

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
( Direktor: Prof. Dr. med. W. Straube)  
der Medizinischen Fakultät der Ernst- Moritz- Arndt- Universität Greifswald

Entwicklung eines Scores zur präoperativen Diagnostik und  
Dignitätseinschätzung von Ovarialtumoren

Inaugural- Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
( Dr. med.)  
der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Ernst- Moritz- Arndt- Universität  
Greifswald

2003

vorgelegt von:  
Leena Pape  
geb. am 11.06.1975  
in Cottbus

Dekan: Prof. Dr. rer. Nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Römer

2. Gutachter: Priv.doz. Dr.Dr. Ebert

(3. Gutachter:)

Ort, Raum: Frauenklinik der Universität Greifswald

Tag der Disputation: 13.11.2003

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Problemstellung und Ziel der Arbeit .....	1
1.2. Ovarialtumoren .....	8
1.2.1. Epidemiologien, Formen und Histologien .....	8
1.2.2. Symptomatik von Ovarialtumoren .....	13
1.2.3. Diagnostik von Ovarialtumoren .....	13
1.2.4. Therapie von Ovarialtumoren .....	16
<b>2. Material und Methoden</b> .....	18
2.1. Patientinnen und Datenmaterial .....	18
2.2. Statistische Auswertung .....	24
2.3. Methodenkritik .....	25
<b>3. Ergebnisse</b> .....	27
3.1. Anamnestische Daten .....	27
3.2. Symptome .....	31
3.3. Klinische Untersuchung, bimanueller Tastbefund .....	34
3.4. Laborbefunde .....	36
3.5. Sonographische Befunde .....	39
3.6. Operationsindikationen und intraoperative Befunde .....	53
3.7. Histologien .....	55
3.8. Scoreerstellung und Analyse der gewonnenen Scorewerte .....	56
<b>4. Diskussion</b> .....	63
4.1. Anamnestische Daten .....	64
4.2. Symptome .....	66
4.3. Klinische Untersuchung .....	68
4.4. Labordaten .....	68
4.5. Sonographische Auswertung .....	71
4.6. Analyse der gewonnenen Scorewerte .....	79

4.7.	Zusammenhang zwischen Score und Diagnose .....	81
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>86</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>89</b>
<b>7.</b>	<b>Thesen</b> .....	<b>106</b>

## **1. Einleitung**

### 1.1. Problemstellung und Ziel der Arbeit

Ovarialtumoren sind eine sehr formenreiche Gruppe von Tumoren, in deren operative Behandlung in den vergangenen Jahren zunehmend die endoskopischen Techniken Eingang gefunden haben. Diese haben einen Wandel in der operativen Gynäkologie bewirkt. Endoskopische Methoden stellen heute etablierte Verfahren der operativen Behandlung von Adnextumoren und Pathologien des Uterus dar. So ist die Laparoskopie heute eine wesentliche Alternative zur Laparotomie geworden (75). Die Forderung aufgeklärter Patientinnen nach minimal invasiver Chirurgie hat stetig zugenommen. Auch der Druck durch die Krankenkassen, die kostengünstigste Methode einzusetzen, steigt stetig an.

Vorteil der laparoskopischen Operation ist eine geringere Invasivität gegenüber der Laparotomie. Sie bietet somit auch für Patientinnen, welche einem erhöhten Operationsrisiko unterliegen (beispielsweise bei einem erhöhtem Thromboserisiko, nach schweren thrombembolischen Erkrankungen oder bei endogenen Koagulopathien) und für ältere Patientinnen eine gute Operationsmethode. Die Mobilisierungszeiten nach der Operation liegen wesentlich unter denen der Laparotomie. Die Aufenthaltsdauer der Patientinnen in der Klinik kann verkürzt werden und die Komplikationsraten liegen niedriger (19,61,105,150). Außerdem hat die Laparoskopie kosmetische Vorteile gegenüber der Laparotomie. Auch zu diagnostischen Zwecken kann die Laparoskopie genutzt werden (24,29,30,31).

Im Zentrum ihrer Kritik stehen zum einen die durch den minimal invasiven Zugang leichter gestellte Indikation zur Operation und zum anderen die endoskopische Operation unerwartet maligner Tumoren. Diese sollte bis dato noch der Laparotomie vorbehalten sein. Es werden aber auch hier schon Versuche unternommen, die Laparoskopie auch auf dem Gebiet der onkologischen Operationen einzusetzen (23,26,122). Schneider A. et al. (122) berichten über Indikationen, Technik, Ergebnisse und Komplikationen der

laparoskopisch durchgeführten paraaortalen und pelvinen Lymphonodektomie. Der hohe technische Standart und die Erfahrung des Operateurs erlauben die kontrollierte Ausweitung der endoskopischen Chirurgie auch auf ausgedehnte onkologische Operationen. Langzeituntersuchungen in kontrollierten Studien sind jedoch notwendig, um die Ergebnisse nach endoskopischer Lymphonodektomie evaluieren zu können. Bis dahin ist die Laparotomie als onkologischer Standart anzusehen (25,103). Präoperativ als maligne eingestufte Neubildungen sollten somit offen chirurgisch operiert werden. Erscheint ein Tumor intraoperativ während einer Laparoskopie als suspekt, sollte der Tumor nicht endoskopisch entfernt oder punktiert werden (22,23,28,43,48). Endoskopisch anoperierte maligne Tumoren sollten ohne Zeitverzug radikal operiert werden, um eine Verschlechterung der Prognose durch eine deutlich zeitverzögerte Radikaloperation weitestgehend zu vermeiden (63).

Die elegantere Methode besteht natürlich in der exakten präoperativen Diagnostik mit einer höchstmöglichen Aussagekraft über die Dignität des Tumors und damit in einer optimalen Therapieplanung.

Die Einschätzung der Dignität von Ovarialtumoren ist aber aufgrund ihres Formenreichtums und des ähnlichen Erscheinungsbildes benigner und maligner Tumoren in der präoperativen Diagnostik besonders schwierig.

Es muss bedacht werden, dass z.B. beim Anoperieren eines Ovarialkarzinoms im Stadium FIGO 1a die Möglichkeit des Überführens in ein Stadium FIGO 1c durch Verstreuerung von Tumorzellen in Betracht gezogen werden muss. Daraus würde eine Prognoseverschlechterung für die Patientin resultieren (26,27). Auf der anderen Seite sollte man zu Bedenken geben, dass sich etwa 5-10% aller Frauen im Verlauf ihres Lebens wegen eines unklaren Ovarialtumors einer operativen Intervention unterziehen müssen. Hieraus ergibt sich die Frage, wann welches operative Verfahren zum bestmöglichen Nutzen der Patientin angewandt werden sollte.

Bisher besteht leider noch kein einheitlich anerkanntes Diagnostik- und Therapiekonzept für Ovarialtumoren. Die Unterschiede der Konzepte sind im Bezug auf die Belastung der Patientin und der Krankenkassen erheblich. Auf

der einen Seite steht die Minimaldiagnostik mit Palpation, Sonographie und Tumormarkerbestimmung. Auf der anderen Seite steht die Maximaldiagnostik, welche zusätzlich z.B. die Anfertigung eines CT oder eines MRT beinhaltet. Auch die Auswertung der gewonnenen Daten und deren Zusammenfassung zu einer endgültigen Aussage über die Dignität und damit über die Behandlung des diagnostizierten Ovarialtumors wird bisher nicht einheitlich gehandhabt.

### Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Score zu erstellen, durch welchen die präoperative Dignitätseinschätzung von Ovarialtumoren und das daraus resultierende Operationsverfahren standardisiert werden kann. Der Score soll vorrangig für Patientinnen im Alter von über 45 Jahren anwendbar sein und eine für die Patientin und die Krankenkassen minimal belastende Diagnostik (Anamnese, Untersuchungsbefund, sonographischer Befund und Tumormarker) enthalten. Die einzelnen diagnostischen Daten sollen bezüglich ihrer Aussagekraft gewichtet werden.

Die Erstellung des Scores soll anhand der retrospektiven Auswertung von Patientendaten geschehen. Diese wurden von Patientinnen erhoben, welche an der Universitätsfrauenklinik Greifswald aufgrund eines Ovarialtumors operiert worden waren.

Es ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Welche anamnestischen Daten, klinischen Befunde und Labordaten sind deutlich hinweisend auf eine Malignität eines Ovarialtumors?
2. Wie hoch ist die Sensitivität und die Spezifität von Anamnese, Klinik, Sonographie und Bestimmung des Tumormarkers CA 125 einzeln betrachtet und verbunden in einem Score?
3. Inwieweit treten sie auch bei gutartigen Tumoren in einer auf eine Malignität hinweisenden Erscheinungsform auf?
4. Erlauben die entsprechenden Befunde Patientinnen mit einem

bösartigem Tumor präoperativ von Patientinnen mit einem gutartigem Tumor zu trennen?

5. Wie oft hätte das laparoskopische Anoperieren eines malignen Tumors vermieden werden können?
8. Welche Wertigkeit hat ein Score bezüglich der präoperativen Diagnostik eines bösartigen Ovarialtumors?
7. Ist der Score in jedem Fall anwendbar? Wo liegen seine Grenzen?
8. Welche therapeutischen Schlussfolgerungen sind aus diesem Score möglich?

## 1.2. Ovarialtumoren

### 1.2.1. Epidemiologien, Formen, Histologien

Zu unterscheiden sind die benignen von den malignen Ovarialtumoren, sowie v.a. bei der prämenopausalen, seltener bei der perimenopausalen Frau die physiologischen und pathophysiologischen Adnexprozesse von den blastomatösen (echten) Ovarialtumoren.

Zu den tumorähnlichen Adnexprozessen zählen z.B.

- funktionelle Tumoren ohne proliferative Vorgänge (Retention) z.B. die Follikelzyste und die Corpusluteumzyste
- entzündlich entstandene Tumoren, z.B. Hydrosalpingen
- Endometriose, z.B. Endometriosezysten im Ovar oder eine Hämatosalpingis

Zunächst nicht operativ angegangen werden müssen z.B. die Corpusluteumzysten und die Follikelzysten. Diese sind hormonell bedingt und bilden sich in der Regel bei Normalisierung des Hormonspiegels innerhalb von 3 Monaten zurück. Meist operativ müssen Endometriosezysten angegangen werden.

Die Einteilung der echten Tumoren, welche operativ in toto und ohne Ruptur in der Bauchhöhle operiert werden sollten, erfolgt nach der WHO-Klassifikation. Diese stützt sich auf die Histiogenese der Neoplasien.

Aufgrund der besonderen embryonalen Entwicklung können die Ovarialtumoren ihren Ausgang vom Oberflächenepithel des Ovars (seröse, muzinöse, endometroide, klarzellige und Mischformen), vom sexuell differenzierten Mesenchym (Granulosa-, Theka-, Sertoli- und Leydingzellen, Fibrome), von den Keimzellen und von dem sexuell nicht differenziertem Bindegewebe nehmen. (Einteilung siehe Tabelle 1)

Des Weiteren unterscheidet man die echten Tumoren nach ihrem

- klinischen Verhalten: (benigne, maligne und sogenannte Borderline-Tumoren (Synonym: Karzinom geringen Malignitätsgrades, LPM-Tumoren)
- Wachstum: (papillär, zystisch oder solide).

*Borderline-Tumoren* weisen im Vergleich zu benignen Tumoren gesteigerte Proliferationen und Atypien auf. Im Vergleich zu bösartigen Tumoren zeigen sie aber kein infiltrierendes und destruierendes Wachstum (103).

*Maligne Ovarialtumoren* (Einteilung siehe Tabelle 1)

Jede 70. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom (68). Die höchste Inzidenz weisen die westlichen Industriestaaten mit 13- 15 Erkrankungen auf 100000 Frauen pro Jahr auf. So gilt es in den USA, Westeuropa und Skandinavien als das sechsthäufigste Malignom der Frau (98,103). Mit 20-25% ist es das dritthäufigste Genitalmalignom. Unter Patientinnen mit einem bösartigen Genitaltumor haben Patientinnen mit einem ovariellen Malignom die geringste Überlebensrate (40,103). Als Ursache für die geringen Überlebensraten werden die Symptomlosigkeit in den Frühstadien und die hohe Letalität in Spätstadien angesehen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich bereits 70-75% aller Ovarialkarzinome im FIGO-Stadium III und IV (13,40,148). Die 5-Jahresüberlebensrate ist insgesamt kleiner als 10%. Sie sinkt von 80-90% im Stadium I auf 4-14% im Stadium III und IV (93,96,103). Bemerkenswert ist, dass sich in Abhängigkeit vom histologischen Typ bestimmte Entstehungsmuster herausbilden. So

entstehen seröse Ovarialkarzinome wahrscheinlich ohne Vorstufe auf der Oberfläche des Ovars, sind oft sehr klein und makroskopisch sehr häufig erst im Spätstadium erkennbar. 40 % aller Ovarialkarzinome sind kleiner als 6 cm. Dagegen entwickeln sich muzinöse Karzinome oft über das Stadium des Borderline-Tumor bis hin zum invasiven Karzinom.

Zu den typischen Risikofaktoren für das Ovarialkarzinom zählen: fortgeschrittenes Alter, Nulliparität, frühe Menarche, späte Menopause, Zugehörigkeit zur Weißen Rasse, hereditäre Häufung (in etwa 5 % der Fälle) und in der persönlichen Vorgeschichte ein Endometrium-, Colon-, bzw. Mamma-Karzinom (Lynch-Syndrom) (11). Bei autosomalem Erbgang von Ovarial- und Mammakarzinomen findet man eine Mutation des BRCA-1-Gens. Bei Vorliegen der Mutation besteht ein Lebenszeitrisiko von über 30% für die Erkrankung an einem Ovarialkarzinom. In einem von 800 Ovarialkarzinomfällen findet man diese Mutation (148). Auch eine Sterilitätsbehandlung kann das Ovarialkarzinomrisiko erhöhen (121).

Reduzierend für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms scheint dagegen die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva mit konsekutiver Suppression der Ovarialfunktion zu sein. Diese Faktoren sollten in der Anamnese Beachtung finden.

**Tab.1**

Die überwiegenden blastomatösen Ovarialtumor- Typen und ihre Dignität. Die Prozentangabe bezieht sich auf den Anteil des jeweiligen Malignoms an der Gesamtrate der malignen Ovarialtumoren. Die angegebene Relation gibt einen Vergleich zwischen LMP- Tumoren und den Karzinomen an.

<b>Epitheliale Tumoren</b>	<b>(ca. 70% aller Ovarialtumoren; 70-90% bei den malignen Tumoren)</b>
Seröse Tumoren	gutartige Zystadenome und Zystadenofibrome LMP- Tumoren und Zystadenofibrome Adenokazinome, Zystadenokarzinome (G1-G3), frühzeitig und häufig bilateral, alle Altersstufen, Altersgipfel: 50- 70 Lj., 40-53%, >1:3
Muzinöse Tumoren	gutartige Zystadenome und Zystadenofibrome LMP- Zystadenome und Zystadenofibrome Adenokarzinome, Zystadenokarzinome (G1-G3) Selten bilateral (15-20%); alle Alterstufen, im Alter zunehmend; 7-15%; >1:2
Endometroide Tumoren *	( Endometriose),LMP- Tumoren (sehr selten); Adenokarzinome, Zystadenokarzinome (G1-G3), 15-22%
Klarzellige Tumoren *	gutartige, LMP- (selten) sowie maligne Tumoren Ca. 2%
Transitionalzellige Tumoren	gutartige, LMP- und maligne Brennertumoren (alle sehr selten), Transitionalzellkarzinome; ca. 1%
Epitheliale Tumoren	gutartige, LMP- und maligne Tumoren; ca. 2%
Sonstige	undifferenzierte Karzinome, unklassifizierbare epitheliale Tumoren

---

**Keimstrang- und Keimdrüsen- Stromatumoren, 5-10%**

Granulosazelltumoren, Thekom- Fibrom- Tumoren	Malignität undefinierbarer Art; östrogenbildend *; in 5-10% bilateral; 3-5%
Androblastome ( Sertoli- Leyding- Zelltumoren)	differenzierte Tumoren, LMP- Tumoren sowie sarkomatoide Formen; teils androgenbildend; eher jüngere Frauen
Gynandroblastome	maligne Kombinationen der o.e. 3 Zell- und Tumortypen z.T. hormonbildend (sehr selten)
Unklassifizierbaren Tumoren	

---

**Keimzelltumoren, 15-20%**

Dysgerminome	maligne; 2%
Endodermale Sinustumoren (Dottersacktumoren), Embryonale Karzinome	maligne meist einseitig
Teratome	reife ,benigne Tumoren (meist Dermoide, eher bei jüngeren Frauen, meist einseitig), solide, zystisch monodermale u.a. Sonderformen unreife, maligne Teratome (G1-G3)
Chorionkarzinome	
<b>Bindegewebstumoren</b>	(nicht ovarspezifisch) Fibrome ( z.T. mit Ergüssen verbunden) Häufigkeitszunahme >50 Lj., Sarkome ohne Organspezifität (auch anteilig in Mischtumoren)
<b>Metastatische Malignome</b>	<b>5-10%</b>

---

\*oft mit einem Endometriumkarzinom korrelierend

### 1.2.2. Symptomatik von Ovarialtumoren

Die Symptomatik eines Ovarialtumors tritt meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Deshalb sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen von größter Wichtigkeit. 70% der diagnostizierten Ovarialkarzinome sind bereits nicht mehr auf das Ovar beschränkt (148). Eine Erklärung hierfür findet man zum einem in dem relativ schnellen Wachstum der Tumoren und andererseits in den unspezifisch oft erst spät auftretenden Symptomen. Zu ihnen zählen: abdominelle Beschwerden, unklare Verdauungsstörungen, Druckgefühl im kleinen Becken, Gewichtsabnahme, Pollakiurie, Zunahme des Bauchumfanges, Blutungsanomalien (v.a. bei hormonaktiven Tumoren).

