N., Davies, S.K., Dawnay, A., Dobbs, S., Fletcher, G., Ford, J., Godfrey, K., Gunu, R., Habib, M., Hallett, R., Herod, J., Jenkins, H., Karpinskyj, C., Leeson, S., Lewis, S.J., Liston, W.R., Lopes, A., Mould, T., Murdoch, J., Oram, D., Rabideau, D.J., Reynolds, K., Scott, I., Seif, M.W., Sharma, A., Singh, N., Taylor, J., Warburton, F., Widschwendter, M., Williamson, K., Woolas, R., Fallowfield, L., McGuire, A.J., Campbell, S., Parmar, M., Skates, S.J., 2016. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet* 387, 945–956.
- Jacobs, I., Oram, D., Fairbanks, J., Turner, J., Frost, C., Grudzinskas, J.G., 1990. A Risk of Malignancy Index Incorporating Ca 125, Ultrasound and Menopausal Status for the Accurate Preoperative Diagnosis of Ovarian Cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 97, 922–929.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Thun, M.J., 2009. Cancer Statistics, 2009. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 59, 225–249.
- Junor, E.J., Hole, D.J., McNulty, L., Mason, M., Young, J., 1999. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866

- patients. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 106, 1130–1136.
- Koch, E., Torsten, U., Mecke, H., Richter, R., Hellmeyer, L., Nohe, G., Müller, B., Boeneß-Zaloum, J., Ames, K., Chen, F., Beteta, C., Hasenbein, K., Pirmorady, A., Zimmermann, M., Dimitrova, D., Tauber, R., Sehoul, J., Knieper, C.L., Ioana Braicu, E., 2020. Patients' subjective assessment as a decisive predictor of malignancy in pelvic masses: results of a multicentric, prospective pelvic mass study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 1–6
- Legge, F., Ferrandina, G., Salutari, V., Scambia, G., 2005. Biological characterization of ovarian cancer: prognostic and therapeutic implications. *Annals of Oncology* 16, iv95–iv101.
- Lengyel, E., 2010. Ovarian Cancer Development and Metastasis. *The American Journal of Pathology* 177, 1053–1064.
- Lin, J.J., Egorova, N., Franco, R., Prasad-Hayes, M., Bickell, N.A., 2016. Ovarian Cancer Treatment and Survival Trends Among Women Older Than 65 Years of Age in the United States, 1995–2008. *Obstetrics & Gynecology* 127, 81–89.
- Moore, R.G., Brown, A.K., Miller, M.C., Skates, S., Allard, W.J., Verch, T., Steinhoff, M., Messerlian, G., DiSilvestro, P., Granai, C.O., Bast, R.C., 2007. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 108, 402–408.
- Moore, R.G., Jabre-Raughley, M., Brown, A.K., Robison, K.M., Miller, M.C., Allard, W.J., Kurman, R.J., Bast, R.C., Skates, S.J., 2010. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203, 228.e1-228.e6.
- Moore, R.G., McMeekin, D.S., Brown, A.K., DiSilvestro, P., Miller, M.C., Allard, W.J., Gajewski, W., Kurman, R., Bast, R.C., Skates, S.J., 2009. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 112, 40–46.
- Oberaigner, W., Minicozzi, P., Bielska-Lasota, M., Allemani, C., de Angelis, R., Mangone, L., Sant, M., Eurocare Working Group, 2012. Survival for Ovarian Cancer in Europe: The across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncologica* 51, 441–453.
- Olson, S.H., Mignone, L., Nakraseive, C., Caputo, T.A., Barakat, R.R., Harlap, S., 2001. Symptoms of Ovarian Cancer 98, 6.
- Portenoy, R., Kornblith, A., Wong, G., Vlamis, V., Lepore, J., Loseth, D., Hakes, T., Foley, K., Hoskins, W., 1994. Pain in Ovarian Cancer Patients - Prevalence, Characteristics, and Associated Symptoms. *Cancer* 74, 907–915.