### 1.2.3. Diagnostik von Ovarialtumoren

Dem Untersucher stehen heute differenzierte Methoden zur präoperativen Diagnostik zur Verfügung.

Dazu zählen :

- Anamnese
- Klinische Untersuchung, bimanuelle Untersuchung
- Sonographische Untersuchung
- Laborchemische Untersuchungen

Weitere Untersuchungen wie z.B. ein CT können bei Malignitätsverdacht folgen.

#### Anamnese

Anamnestisch sollte eine vollständige gynäkologische Anamnese erhoben und für das Ovarialkarzinom spezifische Risikofaktoren abgefragt werden.

#### Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung schließt die allgemeine und die gynäkologische Untersuchung ein. Bei der bimanuellen Tastuntersuchung wird die Größe, die Konsistenz, die Oberfläche und die Abgrenzbarkeit des Tumors bestimmt.

Auch wenn die Sonographie heute eine differenzierte Darstellung der Ovarialtumoren erlaubt, sollte deren Entdeckung und Beurteilung durch die bimanuelle Tastuntersuchung nicht vernachlässigt werden. Das Dermoid kann z.B. sonographisch unscharf, palpatorisch aber scharf begrenzt sein.(125).

Ultraschallmorphologien des Ovars:

Die sensitivste Methode zur Feststellung eines Ovarialtumors und die bedeutendste Rolle bei der präoperativen Dignitätseinschätzung von Ovarialtumoren spielt heute die Sonographie (20,90,119). Die große histologische Variabilität ovarieller Neoplasien und das stark variierende Erscheinungsbild des Ovars und seiner Tumoren in Abhängigkeit von Alter und Menopausenstatus stellen für den Untersucher eine große Herausforderung dar. Idealerweise sollte bei Verdacht auf einen Tumor sowohl von vaginal, als auch von abdominal (bessere Darstellbarkeit sehr großer Tumoren) geschallt werden.

Es gilt zwischen einfachen Zysten, gutartigen und bösartigen Neubildungen zu unterscheiden. Hierbei spielen Patientinnenalter, Tumorgroße, Tumordarstellbarkeit und die Binnenstruktur des Tumors eine Rolle.

Die physiologische Größe des Ovars schwankt zwischen 2-4cm in der Reproduktionsphase. Postmenopausal sind die Ovarien im allgemeinen etwas kleiner, teilweise nicht mehr darstellbar (18,125). Es gibt sowohl Blastome mit dem Erscheinungsbild eines benignen Tumors als auch benigne Tumoren, welche als maligne Tumoren imponieren können (3). Gewisse Anhaltspunkte können aber zumindest eine Tendenz aufzeigen.

Beispiele:

Ovarialzysten sind meist einkammrig, glatt begrenzt und echoleer. Einblutungen zeigen sich als mäßig echoreiche Strukturen (60).

Beim Dermoid ist der Untersucher besonders gefordert, da das Dermoid im Unterschied zum Tastbefund eine unscharfe Begrenzung und gelegentlich inhomogene meist solide Binnenstrukturen mit gelegentlich kalkdichten Echos zeigt. Diese könnten dem Untersucher einen Malignitätsverdacht nahe legen

(106). Bezeichnend für Teratome ist das sogenannte „Hairsign“ ein strichförmiges Muster und ein sogenanntes Kugelzeichen, welches sonoanatomisch dem Kopfhöcker entspricht.

Endometriosezysten imponieren meist als zystische Tumoren. Die Wandstruktur erscheint häufig verdickt und echoreich. Sind Binnenechos vorhanden, sind diese eher regelmäßig verteilt. Beim Rezidiv haben Endometriosezysten aber oft ein sehr heterogenes Erscheinungsbild und sind rein sonographisch nicht vom Karzinom zu unterscheiden (97).

Zu den sonographischen Malignitätskriterien zählen :

- Zystisch-solide, solide Binnenstruktur
- Inhomogenität
- Septierung- verdickte Septen
- Papilläre Auflagerungen an den Wänden
- Unscharfe Begrenzung
- Kammerung
- Freie Flüssigkeit

Tumormarker CA 125

CA 125 ist ein Glykoprotein hohen Molekulargewichts. Es handelt sich um einen Tumormarker epithelialer Ovarialkarzinome, dessen Erhöhung allerdings nicht spezifisch ist. Differentialdiagnostisch kommen entzündliche Prozesse, peritoneale Reizungen, Endometriose und andere fortgeschrittene abdominale Erkrankungen in Frage (12,58,62,135). Löseke (74) berichtet über zwei Fälle, bei denen erhöhte CA 125 Werte und ein Aszites ein malignes Geschehen vortäuschten, sich dieses aber als eine Pelveoperitonitis, hervorgerufen durch eine Chlamydieninfektion, herausstellte.

In Frühstadien von Malignomen, d.h. im Stadium FIGO I, liegen deutlich erhöhte Werte nur in etwa 50% der Fälle vor (62,148).

#### 1.2.4. Therapie von Ovarialtumoren

Ovarialtumoren müssen, wenn es sich nicht um ein funktionelles rückbildungsfähiges Gebilde handelt, operativ entfernt werden. Dafür stehen derzeit zwei Operationsmethoden zur Verfügung: die Laparoskopie und die Laparotomie. Für welches der Verfahren man sich entscheidet hängt zum einen davon ab, welche Tumordignität erwartet wird. Zum anderen ist präoperativ die Frage zu beantworten, ob die Durchführbarkeit einer Laparoskopie vorausgesetzt werden kann. Auch ein benigner Tumor kann eine Größe annehmen, welche eine in toto Entfernung des Tumors ohne dessen Verletzung durch eine Laparoskopie nicht mehr gestattet. Ebenfalls schwierig kann sich eine Tumorentfernung per laparoskopiam bei Patientinnen gestalten, welche aufgrund ihrer Vorgeschichte ( vorausgegangene Operationen) starke Verwachsungen im Abdomen aufweisen (69). Erwartet man solche Adhäsionen, sollte auch hier von einer Laparoskopie abgesehen werden. Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit werden schlechte Sicht- und Operationsbedingungen vorliegen. Anwendung sollte die Laparoskopie bei Tumoren finden, welche präoperativ als benigne eingestuft worden sind (24,127,150). Tritt bei einer Laparoskopie intraoperativ doch ein Malignitätsverdacht auf, muss ohne Zeitverzug laparotomiert werden. Für ein einzeitiges Vorgehen muss das Einverständnis der Patientin vorliegen. Bei zweizeitiger Operation sollte die Laparotomie so schnell wie möglich erfolgen. Jeder Tag Verzögerung kann eine Prognoseverschlechterung bedeuten. G. Kindermann et al.(63) fanden in ihrer Studie 1995, dass bei einer Verzögerung der Radikaloperation um mehr als 8 Tage eine deutliche Prognoseverschlechterung eintrat. Grundsätzlich sollten Ovarialtumoren bei endoskopischem Vorgehen nach onkologischen Vorsichtsmaßnahmen und mit der Endobag- Methode geborgen werden (75). Werden maligne Tumoren endoskopisch anoperiert, treten bei auf diese Weise geborgenen Tumoren, wesentlich weniger Impfmastasen auf, als bei offen endoskopischen Vorgehen (63).

Bei Verdacht auf Malignität gilt bis jetzt aber die Laparotomie als Goldstandard. Es soll eine studiengerechte Therapie, siehe Leitlinien (152) erfolgen. Im Stadium Ia kann auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden. Bei jungen Frauen im Stadium Ia mit noch vorhandenem Kinderwunsch kann das kontralaterale Ovar und der Uterus erhalten werden. Deren Entfernung sollte dann nach abgeschlossener Familienplanung erfolgen (36).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientinnen und Datenmaterial**

In der Universitätsfrauenklinik waren im Zeitraum vom 01.01.1995- 31.08. 2000 330 Patientinnen im Alter von über 45 Jahren mit Verdacht auf einen Ovarialtumor zur operativen Behandlung aufgenommen worden. Präoperativ für gutartig befundene Tumoren wurden der therapeutischen Laparoskopie zugeführt. Ließ die Vorgeschichte der Patientin ein laparoskopisches Vorgehen als nicht praktikabel erscheinen ( z.B. vermutete starke Adhäsionen) oder wurde aufgrund der präoperativen Diagnostik ein maligner Tumor erwartet, fand die Laparotomie ihre Anwendung.

Von den 330 Fällen wurden 289 Fälle ausgewertet.

Ein Einschlusskriterium stellte das Alter und somit der Menopausenstatus der Patientinnen dar. Weil möglichst alle post- und perimenopausalen Patientinnen betrachtet werden sollten, wurde die Altersgrenze der einzuschließenden Patientinnen bei 45 Jahren festgesetzt. Das ist etwas niedriger als in der Literatur das durchschnittliche Menopausenalter beschrieben wird. In die Auswertung wurden so Patientinnen aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Postmenopause waren, in der Perimenopause hormonell behandelt wurden sowie prämenopausale Frauen im Alter von über 45 Jahren und hysterektomierte Frauen zwischen 45 und 50 Jahren.

Zunächst wurden anhand der Operationsbücher alle Patientinnen, die älter als 45 Jahre waren und wegen Verdachts auf einen Ovarialtumor endoskopisch oder offen chirurgisch operiert wurden, erfasst. Patientinnen mit unvollständigem Datenmaterial (fehlende Sonographiebefunde, Tumormarker) sowie Patientinnen mit Ovarialmetastasen (vorbekanntem Primärtumor) wurden aus der Auswertung herausgenommen.

Anhand ätiopathogenetischer Erkenntnisse, der bekannten klinischen Symptomatik und zu erwartender Untersuchungsbefunde bei Ovarialtumoren wurde ein Erhebungsbogen erarbeitet. Dabei wurden die Daten, welche zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen beitragen können,

von jeder Patientin erfasst. Den Erfassungsbogen mit den berücksichtigten Merkmalen zeigt Abb.1. Aus dieser geht auch hervor, wie die Daten quantifiziert wurden.

Ausgewertet wurden anamnestische Angaben, klinische, labordiagnostische und sonographische Befunde sowie die histologischen Befunde und die intraoperativ bei den Laparoskopien vorgefundenen Befunde.

Aus diesen Daten sollte ein Score zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen für prämenopausale (>45 Lj), perimenopausale und postmenopausale Frauen erstellt werden. In der Gruppe der perimenopausalen und der prämenopausalen Patientinnen waren aber für eine statistisch sinnvolle Auswertung zu wenig Fälle vorhanden. Deshalb wurde auf diese Einteilung verzichtet und der Menopausenstatus als ein anamnestisches Kriterium in die Auswertung mitaufgenommen. Als perimenopausale Frauen wurden solche Frauen erfasst, die älter als 50 Jahre waren, ein Hormonersatzpräparat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eingenommen haben und bei denen kein Menopausenzeitpunkt bekannt war. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich ein Teil von ihnen im Klimakterium befand oder ohne HRT bereits postmenopausal gewesen wäre.

Die Datenerfassung erfolgte für den gesamten Zeitraum retrospektiv und wurde anhand der Krankenblätter erfasst. Merkmale, die während der Erfassung eine Relevanz für die Dignitätseinschätzung des Tumors aufzuweisen schienen und bei den meisten Patientinnen dokumentiert waren, wurden quantifiziert und in die statistische Auswertung aufgenommen.

Dann erfolgte die Analyse des Datenmaterials von 289 Patientinnen. Es wurden auch alle Patientinnen miterfasst, bei denen präoperativ der Verdacht auf einen Ovarialtumor bestand und sich dann intraoperativ oder histologisch ein extraovarieller Prozeß herausstellte. Zunächst wurden alle Merkmale einzeln ausgewertet, graphisch und tabellarisch dargestellt. Dann erfolgte die Erstellung des Scores zur präoperativen Dignitätseinschätzung von Ovarialtumoren für das Patientinnenkollektiv der Frauen im Alter von über 45 Jahren ( Abb.19, Seite 59). Er kann den maximalen Punktwert von 20 erreichen.

Für die Datenanalyse wurden zwei Gruppen gebildet und miteinander verglichen:

- Patientinnen mit einem benignen Ovarialtumor ( n= 199)
- Patientinnen mit einem malignen Tumor ( n= 90)

Aufgrund fehlender Angaben in den Krankenblättern ergaben sich teilweise unterschiedliche Fallzahlen.

Nach Fertigstellung des Scores und dessen Anwendbarkeitsprüfung mittels statistischer Methoden wurde noch einmal ein neues Patientinnenkollektiv ausgewertet. In ihm wurden Frauen erfasst, die während des Zeitraumes vom September 2000 bis März 2002 wegen des Verdachts auf einen Ovarialtumor an der Universitätsfrauenklinik in Greifswald operiert wurden. Die Einschlusskriterien und die Auswertung entsprach dem des ersten Kollektivs und erfolgte ebenfalls retrospektiv. Für jede Patientin wurde ihr Scorewert ermittelt. Anhand der Histologien wurde dann geprüft, ob mittels des neu entwickelten Scores tatsächlich präoperativ die Dignität eines Ovarialtumors zuverlässig ermittelt werden kann.

Als anamnestische Daten wurden in dieser Arbeit folgende Daten ausgewertet, (siehe auch Erfassungsbogen Abb.1):

- Alter der Patientin
- Menopausenstatus
- Blutungsunregelmäßigkeiten
- Hormonelle Antikonzeption bzw. Hormonbehandlung
- Abdominelle Beschwerdesymptomatik

Beim Untersuchungsbefund wurde der bimanuelle Tastbefund bewertet:

- Palpabel oder nicht palpabel
- Verschieblichkeit des Tumors
- Abgrenzbarkeit

Miterfasst wurden Tumorgröße und Konsistenz des Tumors.

Sonographisch wurden zur Beurteilung der Dignität des Tumors folgende Kriterien herangezogen:

- Größe
- Begrenzung
- Echogenität
- Homogenität des Tumors
- Vorhandensein und Beschaffenheit von Septen
- Tumorstruktur: zystisch , solide, zystisch- solide
- Vorhandensein von Aszites

Die sonographischen Eigenschaften wurden bewusst jeweils einzeln erfasst, da eine subjektive Bewertung des Untersuchers, ob sonographisch ein maligner oder benigner Tumor vorliegt, keinen Eingang finden sollte. Außerdem soll ein einheitliches Erhebungsmuster vorliegen.

\*Für die Echogenität und Strukturangaben wurden während der statistischen Auswertung verschiedene Einteilungen ausprobiert, um diejenige zu finden, welche dem Verfahren der logistischen Regression standhielt. Letztendlich ging in den Score nur noch ein, ob echoreiche bzw. solide Areale sonographisch dargestellt werden können.

Abb.1 Erfassungsbogen

Merkmal	Ausprägung				
	45- 50	51- 55	56- 60	61-65	>65
Alter in Jahren	45- 50	51- 55	56- 60	61-65	>65
MP Status	post-menopausal	perimeno-pausal	prämeno-pausal	HE vor dem 50. Lj.	
Hormoneinnahme	keine	in früherer Zeit	ja		
Schmerz	kein	Druckgefühl Ziehen	Unterleibschmerz		
Zyklusstörung	keine	vorhanden			
Palpation	nicht palpabel	mobil, gut abgegrenzt	immobil, schlecht abgegrenzt		
CA 125 in E/ml	normwertig	20,1- 50	50,1- 1000	>1000	
CA 199 in E/ml	normwertig	37,1- 60	60.1-1000	>1000	
Sonographie: Größe in cm	2- 5	5,1- 10	10,1- 20	>20	
Echogenität	echoleer	echoarm echoleer/ echoarm	echoreich echoarm/ echoreich	echoleer/ echoreich	
Struktur	einfache Zyste	gekammerte-Zyste	zystisch-solide	solide	
Homogenität	homogen	inhomogen			
Septierung	keine	zart	verdickt	Auflagerung	
Proliferationen	keine	vorhanden			
Begrenzung	scharf	unscharf			
Aszites	keine	vorhanden			

Um festzustellen, ob das richtige Operationsverfahren gewählt worden war, welche Malignität tatsächlich vorlag und wie oft ein Wechsel des Operationsverfahrens erfolgt war, wurden die Laparoskopiebefunde und Histologiebefunde erfasst und ausgewertet .

Die Laparoskopiebefunde wurden unterteilt in:

- unauffällig
- Umstieg wegen massiver Adhäsionen oder wegen der Größe des Tumors
- malignitätsverdächtiger Befund
- Primäre Laparotomie wegen Malignitätsverdachts
- Primäre Laparotomie aus anderen Gründen ( z.B. internistische Gründe)

Die Histologiebefunde wurden in die folgenden Gruppen zusammengefasst:

- extraovariell,
- funktionelle Zyste
- entzündlicher Prozeß
- seröses Zystadenom ( überwiegend serös)
- muzinöses Zystadenom (überwiegend muzinös)
- Zystadenofibrom
- Borderline- Tumor
- Hochdifferenziertes Karzinom
- Mittelgradig differenziertes Karzinom
- Geringgradig differenziertes Karzinom, undifferenziertes Karzinom
- Dermoid

## 2.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des gewonnenen Datenmaterials erfolgte vorwiegend computergestützt mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS. Es wurde zunächst eine beschreibende Statistik erstellt. Die gewonnenen Daten (jedes Merkmal einzeln) wurden tabellarisch und graphisch als Fall- und Prozentzahl dargestellt.

Zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen mit malignen und benignen Tumoren wurde für jedes Merkmal der Chi-Quadrat-Test angewendet (für 1% und 5% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Mit Hilfe der vorangegangenen quantitativen Bewertung der anamnestischen Daten und der Untersuchungsbefunde wurde für jede Patientin im Gesamtkollektiv ein Score ermittelt und die gewonnenen Zahlenwerte den oben genannten Gruppen zugeordnet. Welche Merkmale endgültig Eingang in den Score finden sollten, wurde mittels der Durchführung einer vorwärts bedingten logistischen Regression ermittelt. Anhand der Ergebnisse der logistischen Regression wurden auch die entsprechenden Punktwerte für die Dignitätsmerkmale bestimmt. Dann wurden für den ermittelten Score Graphiken und Tabellen erstellt, um festzulegen, auf welchem Punktwert der Cut-Off Wert festgelegt werden sollte. Für diesen wurde die statistische Signifikanz berechnet. Die Prüfung der „Güte“ des Scores und seines Cut-Off Wertes erfolgte anhand von Vierfeldertafeln, in denen Spezifität, Sensitivität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert errechnet wurden. Zur Überprüfung der Zuverlässigkeit des aufgestellten Score-Cut-Off Wertes wurde eine ROC-Kurve erstellt und graphisch dargestellt. Um die Gültigkeit des Scores zu überprüfen wurde mit den Daten von anderen Patientinnen (Kontrollgruppe) der Score überprüft.

### 2.3. Methodenkritik

An erster Stelle ist die retrospektive Datenerfassung zu nennen. Aus dieser ergeben sich zwangsläufig Fehlerquellen, z.B. ungenaue und subjektiv belegte Angaben der Patientin bei etwa der Beschwerdeangabe von Schmerzen oder Blutungsstörungen. Auch die anamnestischen und diagnostischen Aufzeichnungen der verschiedenen Ärzte sind in ihrer Vollständigkeit sehr unterschiedlich. Aufgrund fehlender Angaben in den Krankenblättern ergaben sich teilweise unterschiedliche Fallzahlen. Auch sind die Untersuchungsbefunde und vor allem die Sonographiebefunde stark untersucherabhängig. Jeder Befund ist subjektiv gefärbt. Zum Teil wurden die Befunde nur ungenau oder gar nicht beschrieben, so dass zur Auswertung die Bilddokumente herangezogen werden mussten, was wiederum Fehler in deren Auswertung birgt. Ein sonographisches Bild ist während der Untersuchung besser auswertbar, als nur vom Bilddokument.

Die Altersgrenze wurde auf 45 Jahre festgelegt, um alle post- und perimenopausalen Frauen zu erfassen. Die Patientinnen wurden in die Gruppen: prämenopausale, perimenopausale und postmenopausale Frauen eingeteilt. Als perimenopausal wurden die Frauen eingeteilt, welche über 50 Jahre waren und eine HRT über längere Zeit durchführten. Diese kann in einigen Fällen sehr wahrscheinlich die natürlich einsetzenden Zyklusveränderungen überspielt haben. Unter den als prämenopausal geführten Frauen können sowohl Frauen sein, die bereits im Klimakterium gewesen sind und keine HRT in Anspruch genommen haben, als auch Frauen, bei denen noch keine durch die Morphologie- und damit Funktionsveränderungen des Ovars bedingten hormonellen Veränderungen eingesetzt haben. Dieses lässt sich aber in einer retrospektiven Betrachtung kaum vermeiden, da in den Krankenakten meist nichts über die klimakterischen Beschwerden vermerkt ist. Leider konnten die Patientinnen nicht wie angedacht in eine prämenopausale, eine perimenopausale und postmenopausale Gruppe eingeteilt und getrennt ausgewertet werden. Um die Patientinnengruppen nicht zu klein werden zu

lassen und somit die statistische Aussagekraft zu erhöhen, wurde der Menopausenstatus als anamnestisches Kriterium aufgenommen. Trotzdem ist die Anzahl der peri- und prämenopausalen Frauen immer noch verhältnismäßig klein. Um dennoch die Validität zu gewährleisten wurde ein Validitätstest durchgeführt. Ein weiterer kritisch zu betrachtender Punkt ist Auswertung der Hormoneinnahme der Patientinnen. Hier fanden aufgrund fehlender Angaben über den Einnahmezeitraum Frauen mit einer Monate andauernden Hormontherapie bzw. Kontrazeptivaeinnahme Eingang in die jeweils gleiche Gruppe wie Frauen mit einer Jahre andauernden Einnahme.

Insgesamt ist jedoch trotz eventueller Fehlerquellen eine ausreichend klare Tendenz aufzeigbar.

### **3. Ergebnisse**

Ausgewertet wurden die Daten von 289 Patientinnen. Bei den sonographischen Befunden konnten teilweise nur die Daten von 286 Patientinnen ausgewertet werden, da z.B. durch Darmüberlagerungen eine sonographische Beschreibung unmöglich war.

Zunächst werden die einzelnen Merkmale einzeln betrachtet dargestellt und die Scoreerstellung erläutert.

#### **3.1. Anamnestische Daten**

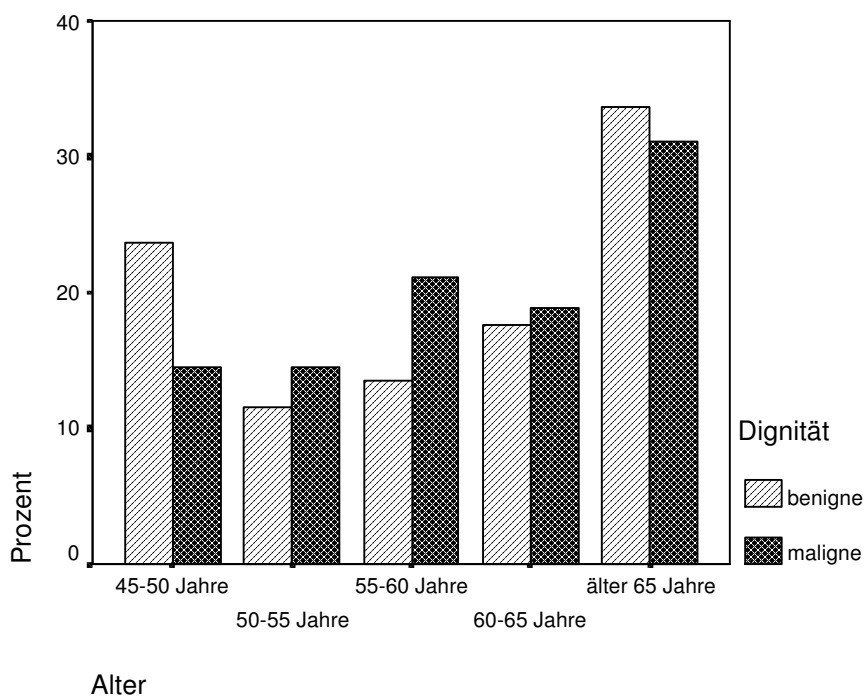
Anamnestisch wurden das Alter, der Menopausenstatus und die eventuelle Hormontherapie in die Auswertung einbezogen.

Die vorgenommenen Einteilungen und die Zahlenwerte sind den Tabellen 2-4 mit der jeweils dazugehörigen Graphik zu entnehmen. Aus diesen ist ersichtlich, dass das Alter der Patientinnen im untersuchten Kollektiv (>45 Lj.) keine wesentliche Rolle für die Dignität eines Tumors spielt. Es ließ sich eine leichte Zunahme der Malignitätsraten bei Patientinnen über 50 Jahren feststellen. Auch hier konnten allerdings statistisch keine signifikanten Unterschiede gegenüber Patientinnen unter 50 Jahren gefunden werden. Der Menopausenstatus und die Hormontherapie ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit malignem oder benignem Tumor. Es ließ sich eine leichte Zunahme der Benignitätsraten bei hormontherapierten Patientinnen erkennen. Diese sollte aber aufgrund der geringen Fallzahlen in dieser Arbeit nicht überbewertet werden.

Tab.2 Alter der Patientin – Dignität des Tumors

			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
Alter	45-50 Jahre	Anzahl	47	13	60
		in %	78,3	21,7	100,0
	50-55 Jahre	Anzahl	23	13	36
		in %	63,9	36,1	100,0
	55-60 Jahre	Anzahl	27	19	46
		in %	58,7	41,3	100,0
	60-65 Jahre	Anzahl	35	17	52
		in %	67,3	32,7	100,0
	älter als 65 Jahre	Anzahl	67	28	95
		in %	70,5	29,5	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

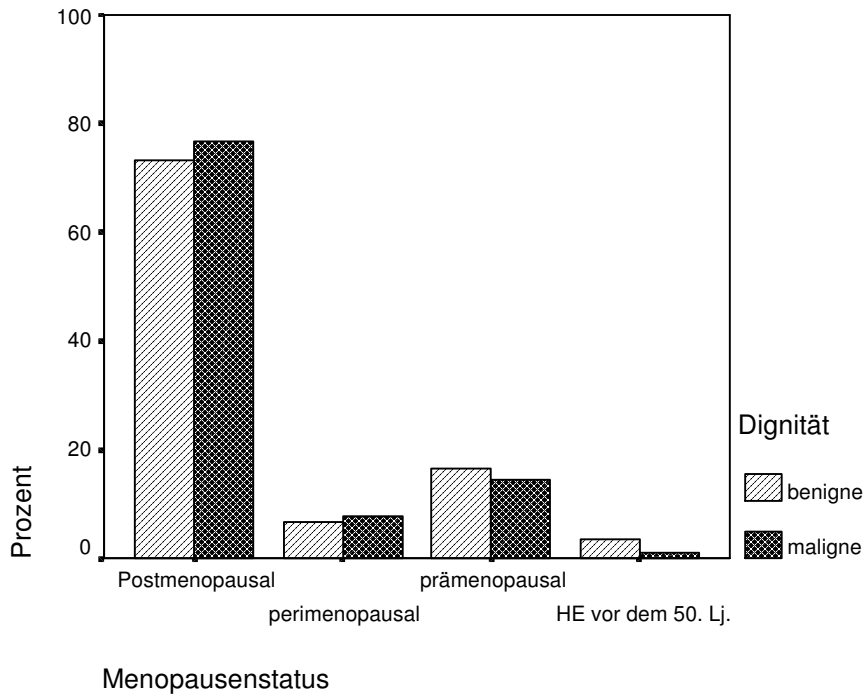
Abb.2



Tab. 3 Menopausenstatus der Patientin- Dignität des Tumors

		Dignität			
			benigne	maligne	Gesamt
MP Status	postmenopausal	Anzahl	146	69	215
		in %	67,9	32,1	100,0
	perimenopausal	Anzahl	13	7	20
		in %	65,0	35,0	100,0
	prämenopausal	Anzahl	33	13	46
		in %	71,7	28,3	100,0
	HE < 50Lj.	Anzahl	7	1	8
		in %	87,5	12,5	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

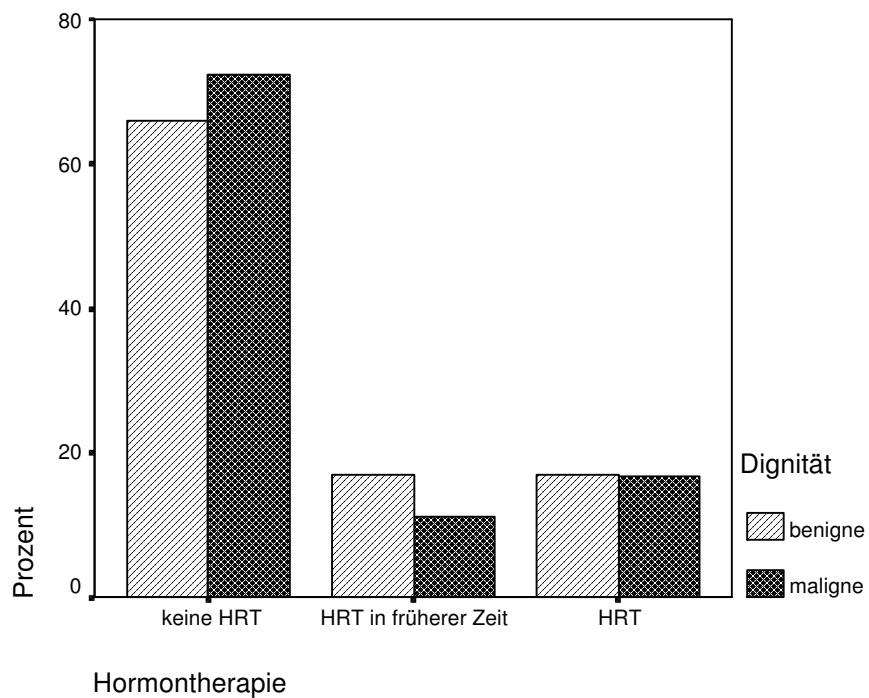
Abb.3



Tab. 4 Hormontherapie der Patientin- Dignität des Tumors

			Dignität		
			benigne	maligne	Gesamt
Hormontherapie	keine HRT	Anzahl	131	65	196
		in %	66,8	33,2	100,0
	HRT in früherer Zeit	Anzahl	34	10	44
		in %	77,3	22,7	100,0
	HRT zur Zeit der Tumorfeststellung	Anzahl	34	15	49
		in %	69,4	30,6	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

Abb.4



### 3.2. Symptome

Die einzelnen Werte sind in den Tabellen 5 und 6 aufgeführt.

Ausgewertet wurden Beschwerden und Zyklusstörungen.

#### Beschwerden

Wurden die Beschwerden der Patientin in keine Beschwerden, Druckgefühl bzw. Ziehen im Unterbauch und Unterbauchschmerzen unterteilt, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Befunden. Bei 78,1% der Patientinnen ohne Beschwerden ergab die Histologie einen benignen Befund. Anders ausgedrückt hatten 75,4% der Patientinnen mit einem benignen Befund keine Beschwerden. Waren Unterbauchschmerzen vorhanden erwies sich der Befund in 54,0% histologisch als maligne. Es ist aber zu beachten, dass in der Gruppe mit malignen Tumoren etwa die Hälfte der Patientinnen Beschwerden angab, wohingegen die andere Hälfte beschwerdefrei war. Schmerzen sind somit nur als ergänzender Parameter zu werten.

#### Blutungsstörungen

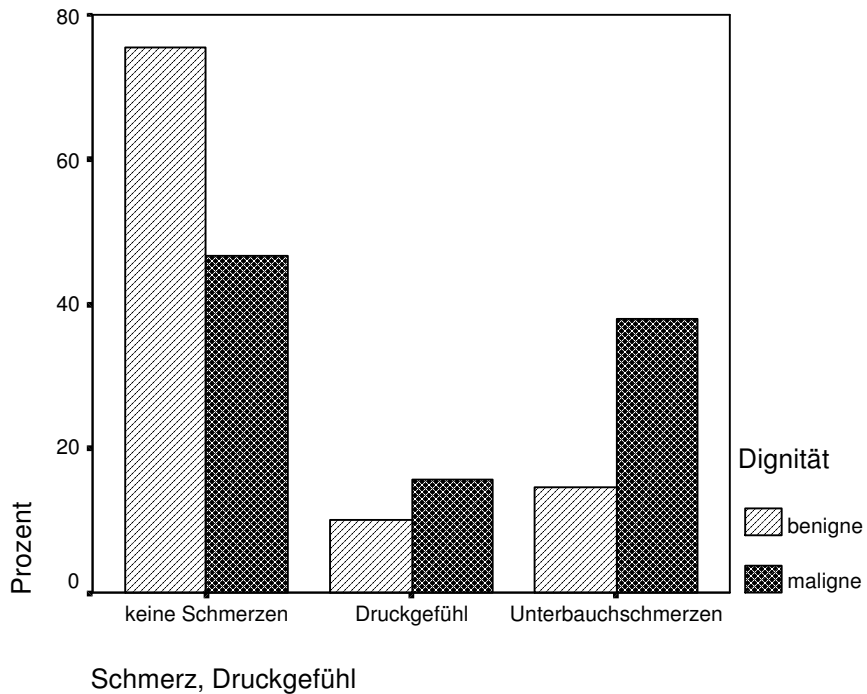
Die Blutungsstörungen ergaben zwar einzeln gewertet keine signifikanten Unterschiede. Sie wurden aber dennoch in den Score mitaufgenommen, weil sie im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren bei der Scoreerstellung doch statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen (statistische Regression); traten die Blutungsstörungen gemeinsam mit anderen Malignitätsmerkmalen bei einem Tumor auf, waren sie ein weiterer Hinweis auf eine eventuell vorliegende Malignität.