- Rufford, B., Jacobs, I., Menon, U., 2006. Feasibility of Screening for Ovarian Cancer Using Symptoms as Selection Criteria. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 114, 59–64.
- Sharot, T., 2011. The optimism bias. *Current Biology* 21, R941–R945.
- Shen-Gunther, J., Mannel, R.S., 2002. Ascites as a Predictor of Ovarian Malignancy. *Gynecologic Oncology* 87, 77–83.
- Smith, L.H., Morris, C.R., Yasmeen, S., Parikh-Patel, A., Cress, R.D., Romano, P.S., 2005. Ovarian Cancer: Can We Make the Clinical Diagnosis Earlier? *Cancer* 104, 1398–1407.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Populations (1969-2019) (www.seer.cancer.gov/popdata), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released February 2021
- Timmerman, D., Testa, A.C., Bourne, T., Ameye, L., Jurkovic, D., Van Holsbeke, C., Paladini, D., Van Calster, B., Vergote, I., Van Huffel, S., Valentin, L., 2008. Simple Ultrasound-Based Rules for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31, 681–690.
- Timmerman, D., Testa, A.C., Bourne, T., Ferrazzi, E., Ameye, L., Konstantinovic, M.L., Van Calster, B., Collins, W.P., Vergote, I., Van Huffel, S., Valentin, L., 2005. Logistic Regression Model to Distinguish Between the Benign and Malignant Adnexal Mass Before Surgery: A Multicenter Study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *JCO* 23, 8794–8801.
- Timmerman, D., Van Calster, B., Testa, A.C., Guerriero, S., Fischerova, D., Lissoni, A.A., Van Holsbeke, C., Fruscio, R., Czekierdowski, A., Jurkovic, D., Savelli, L., Vergote, I., Bourne, T., Van Huffel, S., Valentin, L., 2010. 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* 36, 226–234.
- Tingulstad, S., 2003. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstetrics & Gynecology* 102, 499–505.
- Tingulstad, S., Hagen, B., Skjeldestad, F.E., Onsrud, M., Kiserud, T., Halvorsen, T., Nustad, K., 1996. Evaluation of a Risk of Malignancy Index Based on Serum Ca125, Ultrasound Findings and Menopausal Status in the Pre-Operative Diagnosis of Pelvic Masses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 103, 826–831.
- Valentin, L., 1999. Prospective Cross-Validation of Doppler Ultrasound Examination and Gray-Scale Ultrasound Imaging for Discrimination of Benign and Malignant Pelvic Masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14, 273–283.
- Valentin, L., Ameye, L., Jurkovic, D., Metzger, U., Lécuru, F., Van Huffel, S., Timmerman, D., 2006. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify

as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27, 438–444.

Vine, M.F., Calingaert, B., Berchuck, A., Schildkraut, J.M., 2003. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecologic Oncology* 90, 75–82.

Weinstein, N.D., 1980. Unrealistic Optimism About Future Life Events 15.

Weinstein, N.D., 1982. Unrealistic Optimism About Susceptibility to Health Problems. *Journal of Behavioral Medicine* 5, 441–460.

Yancik, R., 1993. Ovarian Cancer: Age Contrasts in Incidence, Histology, Disease Stage at Diagnosis, and Mortality. *Cancer* 71, 517–523.

IV. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elisa Koch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle der subjektiven Einschätzung von Patientinnen und ÄrztInnen im diagnostischen Prozess einer Pelvic Mass“ / „The Role of Patients' and Physicians' Subjective Assessment in the Diagnostic Process of Pelvic Mass“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Elisa Koch hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Koch, E., Torsten, U., Mecke, H., Richter, R., Hellmeyer, L., Nohe, G., Müller, B., Boenneß-Zaloum, J., Ames, K., Chen, F., Beteta, C.R., Hasenbein, K., Pirmorady, A., Zimmermann M., Dimitrova, D., Tauber, R., Sehouli, J., Knieper, C.L., Braicu, E.I., Patients' Subjective Assessment as a Decisive Predictor of Malignancy in Pelvic Masses: Results of a Multicentric, Prospective Pelvic Mass Study, *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 2020

Im Einzelnen:

- Umfangreiche Recherche der in der Publikation zitierten Literatur (siehe *Introduction*, p. 1-2 und *Discussion*, p. 4-5 des Journalbeitrages).
- Erarbeiten der Fragestellungen und Hypothesen auf Grundlage der gesichteten Literatur und in Gesprächen mit den BetreuerInnen.
- Statistische Datenauswertung: Sichtung und Ordnung der Daten nach den für die Fragestellung relevanten Variablen. Anschließend deskriptive Analyse und univariate Rechnungen durch SPSS. Erarbeiten und Rechnen der logistischen Regressionsmodelle mithilfe Herrn Dr. Rolf Richter, Statistiker der Charité Berlin.
- Zusammenstellen der Ergebnisse der Publikation in Textform sowie in Tabellen 1, 2 und 3 (p. 3) des Journalbeitrages.
- Zuletzt erfolgte nach tiefergehende Quellenarbeit das Schreiben der *Discussion*, p. 4-5.
- Nach Austausch und Hinweisen durch die BetreuerInnen konnte schließlich eine endgültige Version des Beitrages erstellt werden.
- Durchführung des Peer Review-Prozesses sowie Abstimmung mit dem Verlag zur Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift der Doktorandin

V. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions:
 SCIE,SSCI Selected Categories: **“OBSTETRICS and GYNECOLOGY”** Se-
 lected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 83 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	9,206	12.878	0.014390
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	40,864	6.120	0.049260
3	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,336	5.595	0.020140
4	HUMAN REPRODUCTION	31,338	5.506	0.035890
5	FERTILITY AND STERILITY	37,019	5.411	0.043020
6	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	16,718	5.193	0.026130
7	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	33,344	4.965	0.051050
8	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	22,766	4.393	0.032090
9	MATURITAS	6,920	3.654	0.011270
10	BREAST	4,845	3.494	0.011240
11	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	5,327	3.396	0.005890
12	MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY	5,517	2.942	0.008220
13	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	6,794	2.930	0.010540

14	CONTRACEPTION	6,780	2.928	0.011410
15	Journal of Gynecologic Oncology	1,134	2.914	0.002640
16	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,334	2.883	0.005240
17	JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS	4,940	2.820	0.009830
18	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,468	2.798	0.003890
19	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	3,215	2.792	0.005560
20	PLACENTA	8,943	2.773	0.011330
21	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	7,788	2.741	0.009920
22	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,240	2.681	0.004580
23	SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE	2,036	2.585	0.002790
24	Reproductive Sciences	3,699	2.559	0.007420
25	CLIMACTERIC	2,278	2.533	0.003870
26	International Breastfeeding Journal	855	2.475	0.001230
27	PRENATAL DIAGNOSIS	5,754	2.434	0.011300
28	Breast Journal	2,780	2.433	0.003710
29	Journal of Minimally Invasive Gynecology	3,808	2.414	0.006910
30	BMC Pregnancy and Childbirth	8,144	2.413	0.024250
31	CURRENT OPINION IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	2,227	2.411	0.003520
32	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,031	2.349	0.002870
33	Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	1,372	2.327	0.001160

34	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,119	2.298	0.004360
35	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	6,632	2.199	0.010970
36	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,346	2.129	0.002130
37	OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY	1,901	2.113	0.001840
38	INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL	5,948	2.090	0.008210
39	Breast Care	889	2.087	0.002020
40	Women and Birth	1,264	2.079	0.002730
41	Journal of Perinatology	6,276	2.046	0.011170
42	Breast Cancer	1,574	2.044	0.002660
43	FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY	2,299	2.040	0.004280
44	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	10,108	2.024	0.014820
45	JOURNAL OF WOMENS HEALTH	5,283	2.009	0.009660
46	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY	2,564	2.006	0.002590
47	Pregnancy Hypertension-An International Journal of Womens Cardiovascular Health	1,003	1.992	0.002550
48	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRIC ANESTHESIA	1,517	1.958	0.001550
49	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	6,167	1.853	0.007990
50	JOURNAL OF FAMILY PLANNING AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	671	1.821	0.001440
51	Human Fertility	646	1.803	0.001050

52	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	6,622	1.746	0.009840
53	HYPERTENSION IN PREGNANCY	1,246	1.736	0.001590
54	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,480	1.691	0.001600
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	8,711	1.671	0.012540
56	BMC Womens Health	1,871	1.592	0.004670
57	AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY	3,370	1.581	0.007310
58	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	7,522	1.569	0.015210
59	Breastfeeding Medicine	1,590	1.521	0.003060
60	CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	2,496	1.487	0.002850
61	Journal of Lower Genital Tract Disease	1,127	1.458	0.003950
62	AUSTRALIAN & NEW ZEALAND JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	2,956	1.455	0.003510
63	GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY	3,596	1.406	0.006100
64	EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	1,062	1.382	0.001770
65	JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE	2,581	1.361	0.002990
66	GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE	841	1.312	0.001600
67	GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION	2,193	1.302	0.001940
68	Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery	707	1.237	0.002170

69	JOGNN-JOURNAL OF OBSTETRIC GYNECOLOGIC AND NEONATAL NURSING	2,675	1.219	0.002510
70	Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology	1,414	1.200	0.002470
71	Twin Research and Human Genetics	1,794	1.159	0.004370
72	JOURNAL OF PERINATAL & NEONATAL NURSING	710	1.133	0.000750
73	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH	3,464	1.122	0.006210
74	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	150	1.034	0.000460
75	JOURNAL DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION	1,002	0.771	0.001280
76	Ginekologia Polska	812	0.747	0.001020
77	Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie	869	0.680	0.000940
78	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	2,414	0.588	0.002850
79	JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE	2,556	0.307	0.001170
80	ZEITSCHRIFT FUR GEBURTSHILFE UND NEONATOLOGIE	204	0.304	0.000250
81	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	1,247	0.245	0.001110
82	Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	747	0.170	0.001170
83	BMJ Sexual & Reproductive Health	31	Not Available	0.000010