71,6% der Patientinnen ohne Blutungsstörungen hatten einen benignen Tumor. Von den Tumoren, die keine Blutungsstörungen verursacht hatten, waren insgesamt 83,4% benignen Natur. 16,6% der benignen und 26,7% der malignen Tumoren verursachten Blutungsstörungen.

Tab.5 Schmerz und Druckgefühlmpfinden der Patientin- Dignität des Tumors

		Dignität			
		benigne	maligne	Gesamt	
Schmerz, Druckgefühl	keine Schmerzen	Anzahl	150	42	192
		in %	78,1	21,9	100,0
	Druckgefühl	Anzahl	20	14	34
		in %	58,8	41,2	100,0
	Unterbauch- schmerzen	Anzahl	29	34	63
		in %	46,0	54,0	100, %
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

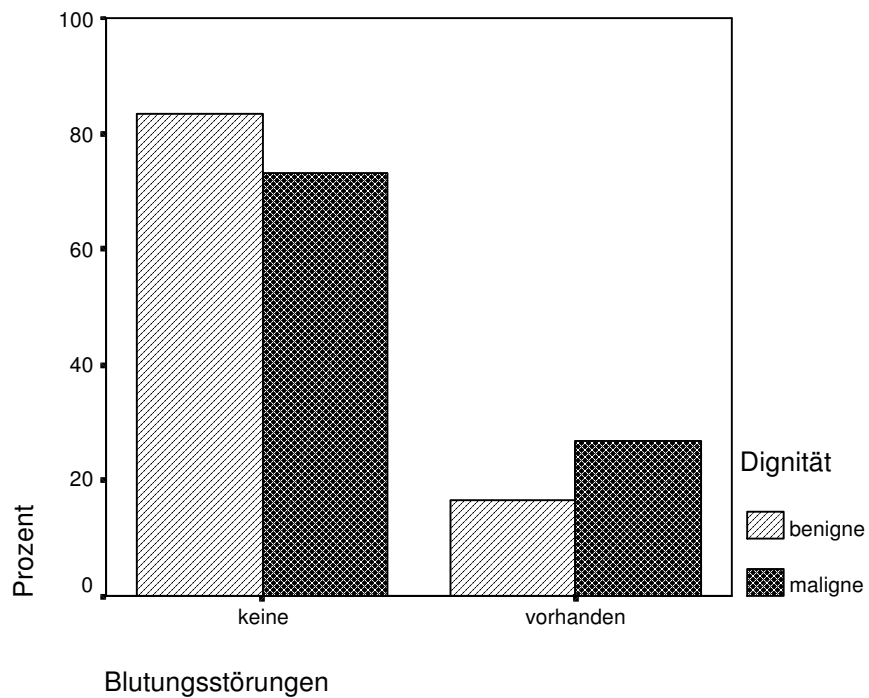
Abb.5



Tab.6 Blutungsstörungen bei der Patientin- Dignität des Tumors

			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
Blutungsstörungen	keine	Anzahl	166	66	232
		in %	71,6	28,4	100,0
	Vorhanden	Anzahl	33	24	57
		in %	57,9	42,1	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

Abb.6



### 3.3. Klinische Untersuchung

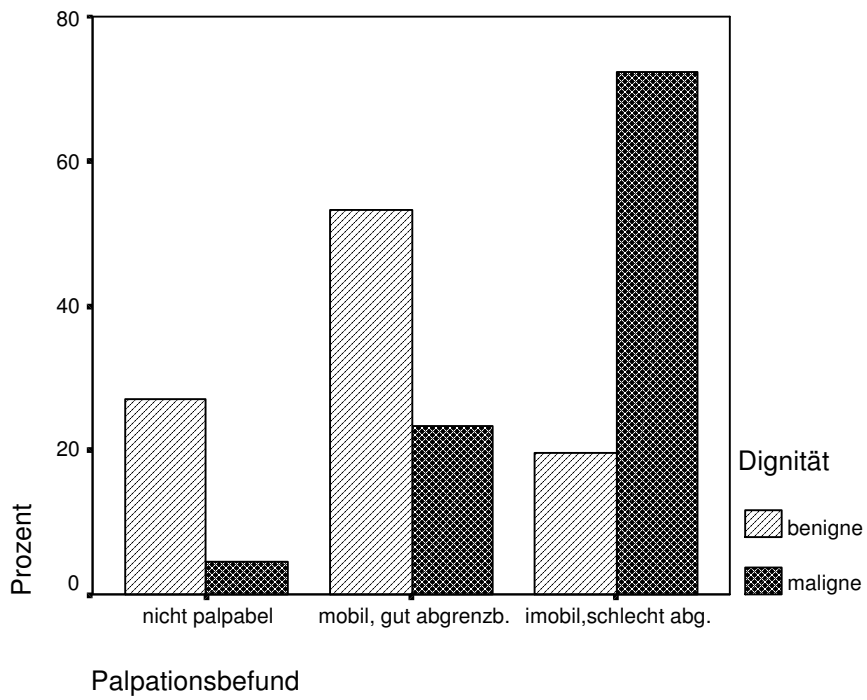
Bimanuelle Tastuntersuchung, Werte siehe Tab.7

Der bimanuelle Tastbefund wurde in nicht palpabel, palpabel und dabei mobil und gut abgrenzbar sowie palpabel dabei aber schlecht abgrenzbar und immobil unterteilt. Diese Einteilung wurde gewählt, weil die ersten beiden Befunde als eher für einen gutartigen Tumor sprechend eingeschätzt werden, während der letztere als malignitätsverdächtig eingestuft wird. Hier ließ sich statistisch eine Signifikanz feststellen. Nur 13,5% der Patientinnen mit einem nicht palpablen bzw. mobil und gut abgrenzbar palpablen Tumor hatten einen histologisch malignen Tumor. War der Tumor nicht palpabel, stellte er sich in 93,1% als gutartig heraus. Ein Tumor, der tastbar, mobil und gut abgrenzbar war, ergab in 83,5% in der Histologie einen benignen Tumor. Dagegen hatten 62,5% der Patientinnen mit schlecht abgrenzbarem und immobilem Tumor einen bösartigen Tumor, anders ausgedrückt war ein bösartiger Tumor in 72,2% schlecht abgrenzbar. Der Palpationsbefund wurde in den Score aufgenommen, da er auch im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren eine hohe Aussagekraft behielt.

Tab.7 Bimanueller Tastbefund der Patientin- Dignität des Tumors

			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
Bimanueller Tastbefund	nicht palpabel	Anzahl	54	4	58
		in %	93,1	6,9	100,0
	mobil, gut abgrenzbar	Anzahl	106	21	127
		in %	83,5	16,5	100,0
	immobil, schlecht abgrenzbar	Anzahl	39	65	104
		in %	37,5	62,5	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

Abb.7



#### 3.4. Labordaten

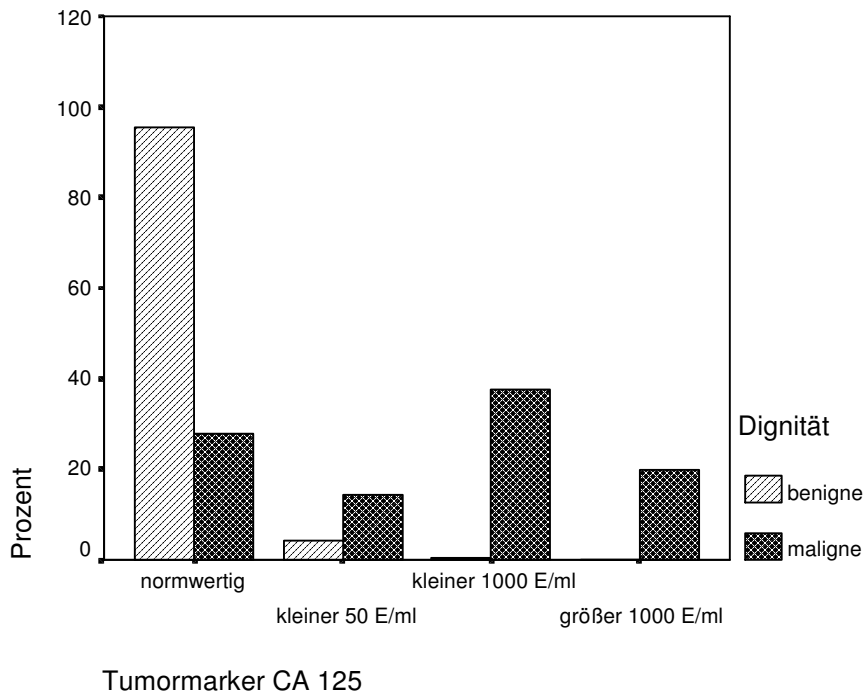
Als Laborwert wurde der CA 125 Wert in den Score aufgenommen. Er zeigte statistisch eindeutig eine Signifikanz. Diese bestätigte sich auch bei Einbeziehung der anderen Faktoren. Schon bei einer Erhöhung des Wertes über den Normwert, welche aber noch unter 50 E/ml lag, betrug die Malignitätsrate mehr als 60 %. Bei Werten von über 50 E/ml stieg diese auf über 97% an. War der Wert nicht erhöht, handelte es sich in 88,4% um ein benignes Geschehen. 27,8% der malignen Tumoren zeigten keine erhöhten Werte (Tab.8).

Auch der Tumormarker CA 199 zeigte signifikante Unterschiede, aber aufgrund der nicht vorhandenen Spezifität für Ovarialkarzinome wurde er nicht mit in den Score aufgenommen. Sollte er jedoch in Zukunft bestimmt werden, kann man ihn sehr wohl für die präoperative Malignitätseinschätzung heranziehen. In unserem Patientinnenkollektiv wurde bei einem Wert von über 60 E/ml in über 76% ein maligner Tumor gefunden (Tab.9). Besonders muzinöse Karzinome neigten zur Erhöhung dieses Wertes.

Tab.8 Tumormarker CA 125- Dignität des Tumors

Tumormarker CA 125 in E/ml	Dignität		Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
normwertig < 20		Anzahl	190	25	215
		in %	88,4	11,6	100,0
< 50		Anzahl	8	13	21
		in %	38,1	61,9	100,0
< 1000		Anzahl	1	34	35
		in %	2,9	97,1	100,0
> 1000		Anzahl	0	18	18
		in %	0	100,0	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

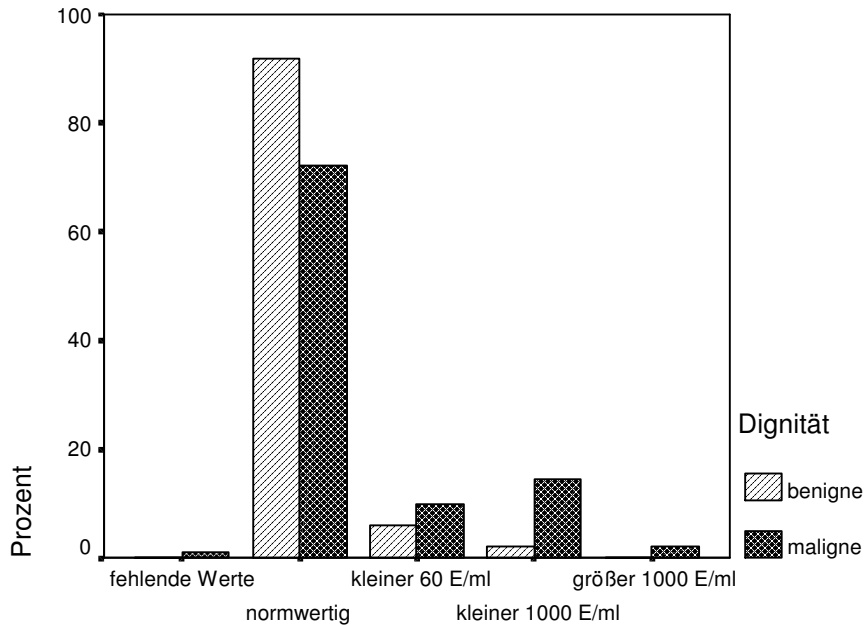
Abb.8



Tab.9 Tumormarker CA 199- Dignität des Tumors

			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
Tumormarker CA199 in E/ml	normwertig, < 37	Anzahl	183	65	248
		in %	73,8	26,2	100,0
	< 60	Anzahl	12	9	21
		in %	57,1	42,9	100,0
	< 1000	Anzahl	4	13	17
		in %	23,5	76,5	100,0
	>1000	Anzahl	0	2	2
		in %		100,0	100,0
Gesamt		Anzahl	199	89	288
		in %	69,1	30,9	100,0

Abb.9



Tumormarker CA 199

### 3.5. Sonographische Befunde

Der Sonographie wird immer mehr Bedeutung beigemessen. In dieser Arbeit wurden zunächst soviel wie möglich Eigenschaften ausgewertet und auf Signifikanz im einzelnen sowie im Zusammenspiel geprüft. Aufgrund der Ergebnisse wurde entschieden, welche sonographischen Kriterien Eingang in einen Score finden sollten und welche nur als zusätzliche Kriterien gelten sollten. Die sonographischen Merkmale Echogenität und Struktur wurden zu einem Merkmal zusammengefasst. Sie hatten einzeln gesehen beide statistisch signifikante Unterschiede ergeben. Im Zusammenspiel mit den anderen Merkmalen bei der logistischen Regression hatten sie dann aber einzeln betrachtet an Aussagekraft verloren. Als zusammengefasstes Merkmal behielten sie dagegen ihre Aussagekraft und fanden so Eingang in den Score.

Untersucht wurden zunächst:

- sonographische Größe
- Struktur
- Septierung
- Begrenzung
- Echogenität
- Homogenität
- Proliferationen
- Aszitis

Signifikante Unterschiede konnten für jedes sonographische Merkmal nachgewiesen werden. Die Unterteilungen sind den Tabellen 10-18 zu entnehmen.

Nach der logistischen Regression fanden folgende Kriterien Eingang in den Score:

- Homogenität
- Proliferationen
- Septierung
- Begrenzung
- Echogenität/ Struktur
- Aszites

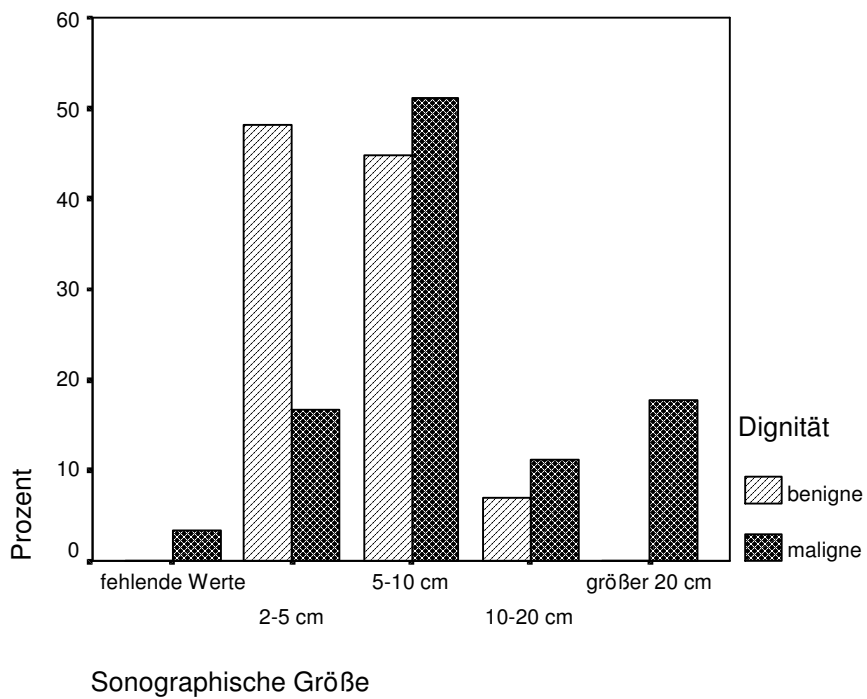
### Sonographische Größe

Zum Merkmal „Sonographische Größe“ ist anzumerken, dass es, obwohl es auch teilweise in den statistischen Berechnungen Eingang in den Score gefunden hätte, bewusst aus dem Score herausgenommen wurde. Es kann bekanntermaßen relativ oft sowohl benigne als auch maligne Befunde vortäuschen. Einzelnen gesehen ergab auch dieses Merkmal signifikante Unterschiede. Tumoren mit einer Größe zwischen 2-5cm waren in 86,5% benigne. Mit zunehmender Größe stieg der Anteil der malignen Befunde. Bei einer Größe von 5-10cm waren bereits 34,1% maligne Tumoren zu verzeichnen. Ihr Anteil stieg im Bereich von 10-20cm auf 41,7% und ab einer Größe von 20cm waren 100% der Tumoren maligne. (Tab.10)

Tab. 10 Sonographische Größe des Tumors - Dignität des Tumors

Sonographische Größe			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
2- 5 cm	Anzahl		96	15	111
	in %		86,5	13,5	100,0
5- 10 cm	Anzahl		89	46	135
	in %		65,9	34,1	100,0
10- 20 cm	Anzahl		14	10	24
	in %		58,3	41,7	100,0
> 20 cm	Anzahl		0	16	16
	in %		0	100,0	100,0
Gesamt	Anzahl		199	87	286
	in %		69,6	30,4	100,0

Abb.10



### Echogenität, Struktur

Es ist hervorzuheben, dass das Merkmal „Echogenität“ zunächst noch in 3 weitere Untergruppen unterteilt worden war. Um eine statistische Aussagekraft zu erreichen, wurde es aber, nachdem sich gemeinsame Tendenzen aufzeigten, in die 3 unten aufgeführten Gruppen zusammengefasst. Zunächst waren noch die Gruppen „echoleer/ echoreich“, „echoleer/ echoarm“ und „echoarm/ echoreich“ untersucht worden. In der jetzigen Einteilung wurde jeweils die vorherrschende Echogenität berücksichtigt. Waren echoreiche Anteile vorhanden, wurde der Tumor zur echoreichen Gruppe gezählt. In beiden Einteilungen war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dignitätsgruppen vorhanden. Es ist ersichtlich, dass die echoreichen Anteile malignitätsverdächtig sind. 88,1% der echoleeren Tumoren ergaben histologisch ein benignes Geschehen. Stellte sich sonographisch ein Tumor mit echoreichen Anteilen dar, war er histologisch in 60,9% maligne. 64,4% der malignen Tumoren zeigten eine echoreiche Struktur.

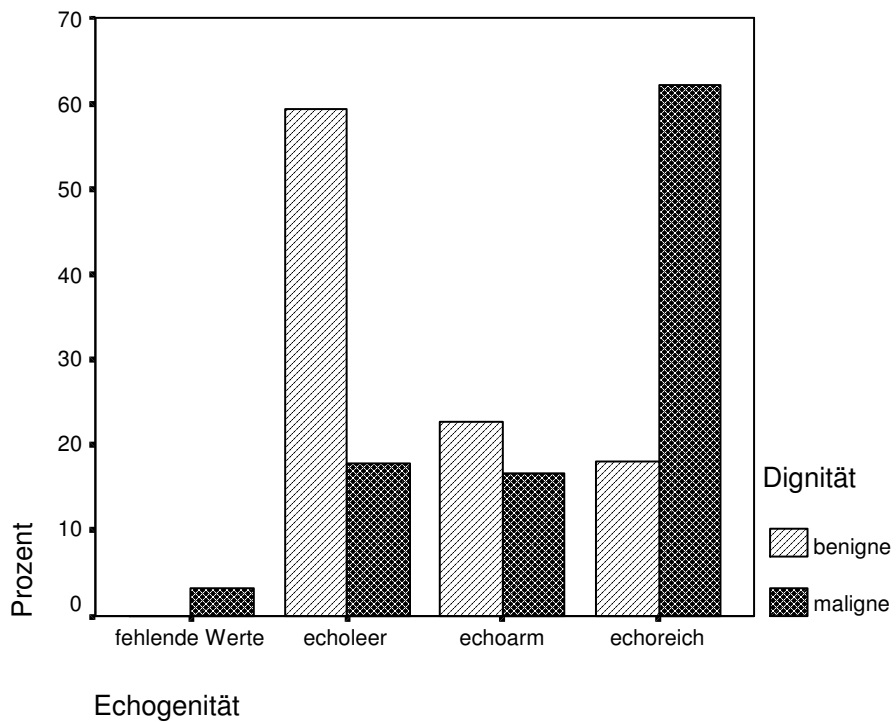
Auch das Merkmal „Struktur“ zeigte einzeln betrachtet statistisch gesehen signifikante Unterschiede in den Dignitätsgruppen. Sah man gekammerte Anteile stieg die Malignitätsrate. Zeigten sich zusätzlich solide Anteile bzw. war der Tumor solide (beide Gruppen wurden aufgrund der Fallzahlen zusammengefasst), stieg diese beträchtlich.

Eingang in den Score fand dann allerdings aufgrund der logistischen Regression erst die Kombination der Merkmale „Echogenität und Struktur des Tumors“, da sie einzeln betrachtet an Aussagekraft verloren hatten. (11-13)

Tab.11 Echogenität des Tumors – Dignität des Tumors

			Dignität		
			benigne	maligne	Gesamt
Echogenität	echoleer	Anzahl	118	16	134
		in %	88,1	11,9	100,0
	echoarm	Anzahl	45	15	60
		in %	75,0	25,0	100,0
	echoreich	Anzahl	36	56	92
		in %	39,1	60,9	100,0
Gesamt		Anzahl	199	87	286
		in %	69,6	30,4	100,0

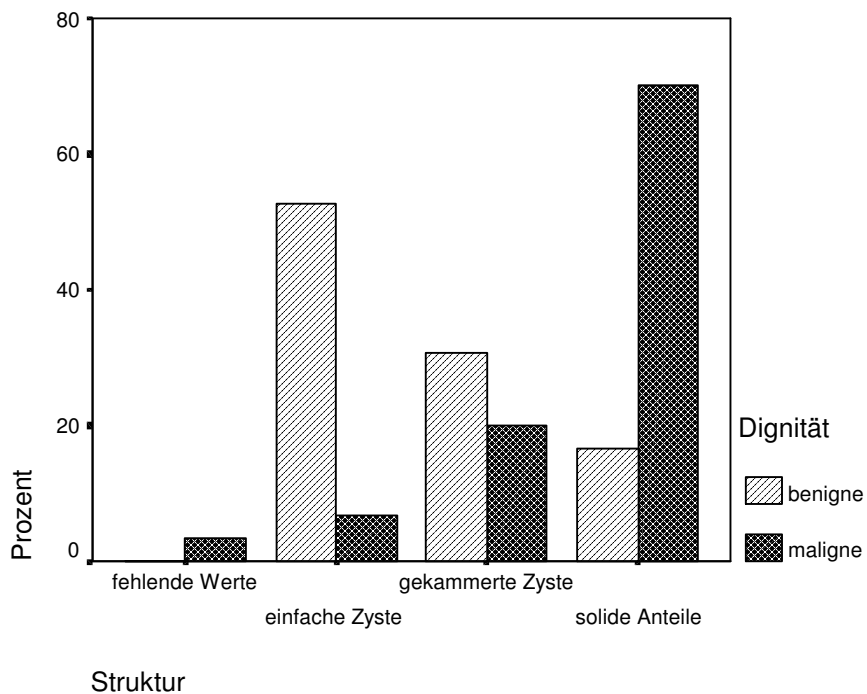
Abb.11



Tab.12 Struktur des Tumors – Dignität des Tumors

Struktur			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
einfache Zyste	Anzahl		105	6	111
	in %		94,6	5,4	100,0
gekammerte Zyste	Anzahl		61	18	79
	in %		77,2	22,8	100,0
solide Anteile	Anzahl		33	63	96
	in %		34,4	65,6	100,0
Gesamt	Anzahl		199	87	286
	n %		69,6	30,4	100,0

Abb.12



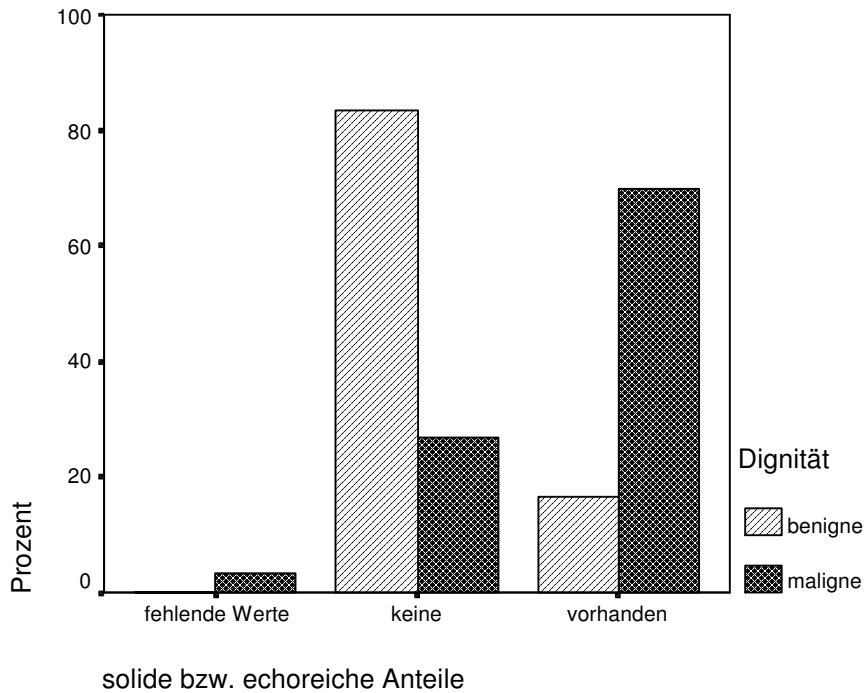
Tab 13 Echostruktur des Tumors – Dignität des Tumors

			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
Echostruktur	0*	Anzahl	156	22	178
		in %	87,6	12,4	100,0
	1*	Anzahl	43	65	108
		in %	39,8	60,2	100,0
Gesamt		Anzahl	199	87	286
		in %	69,6	30,4	100,0

\*0: keine soliden bzw. echoreichen Anteile vorhanden

\*1: echoreiche bzw. solide Anteile vorhanden

Abb.13



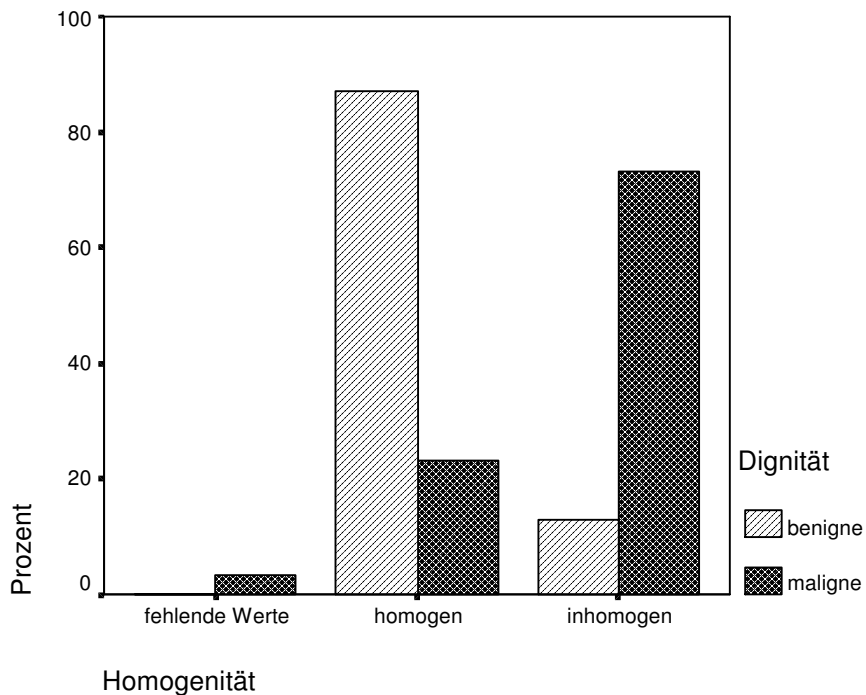
## Homogenität

Das sonographische Merkmal „Homogenität“ wies sowohl einzeln als auch im Zusammenspiel mit den anderen Kriterien statistische Signifikanz auf. Es fand so direkt Eingang in den Score. Inhomogen im sonographischen Bild waren 75,9% der malignen Tumoren. Wurden im sonographischen Bild Inhomogenitäten aufweisende Tumore gesehen, waren diese in 71,1% der Fälle maligne.

Tab.14 Homogenität des Tumors – Dignität des Tumors

			Dignität		
			benigne	maligne	Gesamt
Homogenität	homogen	Anzahl	173	21	194
		in %	89,2	10,8	100,0
	inhomogen	Anzahl	26	66	92
		in %	28,3	71,7	100,0
Gesamt		Anzahl	199	87	286
		in %	69,6	30,4	100,0

Abb.14



### Septierung

Einzel betrachtet wies das sonographische Merkmal „Septierung“ signifikante Unterschiede zwischen den Dignitätsgruppen auf. Im Zusammenspiel mit den anderen Merkmalen in der statistischen Regression verlor es aber an Aussagekraft. Das Merkmal wurde dennoch in den Score aufgenommen, weil die „sonographische Begrenzung“ scheinbar leichter zu beurteilen und untersucherunabhängiger ist. Die malignen Tumoren zeigten in 18,4% zarte Septen und in 34,5% verdickte Septen. Tumoren mit verdickten Septen waren in 88,2% der Fälle maligne. Sonographisch gesehene zart septierte Tumoren erwiesen sich in 23,5% der Fälle als maligne. (Tab.15)

### Proliferationen

Das Vorhandensein von Proliferationen im sonographischen Bild war sowohl einzeln als auch im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren statistisch signifikant und wurde so in den Score mit aufgenommen. Maligne Tumoren zeigten nur in 47,1 % Proliferationen. Wurden aber im sonographischen Bild Proliferationen gesehen, handelte es sich in 70,7% um maligne Geschehen. (Tab.16)

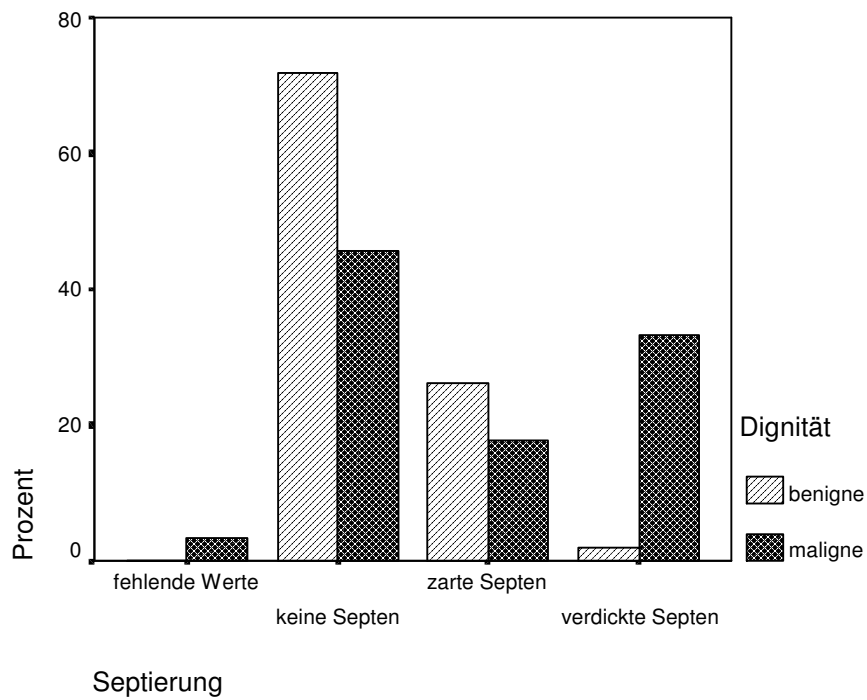
### Begrenzung

Auch das Merkmal „sonographische Begrenzung“ wies einzeln und im Zusammenspiel mit den anderen Malignitätsmerkmalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Prozessen auf. Es fand aufgrund dessen auch direkt Eingang in den Score. Unschärf begrenzt waren 68 Tumoren. Davon waren 59 (86,8%) maligne. War ein tumor scharf begrenzt, handelte es sich in 87,2% um einen benignen Tumor. Nur 4,5% der benignen Tumoren waren unscharf begrenzt. (Tab.17)

Tab.15 Septierung des Tumors – Dignität des Tumors

			Dignität		
			benigne	maligne	Gesamt
Septierung	keine Septen	Anzahl	143	41	184
		in %	77,7	22,3	100,0
	zarte Septen	Anzahl	52	16	68
		in %	76,5	23,5	100,0
	verdickte Septen	Anzahl	4	30	34
		in %	11,8	88,2	100,0
Gesamt		Anzahl	199	87	286
		in %	69,6	30,4	100,0