Copyright © 2019 Clarivate Analytics

VI. Publikation: Elisa Koch, Uwe Torsten, Herbert Mecke, Rolf Richter, Lars Hellmeyer, Gerhard Nohe, Bodo Müller, Janine Boeneß-Zaloum, Kerstin Ames, Frank Chen, Carmen Beteta, Kati Hasenbein, Adak Pirmorady, Mathias Zimmermann, Desislava Dimitrova, Rudolf Tauber, Jalid Sehouli, Catherine Linn Knieper & Elena Ioana Braicu. Patients' Subjective Assessment as a Decisive Predictor of Malignancy in Pelvic Masses: Results of a Multicentric, Prospective Pelvic Mass Study. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 2020, 1-6.

Publikation zugänglich unter: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2020.1850684>

VII. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VIII. Publikationsliste

1. Braicu, EI, Krause, CL, Torsten, U, Mecke, H, Richter, R, Hellmeyer, L, Nohe, G, Lanowska, M, Müller, B, **Koch, E**, Boenneß-Zaloum, J, Ames, K, Chekerova, R, Hasenbein, K, Zimmermann, M, Mangler, M, Chen, F, Tauber, R, Sehouli, J. (2021) HE4 as a Serum Biomarker for the Diagnosis of Pelvic Masses: a Prospective, Multicenter Study in Germany, *im Veröffentlichungsprozess*
2. **Koch, E**, Torsten, U, Mecke, H, Richter, R, Hellmeyer, L, Nohe, G, Müller, B, Boenneß-Zaloum, J, Ames, K, Chen, F, Beteta, CR, Hasenbein, K, Pirmorady, A, Zimmermann, M, Dimitrova, D, Tauber, R, Sehouli, J, Knieper, CL, Braicu, EI. (2020): Patients' Subjective Assessment as a Decisive Predictor of Malignancy in Pelvic Masses: Results of a Multicentric, Prospective Pelvic Mass Study, *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, DOI: 10.1080/0167482X.2020.1850684
3. Braicu, EI, Torsten, U, Richter, R, Beteta, CR, Boenneß-Zaloum, J, Dimitrova, D, **Koch, E**, Chen, F, Chekerov, R, Hasenbein, K, Sehouli, J. HE4 is the Marker of Choice in Discriminating Endometriosis from Ovarian Cancer in Pelvic Mass Patients: Sub-Analysis of a Prospective Multicentric Study. *Gynecologic Oncology*. 2018; (149):242
4. Claros-Salinas D, **Koch E**, Dettmers C, Greitemann G, Schönberger M. Folgen von Fatigue bei Multiple Sklerose- und Schlaganfall-Patienten – Teilhabe und Vorhersage des beruflichen Status durch subjektive vs. objektive Fatigue- Erhebungsweisen. *DRV-Schriften*. 2015; 107:247–9. 2
5. Claros-Salinas D, **Koch E**, Dettmers C, Greitemann G, Schönberger M. ADL limitations caused by fatigue in multiple sclerosis and stroke patients. *Treffen der DGNR und DGNKN*. 2014 Dec
6. Claros-Salinas D, **Koch E**, Greitemann G. MBOR in der Neurologie: Steuerungsalgorithmus und retrospektive Fall- Distribution. *DRV-Schriften*. 2014 Mar; 103:369–71
7. Claros-Salinas D, **Koch E**, Dettmers C, Greitemann G, Schönberger M. Teilhabebeeinträchtigungen durch Fatigue bei Multiple Sklerose- und Schlaganfall-Patienten. *Neurologie und Rehabilitation*. 2014;(6):385.
8. Claros-Salinas D, Dettmers C, Herrberg M, **Koch E**, Volz M, Schönberger M. Kognitive Fatigue, Tagesschläfrigkeit und Depression bei MS- und Schlaganfall-Patienten. *Neurologie und Rehabilitation*. 2013; (6):341–2

IX. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen voran Frau Professor Dr. Elena Ioana Braicu, Frau Dr. Catherine Krause und Herrn Dr. Rolf Richter. Ohne ihren Input und Austausch hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Weiterhin danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, Dr. Uta Müller und Professor Dr. Anton Koch, für ihre Unterstützung und Geduld in allen Lebenslagen. Das gilt für vor allem auch meine Schwester, Dr. Marie Koch, an die ich mich immer wenden konnte und die mir selbstlos zur Seite stand. Auch meinen Großeltern Edith und Kurt Müller möchte ich für ihre großzügige Unterstützung danken. Ganz besonders aber schulde ich Dr. Ole Jensen meinen Dank, der unaufhörlich für mich da ist und auf den ich mich immer verlassen kann.