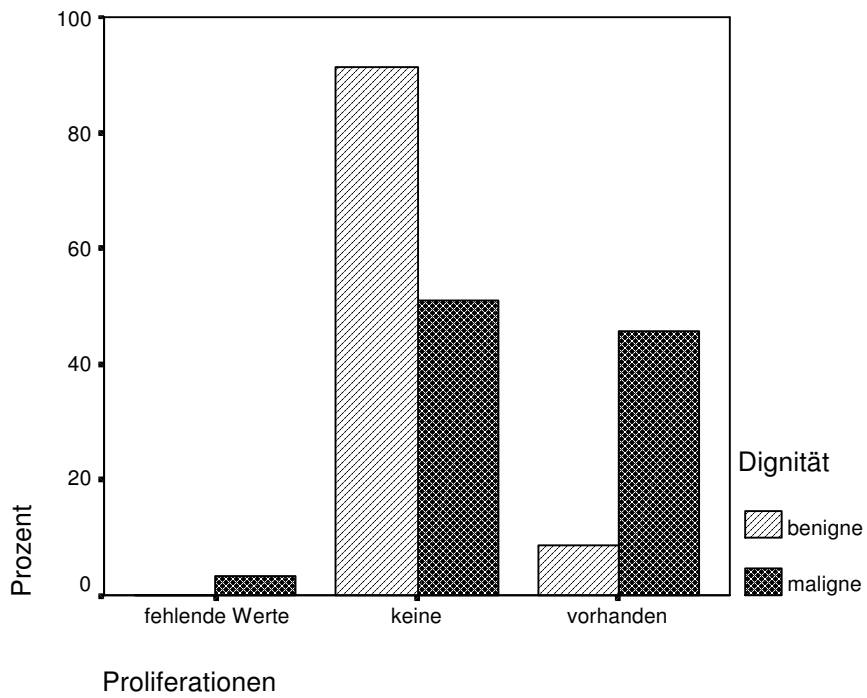
Abb.15



Tab.16 Proliferationen im Tumor – Dignität des Tumors

			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
Proliferationen	keine	Anzahl	182	46	228
		in %	79,8	20,2	100,0
	vorhanden	Anzahl	17	41	58
		in %	29,3	70,7	100,0
Gesamt		Anzahl	199	87	286
		in %	69,6	30,4	100,0

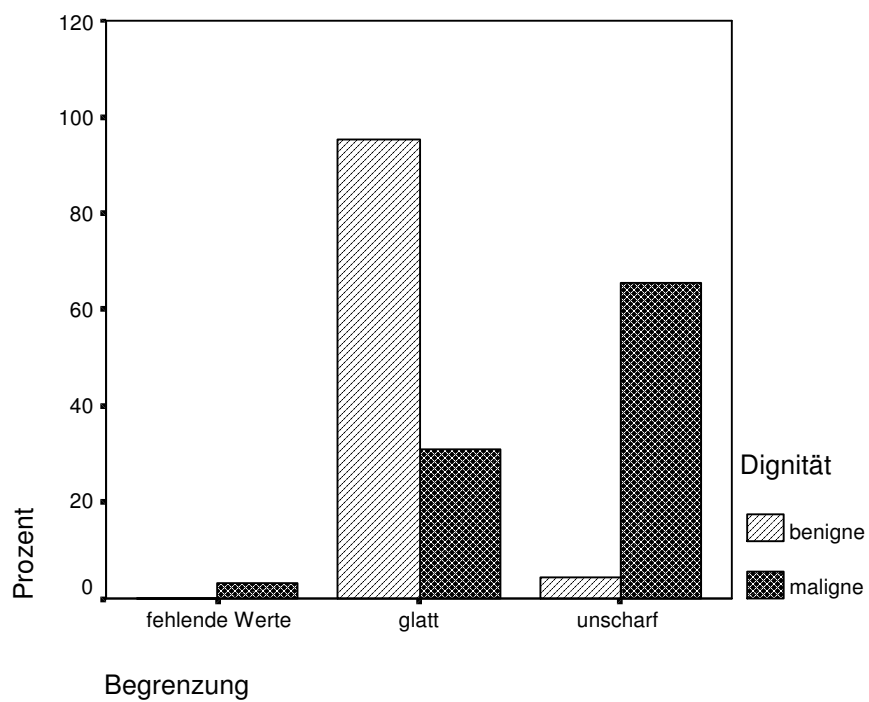
Abb.16



Tab.17 Begrenzung des Tumors –Dignität des Tumors

			Dignität		Gesamt
			benigne	maligne	
Begrenzung	glatt	Anzahl	190	28	218
		in %	87,2	12,8	100,0
	unscharf	Anzahl	9	59	68
		in %	13,2	86,8	100,0
Gesamt		Anzahl	199	87	286
		in %	69,6	30,4	100,0

Abb.17



## Aszites

Aszites zeigten 32 Tumoren im sonographischen Bild.

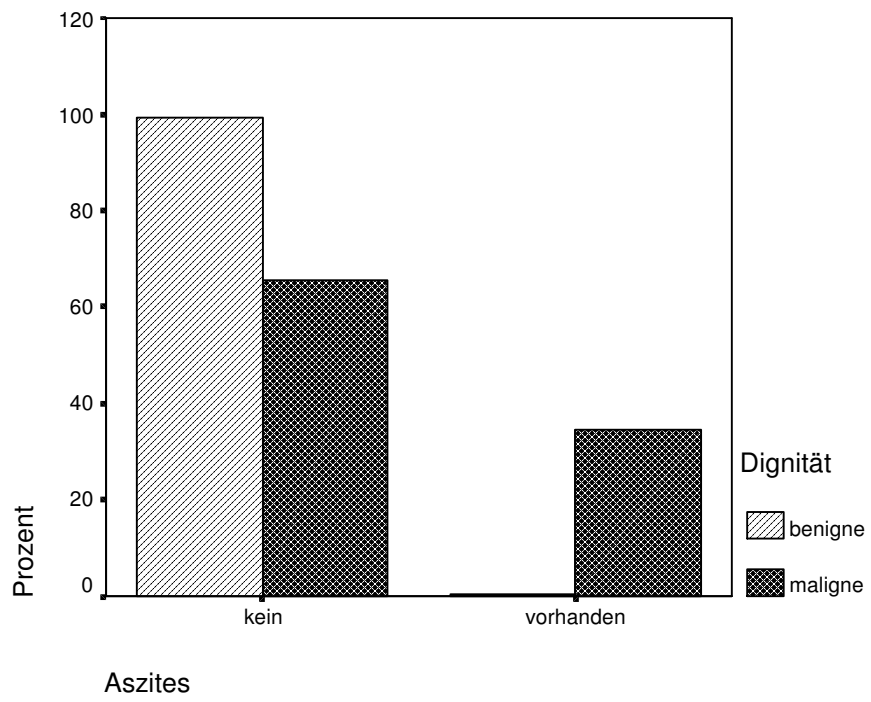
Dabei handelte es sich in 31 Fällen ( 96,9%) um einen malignen Tumor. Nur in einem Fall zeigte sich Aszites bei einem benignen Tumor. In diesem Fall handelte es sich um ein Dermoid. Bei Auftreten von Aszites kann man also mit relativer Sicherheit von einem malignen Geschehen ausgehen.

Aufgrund dessen und weil er seine Signifikanz auch nicht in Kombination mit den anderen Parametern einbüßte, wurde dieser Parameter in den Score aufgenommen.

Tab.18 Aszites – Dignität des Tumors

			Dignität		
			benigne	maligne	Gesamt
Aszites	keine	Anzahl	198	59	257
		in %	77,0	23,0	100,0
	vorhanden	Anzahl	1	31	32
		in %	3,1	96,9	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

Abb.18



### 3.6. Operationsindikationen und intraoperative Befunde (Tab.19)

Operationsindikation war in allen Fällen der Verdacht auf einen Ovarialtumor.

Die Tumoren der peri- und prämenopausalen Frauen, bei denen Gutartigkeit angenommen wurde, waren solche, die sich in den letzten 3 Zyklen nicht zurückgebildet hatten. Sie stellten also wahrscheinlich nicht rückbildungsfähige funktionelle Geschehen dar.

Bestand Verdacht auf einen benignen Tumor wurde zunächst endoskopisch operiert. Zeigte sich während der Operation ein malignitätsverdächtiger Befund, wurde eine Laparotomie angeschlossen. Ein Wechsel des Operationsverfahrens konnte auch wegen Unübersichtlichkeit im Operationsgebiet bzw. bei massiven Adhäsionen erfolgen. War eine sichere Bergung des Tumors ohne dessen Verletzung z.B. aufgrund seiner Größe nicht gewährleistet, erfolgte ebenfalls ein Wechsel vom laparoskopischen auf ein offen chirurgisches Vorgehen. Primär laparotomiert wurde bei präoperativem Malignitätsverdacht und aus anderen Gründen wie z.B. bei dem Verdacht auf einen Adhäsionsbauch aufgrund von Voroperationen, bei sehr großen Tumoren oder aus internistischen Beweggründen.

Insgesamt wurden 289 Patientinnen operiert und in die Auswertung einbezogen. Von diesen hatten 90 Patientinnen (31% des Gesamtkollektivs) einen histologisch bösartigen Tumor. Von ihnen wurden 16,7%, d.h. 15 Patientinnen, primär endoskopisch operiert. Dagegen wurden 10,6%, d.h. 21 Patientinnen, mit einem histologisch benignen Tumor wegen Malignitätsverdacht primär offen chirurgisch operiert.

Endoskopisch wurden 170 Operationen begonnen. Davon zeigten 121 Operationen intraoperativ einen unauffälligen Befund, wovon wiederum 99,2%, d.h. 120 Tumoren, benigne Histologien ergaben. Ein massiver Adhäsionsbauch, welcher einen Wechsel vom endoskopischen Operationsverfahren auf ein offen chirurgisches Vorgehen erforderte, ohne dass eine Malignität des Tumors anzunehmen war, wurde in 27 Fällen beschrieben. Hierbei handelte es sich ausnahmslos um benigne Geschehen. In

22 Fällen zeigte sich bei endoskopisch begonnener Operation ein auffälliger, malignitätsverdächtiger Befund, aufgrund dessen ein Umstieg auf die Laparotomie erfolgte. In 63,6% d.h. in 14 Fällen bestätigte sich dieser Verdacht.

Primär offen chirurgisch operiert wurde in 93 Fällen wegen Malignitätsverdacht. Dieser bestätigte sich in 77,4% der Fälle. Eine primäre Laparotomie aus den zum Teil oben genannten, anderen Gründen erfolgte in 26 Fällen. Hier ergab sich in 11,5%, d.h. in 3 Fällen, ein histologisch gesicherter maligner Tumor.

Tab. 19 LKS Befund – Dignität des Tumors

		Dignität			
			benigne	maligne	Gesamt
LKS Befund	unauffällig	Anzahl	120	1	121
		in %	99,2	0,8	100,0
	massive Adhäsionen oder sehr großer TU	Anzahl	27	0	27
		in %	100,0	0	100,0
	auffällig	Anzahl	8	14	22
		in %	36,4	63,6	100,0
	prim. Laparotomie	Anzahl	21	72	93
		in %	22,6	77,4	100,0
	prim.Lap. aus anderen Gründen	Anzahl	23	3	26
		in %	88,5	11,5	100,0
Gesamt		Anzahl	199	90	289
		in %	68,9	31,1	100,0

### 3.7. Histologien

Bei den Histologien ergaben sich 199 benigne und 90 maligne Befunde.

Bei den gutartigen Tumoren stellten die serösen Zystadenome den Hauptanteil mit 46,7%, d.h. mit 93 Patientinnen dar. Aber auch die funktionellen Geschehen, Schokoladenzysten mit einbezogen, stellten mit 20,1% noch einen relativ hohen Anteil. Die anderen Befunde teilten sich wie in der Übersicht dargestellt auf. Bei den malignen Befunden stellten die mittelgradig differenzierten Karzinome den Hauptanteil.

Es traten als benigne Prozesse auf:

- 12 extrovarielle Befunde, z.B. Myome (6%)
- 40 funktionelle Prozesse, wie z.B. Follikelzysten (20,1%)
- 02 entzündliche Prozesse (1%)
- 93 seröse Zystadenome (46,1%)
- 27 muköse Zystadenome bzw. Zystadenome mit hauptsächlich mukösem Anteil( 13,6%)
- 17 Zystadenofibrome (8,5%)
- 08 Dermoide (4,0%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf die benignen Tumoren als Gesamtzahl.

Achtmal wurden Borderlinetumoren diagnostiziert. Das entspricht 8,5% der malignen Tumoren.

Bei den malignen Tumoren wurden gefunden:

- 12 hochdifferenzierte Karzinome (13,3%)
- 49 mittelgradigdifferenzierte Karzinome (54,4%)
- 19 niedrigdifferenzierte Karzinome (21,1%)
- 02 Metastasen ( 1 Kolonkarzinom, ein Krukenbergtumor) (2,2%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf die malignen Tumoren als Gesamtzahl.

### 3.8. Scoreerstellung und Analyse der gewonnen Scorewerte

Score: Abb. 19

Merkmal	Punkte	
Palpationsbefund	0: wenn nicht palpabel od. mobil, gut abgrenzbar	1: wenn immobil, schlecht abgrenzbar
Blutungsstörungen	0: wenn keine	1: wenn vorhanden
CA 125 in E/ml	2: wenn 20,1- 50	4: wenn 50,1- 1000 8: wenn >1000
Homogenität	0: wenn homogen	1: wenn inhomogen
Septierung	0, wenn keine	1: wenn zarte Septen 2: wenn verdickte Septen
Proliferationen	0: wenn keine	2: wenn vorhanden
Begrenzung	0: wenn scharf	1: wenn unscharf
Aszites	0: wenn keine	3: wenn vorhanden
Echogenität/ Struktur	0: wenn keine echo- reichen bzw. soliden Anteile	1: wenn vorhanden
Gesamtpunktzahl max. erreichbare Punktzahl: 20 Punkte		

Zur Scoreerstellung wurde das Verfahren der logistischen Regression angewandt. Diese wurde vorwärts bedingt durchgeführt. Es wurden mehrere Varianten der Merkmalskombination durchgespielt. Die Merkmale, welche in Kombination mit den anderen Merkmalen die höchste statistische Signifikanz aufwiesen, wurden ebenso in den endgültigen Score aufgenommen wie die, welche zwar nicht immer in allen Kombinationen statistisch signifikant blieben, uns aber trotzdem als aussagekräftig erschienen. Diese Merkmale waren in bestimmten Kombinationen statistisch signifikant und sind leicht und vor allem präzise zu erheben. Dieses Verhalten zeigten z.B. „die Blutungsstörungen“ und das sonographische Merkmal „Septierung“.

Die Punktwerte des Scores wurden an die Ergebniswerte der logistischen Regression angelehnt.

In den Score Eingang fanden:

- Palpationsbefund
- Blutungsstörungen
- Tumormarker CA 125
- Sonographische Homogenität
- Sonographische Proliferationen
- Sonographische Septierung
- Sonographische Begrenzung
- Sonographisch gesehene Aszites
- Sonographische Echogenität oder Struktur

Der CUT- OFF wurde bei 5 festgelegt, nachdem die prozentualen Verteilungen der Scorewerte auf die Dignitätsgruppen, siehe Kreuztabelle unten, begutachtet worden waren. Auch aus den unten dargestellten Diagrammen (Abb.20-25) wird ersichtlich, dass dieser Wert real erscheint. Bei der folgenden Signifikanztestung bestätigte sich das Vorgehen.

Zur endgültigen Testung der Zuverlässigkeit wurde eine ROC- Kurve (siehe Abb.26), erstellt, sowie die Sensitivität (93,1%), Spezifität (96%), positiver Vorhersagewert (91%) und der negative Vorhersagewert (97%) für diesen Cut-Off Wert von 5 bestimmt (Abb.27).

Aus diesen Angaben geht hervor, dass der Cut-Off Wert gut gewählt wurde und der Score in dieser Form gut erstellt wurde.

Abb.20 Säulendiagramm zur Verteilung der Scorewerte in Prozentwerten

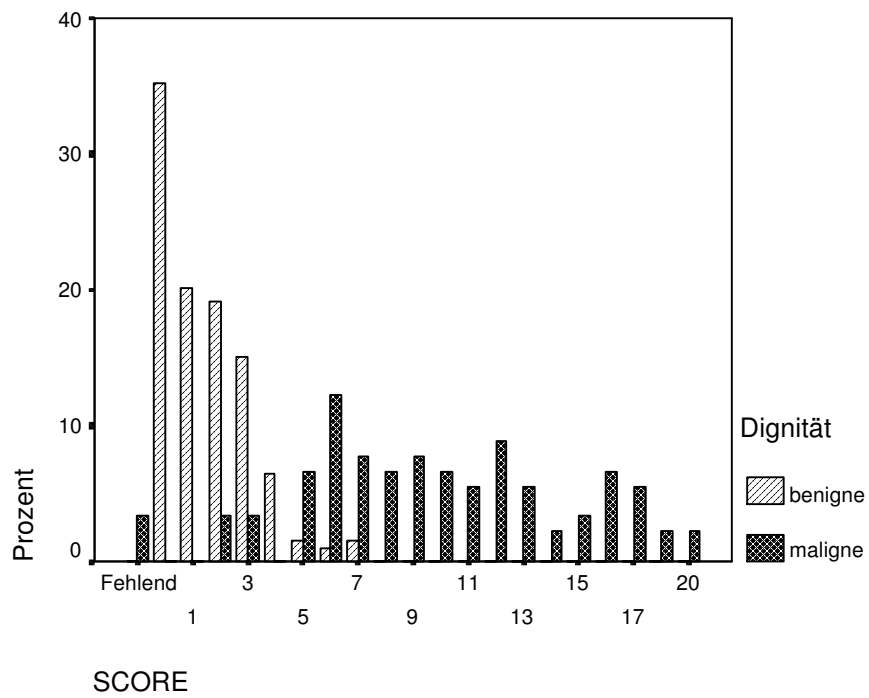
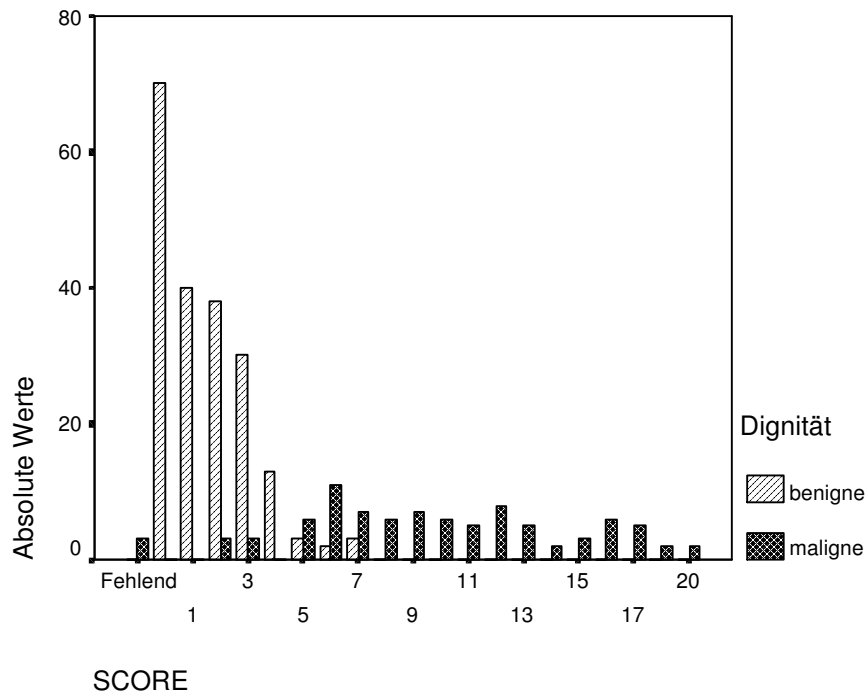


Abb.21 Säulendiagramm zur Verteilung der Scorewerte in absoluten Zahlen



Es ist ersichtlich, dass ab einem CUT-OFF von 5 die malignen Geschehen stark überwiegen.

Nur einige Ausreißer von malignen Tumoren sind unter dem Scorewert von 5 angesiedelt. Bei den benignen Tumoren, die über einem Score Wert von 5 liegen, handelt es sich vorrangig um Dermoide.

Abb. 22 Flächendiagramm der absoluten Werte

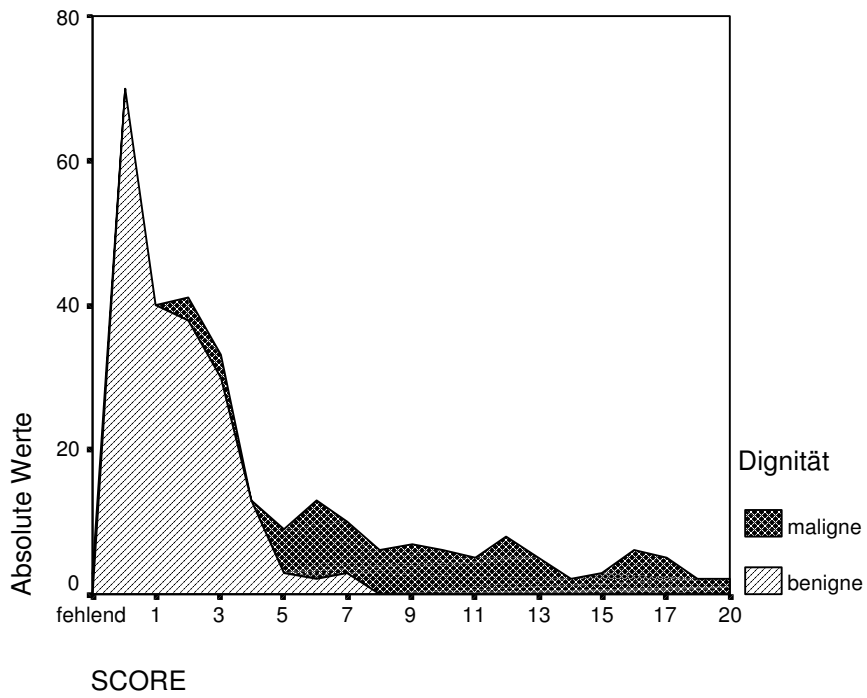


Abb.23 Flächendiagramm zur Darstellung der Scorewertverteilung auf die Dignitätsgruppen in Prozenten dargestellt

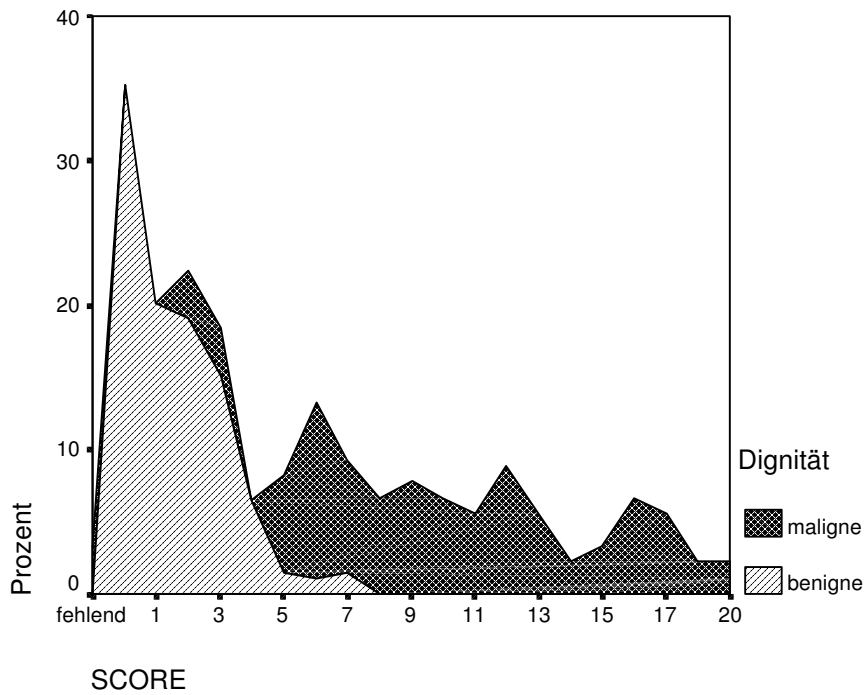


Abb. 24 Verteilung der Scorewerte

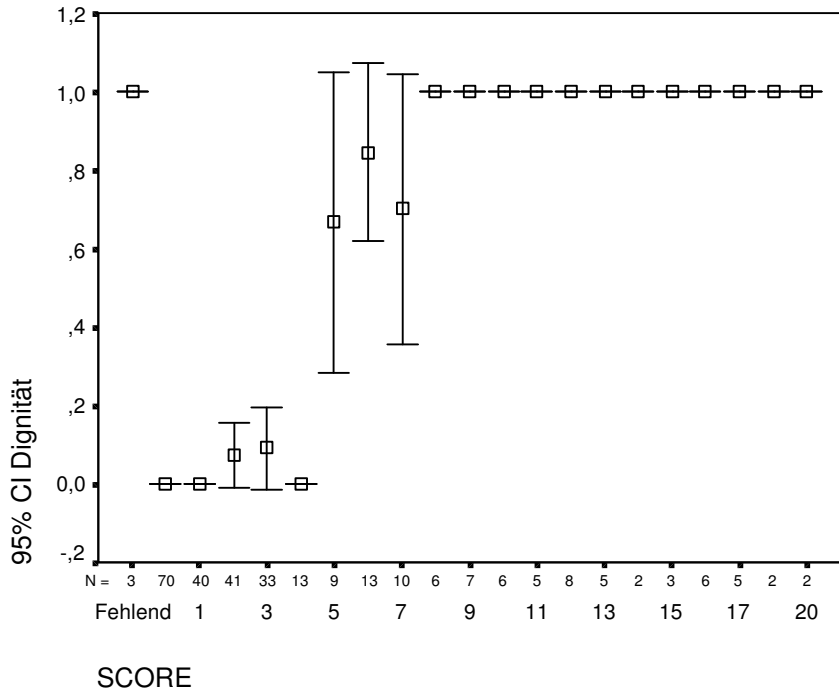


Abb.25 Balkendiagramm mit der Scorewerteverteilung auf 100% bezogen

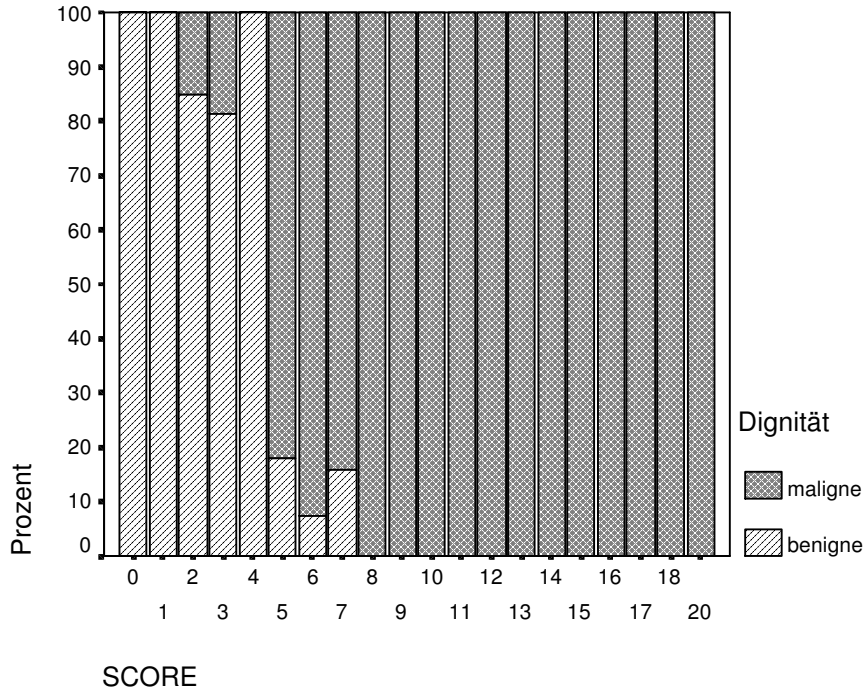
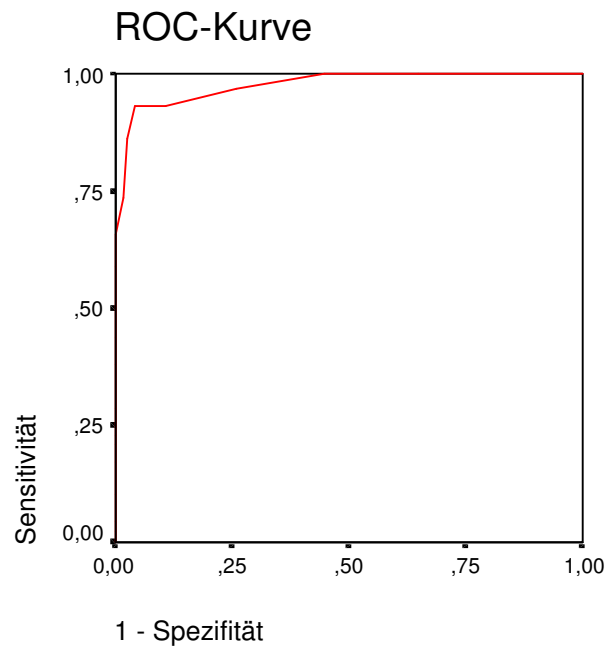


Abb.26 ROC- Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb.27 Tabelle zur Sensitivität, Spezifität, Positivem Vorhersagewert und negativem Vorhersagewert bei einem Cut-Off Wert von 5 SCORE mit dem Cut-Off Wert 5 – Dignität

		Dignität		Gesamt	
SCORE 5		benigne	maligne		
	Punktwert <5	Anzahl der TU	191	6	197
		% von SCORE 5	97,0	3,0	100,0
		% von Dignität	96,0	6,9	68,9
	Punktwert >=5	Anzahl der TU	8	81	89
		% von SCORE 5	9,0	91,0	100,0
		% von Dignität	4,0	93,1	31,1
Gesamt	Alle TU	Anzahl der TU	199	87	286
		% von SCORE 5	69,6	30,4	100,0
		% von Dignität	100,0	100,0	100,0

#### 4. Diskussion

In dieser Arbeit sollte ein Score zur sicheren präoperativen Dignitätsbeurteilung von Ovarialtumoren erstellt werden, um unnötige Laparotomien bei gutartigen Geschehen und unnötige primäre Laparoskopien bei bösartigen Tumoren zu vermeiden. Bei Karzinomen könnte damit eine unnötige zusätzliche Gefährdung der Patientin durch eventuelle Verschleppung von Tumormaterial während der Laparoskopie bzw. „second look“ Operationen vermieden werden. Eine hundertprozentige präoperative Sicherheit wird nie zu erreichen sein. Aber es gilt eine höchstmögliche „Trefferquote“ zu erreichen. Um die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen präoperativen Dignitätsmerkmale zu erhöhen, wurden diese schon in verschiedenen Arbeiten zusammengefasst, so zum Beispiel im RMI ( risk of malignancy index). Dieser erfasst die Vaginalsonographie, den Serumspiegel des Tumormarkers CA125 und den Menopausenstatus. Er erreichte bei Hagen (53) eine Spezifität von 95% bei einem Patientenkollektiv von 134 Patientinnen. Der als RMI1 Score bekannte Score, entwickelt von Jacobs et al.(59), enthält auch einen Sonographiescore, den Menopausenstatus und den Serumwert des Tumormarkers CA125. Er erreichte in seiner eigenen Auswertung eine Sensitivität von 85,4% und eine Spezifität von 96,9%. Der gleiche Score erreichte bei Davies (38) eine Sensitivität von 87% (71% bei Tingulstad (132)) und eine Spezifität von 89% (96% bei Tingulstad). Leichte Abwandlungen des RMI 1 Scores führten in der Patientengruppe von Tingulstad (132) zu einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 92%. Es ist also durchaus gerechtfertigt zu versuchen, die Scores durch leichte Abwandlungen zu verbessern.

In dieser Arbeit wurden noch einmal die eventuell einzubringenden Merkmale einzeln erfasst und dann einzeln und im Zusammenspiel betrachtet. In den neu erarbeiteten Score, welcher für jeden Untersucher anwendbar sein sollte, wurden zusätzlich zu den von Hagen und Jacobs eingebrachten Merkmalen auch der bimanuelle Tastbefund und die Zyklusstörungen mit aufgenommen. Die sonographischen Kriterien wurden neu aufgestellt. Mit diesem Score

wurde bei einem Patientenkollektiv von 289 Patientinnen eine Spezifität von 96% und eine Sensitivität von 93,1% erreicht. Das eigene Kontrollkollektiv, auf welches der neu entwickelte Score angewendet wurde, erreichte eine Sensitivität von 88,9% und eine Spezifität von 96,4%. Das Kontrollkollektiv erfasste 68 Patientinnen. Dem Score kann also eine gute Anwendbarkeit für die präoperative Dignitätseinschätzung bestätigt werden.

Ein Score kann nur als Richtlinie gelten. Jeder einzelne Fall sollte vor der Entscheidung über das endgültige Therapievorgehen vor allem bei eventueller Unsicherheit bzw. grenzwertigem Scorewert noch differenziert betrachtet werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei Hinzunahme der ärztlichen Erfahrung, der nicht im Score enthaltenen Malignitätskriterien und der Betrachtung von zusätzlichen Risikofaktoren für ein eventuelles Malignom, die Rate der primär „richtig“ gewählten Operationsmethode noch erhöht werden kann.

#### 4.1. Anamnestiche Daten

##### Alter, Menopausenstatus, Hormontherapie

In der Literatur wird das fortschreitende Alter als ein Risikofaktor für die Malignomentstehung des Ovars beschrieben (94). Dies ist sicherlich unbestritten. Ab dem 45. Lebensjahr steigt die Inzidenz laut Bender kontinuierlich (14) an und erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (103).

Der von Taylor entwickelte Score zieht das Alter sogar dem Menopausenstatus vor, weil es im Zusammenspiel der einzelnen Faktoren bei ihm die besseren Ergebnisse ergab (130).

In der vorliegenden Arbeit ergab die Altersbetrachtung aber keine wesentlichen Unterschiede zwischen den jeweiligen Altersgruppen bezüglich des prozentualen Anteils der malignen und der benignen Befunde. Eine leichte Zunahme der malignen Befunde war in der Altersgruppe von über 50 Jahren zu

verzeichnen. Hier waren 33,6% maligne. Demgegenüber waren in der Altersgruppe unter 50 Jahren 21,7% maligne Befunde zu verzeichnen. Aber statistisch ergab sich auch hier keine Signifikanz. Betrachtete man die kleiner unterteilten Altersgruppen, konnte eine kontinuierliche Zunahme der malignen Befunde mit zunehmendem Alter nicht festgestellt werden. Das Alter wurde daher nicht in den Score aufgenommen.

In den Literaturangaben findet man immer wieder, dass eine Hormontherapie, insbesondere die Einnahme von Ovulationshemmern, einen schützenden Faktor in Bezug auf die Entstehung von Ovarialmalignomen darstellt (112,130,140,146). In der vorliegenden Arbeit betrug der Anteil der Patientinnen, die im Verlauf ihres Lebens über einen längeren Zeitraum bzw. zum Zeitpunkt der Tumorfeststellung eine Hormontherapie eingenommen hatten, 32%. Insgesamt waren 93 Frauen hormontherapiert worden. Leider war aus den Akten der Zeitraum bzw. die Dauer der Hormoneinnahme nur sehr selten ersichtlich. Es konnte nur zwischen Einnahme und keiner Einnahme unterschieden werden. Somit fanden sowohl Patientinnen mit kurzer (Monate) als auch mit langer (über Jahre andauernder) Hormoneinnahme Eingang in die gleiche Gruppe. Möchte man eine Aussage treffen, kann man sagen, dass die hormontherapierten Frauen eine etwas geringere Malignitätsrate aufwiesen. Sie lag bei den Patientinnen mit Hormoneinnahme in früherer Zeit, also bei Ovulationshemmereinnahme, 10,5% niedriger als bei Patientinnen ohne jegliche Hormoneinnahme im Sinne von Östrogenen und/oder Gestagenen. Bei den Patientinnen mit Hormoneinnahme zum Zeitpunkt der Tumorfeststellung, also bei einer Substitutionstherapie, lag sie um 2,6% niedriger als ohne Hormoneinnahme. Man kann sagen, dass sich die Aussage: „Hormone haben einen schützenden Einfluss“ bestätigte, auch wenn das untersuchte Kollektiv nicht sehr groß war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit malignen Tumoren und Patientinnen mit benignen Tumoren konnte allerdings auch hier nicht festgestellt werden.

Bei der Betrachtung des Menopausenstatus ließen sich kaum Unterschiede zwischen post-, peri- und prämenopausalen Frauen feststellen. Der maximale Unterschied betrug 6,7% zwischen prä- und perimenopausalen Frauen. 28,3%

standen 35% malignen Befunden in der jeweiligen Gruppe gegenüber. Bei den postmenopausalen Frauen lag die Malignitätsrate bei 32,1%. Da aber in der Gruppe der perimenopausalen Gruppe nur 20 Patientinnen ausgewertet werden konnten, kann hier keine statistisch haltbare Aussage gemacht werden. Zudem hat sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied ergeben, so dass dieser Parameter schon aus diesem Grunde keinen Eingang in den Score gefunden hätte.

Dennoch sollten der Menopausenstatus, die Hormontherapie und das Alter in der anamnestischen Betrachtung keinesfalls außer Acht gelassen werden. Sie leisten einen gute Hilfestellung bei der Beurteilung von Tumoren. Wird bei einer postmenopausalen Frau ein Ovarialtumor diagnostiziert, besteht sicherlich eher die Gefahr eines malignen Geschehens, als wenn bei einer prä- oder perimenopausalen Frau ein Ovarialtumor festgestellt wird (120). Die funktionellen Tumoren treten in der Postmenopause in den Hintergrund. Laut Wilde und Hesselning sind 30 % der postmenopausalen Tumoren maligne (147). Auch eine frühe Menopause (unter 48 Jahren) sollte Beachtung finden, da auch sie ein Risikofaktor für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms sein kann (120).

Außerdem gibt der Menopausenstatus und auch in gewisser Weise das Alter entscheidende Hinweise auf die zu erwartende Morphologie des Ovars. Ein Abweichen von der Norm sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit nach sich ziehen.

#### 4.2. Symptome: Schmerz und Zyklusstörungen

##### Schmerz

Der Schmerz ist ein sehr subjektives Merkmal. Die Ursachen können sehr vielfältig sein. Beim Ovarialtumor können die Beschwerden z.B. größenbedingt sein oder durch einen schon vorhandenen Aszites hervorgerufen werden (103).

Im vorliegenden Patientenkollektiv ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen mit und ohne Malignom bei der

Betrachtung des Parameters „Schmerz und Druckbeschwerden“. Der Parameter wurde aufgrund der starken Abhängigkeit vom Empfinden der Patientin dennoch nicht in den Score mitaufgenommen.

Bei den Patientinnen mit benignen Befunden traten in 78,1% der Fälle keine Beschwerden auf. Das war ein sehr eindeutiges Ergebnis. Anhand der Beschwerdesymptomatik benigne von malignen Befunden abzugrenzen, scheint allerdings trotzdem schwierig zu sein. In der Malignomgruppe gaben 48 Patientinnen, das sind 53,3% Beschwerden an. Immerhin 49 Patientinnen mit gutartigen Tumoren gaben ebenfalls Beschwerden an. Schmerzangaben können also allenfalls den Verdacht auf einen eventuell malignen Tumor nahe legen, wenn andere Ursachen, wie Entzündungen oder extraovarielle Ursachen ausgeschlossen wurden. Sie sollten ein Achtungszeichen sein, welches häufig die Patientin erstmals zum Arzt führt.

#### Zyklusstörungen

Ovarialtumoren können bekanntermaßen Zyklusstörungen bzw. postmenopausale Blutungen hervorrufen (103). Laut De Wilde bilden 20-25% der malignen epithelialen Ovarialtumoren Östrogene, welche zu uterinen Blutungen führen (147). Auch in der vorliegenden Arbeit konnten Unterschiede zwischen den Häufigkeiten von Blutungsstörungen maligner und benigner Tumoren festgestellt werden. Diese waren zwar nicht so deutlich und in der Einzelbetrachtung waren sie auch nicht signifikant, aber im Zusammenspiel mit den anderen untersuchten Malignitätsmerkmalen ergaben die Blutungsstörungen dann doch signifikante Unterschiede zwischen den benignen und den malignen Tumoren. Waren Blutungsstörungen vorhanden, steckte nur in 42,1% ein Malignom dahinter, kamen aber weitere Parameter dazu, welche eine Malignität vermuten ließen, steigerte sich die Aussagekraft der Blutungsstörungen. Sie wurden deshalb in den Score mit einbezogen.

### 4.3. Klinische Untersuchung

#### Bimanuelle Tastuntersuchung

Die bimanuelle Tastuntersuchung hat heute als Methode zur Erkennung von Tumoren an Stellenwert etwas verloren. Tumoren können heute früher, das heißt, wenn sie manuell noch gar nicht tastbar sind, erkannt werden. Ist aber ein Tumor tastbar, kann der Tastbefund sehr wohl zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren beitragen. Maligne Tumoren sind dann meist wenig mobil, haben eine unregelmäßige Oberfläche und sind schlecht vom umliegenden Gewebe abgrenzbar.

In der vorliegenden Arbeit waren 20,1% aller Tumoren nicht palpabel. Darunter befanden sich 4 maligne Tumoren, d.h. 4,4% der malignen Tumoren waren nicht tastbar. Anders ausgedrückt war ein Tumor in 93,1% gutartig, wenn er nicht palpabel war.

War der Tumor palpabel, schlecht abgrenzbar und immobil handelte es sich in 62,5% um einen bösartigen Tumor. War er dagegen gut abgrenzbar und mobil, stellte sich der Tumor in 83,5 % als gutartig heraus. Der bimanuelle Tastbefund kann also eindeutige Hinweise auf die Dignität eines Tumors geben, was sich auch in der statistischen Signifikanz widerspiegelte. Er fand somit berechtigterweise Eingang in den Score. Außerdem kann der Tastbefund bei der Entscheidungsfindung helfen, ob es sich bei einem im Sonogramm verdächtigen Tumor mit Hinweisen auf ein Dermoid tatsächlich um ein Teratom handelt. Hier kann z.B. der Tumor sonographisch unscharf, palpatorisch jedoch scharf begrenzt sein.

### 4.4. Labordaten

Der Tumormarker CA 125 wird in der Literatur sehr unterschiedlich betrachtet. Die einen sehen ihn nur als aussagekräftig an, wenn er als Verlaufsparameter bei der Karzinomtherapie angewendet wird (42,80), die anderen schreiben ihm auch als Dignitätsparameter in der präoperativen Tumoreinschätzung eine Bedeutung zu (8,9,16,44,45,47,56,65,67,80,83,86,114,141,151). Sicher ist,

dass man ihn nicht losgelöst von anderen Faktoren sehen kann, da sonst Fehldiagnosen eintreten können und eine Endometriose oder eine einfache Entzündung zum Karzinomverdacht führen kann (58). Sieht man den Parameter aber im Zusammenhang mit den anderen präoperativen Diagnosekriterien, kann ihm eine hohe Bedeutung in der präoperativen Diagnostik beigemessen werden. Unterschiedlich sollten auch die Werte prä- und postmenopausaler Frauen betrachtet werden (86). Bei postmenopausalen Frauen liegen die Normwerte etwas niedriger als bei prämenopausalen Frauen. Auch sind Differentialdiagnosen wie z.B. die Endometriose oder eine eventuelle Schwangerschaft im postmenopausalen Alter sehr unwahrscheinlich. Anamnestische Daten, wie z.B. eine frühere HE und oder regelmäßiger Nikotingenuß können die Tumormarkerwerte senken (98).

In unserem Kollektiv, in dem entzündliche Geschehen, rückbildungsfähige funktionelle Geschehen sowie Endometriosegeschehen weitestgehend ausgeschlossen wurden, hatte der Tumormarker CA 125 eine statistisch signifikante Unterscheidungskraft zwischen benignen und malignen Tumoren. Man kann in dieser Arbeit schon bei alleiniger Betrachtung des Tumormarkers deutliche Unterschiede zwischen den Werten maligner und benigner Tumoren feststellen. Bei 95,4% der gutartigen Geschehen (89% bei der eigenen Kontrollgruppe) war der Tumormarkerwert im Normbereich (unter 20 E/ml). Anders ausgedrückt, war der Tumormarkerwert kleiner als 20 E/ml, handelte es sich in 88,4% (96,1% der Kontrollgruppe) um ein benignes Geschehen. Von 199 Patientinnen mit benignen Geschehen zeigten 9 Patientinnen erhöhte CA 125 Werte. Davon hatten 8 Patientinnen leicht erhöhte Werte (<50 E/ml). Hierunter waren 3 funktionelle Geschehen, eingeschlossen 2 Schokoladenzysten, und ein Myom. Einmal war der Wert bei einem benignen Geschehen über 50 E/ml erhöht. Hierbei handelte es sich um einen entzündlichen Prozess. In allen anderen Fällen mit CA 125 Werten zwischen 50 und 1000E/ml handelte es sich um einen malignen Prozess, das heißt 97,1% der Tumore mit Werten zwischen 50 und 1000E/ml waren maligne. Bei Erhöhung des CA 125 Wertes über 1000 E/ml war der Tumor in 100% bösartig. In der Kontrollgruppe gab es keinen benignen Befund mit einem

Tumormarkerwert CA 125 über 50E/ml. Es wurden 6 benigne Tumoren und ein maligner Tumor mit einem Wert zwischen 20 und 50 E/ml gefunden. Bei den benignen Geschehen handelte es sich um ein Leiomyom, eine Endometiosezyste, ein Papillom, ein Dermoid sowie ein seröses und ein muzinöses Zystadenom.

Man kann also sagen, dass bei Tumoren mit Werten >50 E/ml relativ sicher von einem malignen Geschehen ausgegangen werden kann. Differenziert muss man vor allem Tumoren betrachten, deren CA 125 Wert im Bereich zwischen 20 und 50 E/ml liegt. Er wurde so gewählt, weil schon während der Datenaufnahme deutliche Dignitätsunterschiede zu den Tumoren mit darunter und den darüber liegenden Tumormarkerwerten ersichtlich wurden. Dieser Bereich stellt somit den Grenzbereich dar. Hier waren eben schon 61,9% maligne, aber noch 38,1% benigne Prozesse zu beobachten. Es ist in diesem Bereich also besonders wichtig, den Tumormarkerwert im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren zu betrachten (84).

Eine Sonderstellung nehmen die Borderline-Tumoren, in dieser Arbeit zu den malignen Prozessen gezählt, ein. Von den insgesamt 8 ausgewerteten Borderline-Tumoren hatten 6 Normwerte und 2 waren nur leicht erhöht. Borderline Tumoren werden aber immer schwierig präoperativ einzuschätzen sein, weil sie eine Zwischenstellung zwischen sicher benignen und malignen Tumoren einnehmen und nicht die eindeutigen Malignitätskriterien aufweisen. Ebenso entgehen die Karzinome im frühen Stadium noch häufig, in Literaturangaben bis zu 50%, der Feststellung durch eine Tumormarkerbestimmung, weil sie Werte im Normbereich aufweisen. In den Arbeiten wurde aber meist ein Grenzwert von 35 E/ml gesetzt, um falsch positive Ergebnisse zu verringern (96). Zu beachten ist, dass postmenopausale Frauen niedrigere Normalwerte aufzuweisen scheinen (17,91,128). Bei uns entginge ca. ein Drittel der Karzinome ihrer Entdeckung, wenn nur durch den CA125 Wert gewichtet würde. Es ist also immer wieder auf die Bedeutung der Betrachtung der einzelnen Malignitätsmerkmale im Zusammenspiel mit den anderen Malignitätsmerkmalen zu verweisen.

Festzustellen ist aber, dass wenn erhöhte Werte vorliegen ein Achtungszeichen zu setzen ist. Der Tumormarker CA 125 ist mit Sicherheit ein bedeutender Faktor mit hoher Aussagekraft in einem Scoresystem. Daher auch der hohe Punktwert im neu entwickelten Score.

Auch der Tumormarker CA199 kann beim Ovarialkarzinom eine Rolle spielen. Er ist zwar nicht so spezifisch wie der CA125 Marker, kann aber manchmal gerade bei z.B. muzinösen Ovarialkarzinomen und Borderline Tumoren (44,117) eine Entscheidung erleichtern, da hier oft keine erhöhten CA125 Werte vorliegen. Der CA199 Wert wurde in dieser Arbeit nur am Rande betrachtet, sollte also nicht in den Score miteinbezogen werden. Es zeigten sich statistisch auch keine signifikanten Unterschiede, aber bei einem erhöhten Wert über 60E/ml, lagen in 76,5% Malignome vor. CA199 kann also als ergänzender Faktor betrachtet werden. Auch andere Marker wie CEA und SCC können in einigen Fällen zur Diagnosefindung beitragen (114).

#### 4.5. Sonographische Auswertung

Die Sonographie stellt heute das wichtigste diagnostische Mittel dar, um Ovarialtumoren einerseits zu entdecken, und andererseits ihre Dignität einzuschätzen (79,92,99,117,142). Durch die Sonographie ist es möglich geworden, Tumoren schon sichtbar zu machen, bevor sie palpiert werden können. Die Aufgabe des Untersuchenden besteht nun darin, zu entscheiden, ob es sich um ein funktionelles Geschehen, einen benignen oder einen malignen Tumor handelt und welche Therapieoptionen bestehen. Die richtige präoperative Beurteilung eines Ovarialtumors hängt sehr von der Erfahrung des Untersuchers ab (132). Es muss eine Übertherapie z.B. rückbildungsfähiger funktioneller Geschehen vermieden werden. Aber es sollte auch nicht leichtfertig versucht werden, einen Tumor primär laparoskopisch zu entfernen, wenn man sich nicht sicher ist, welche Dignität wahrscheinlich vorliegt. Die

Patientin sollte nicht einem zusätzlichen Risiko z.B. einer Tumoraussaat ausgesetzt werden.

Seit der Einführung zunächst der abdominellen und später der vaginalen Sonographie sind die einzelnen Dignitätskriterien eines Tumors im Ultraschall vielfach untersucht und festgelegt worden. In viele Scores zur Beurteilung von Ovarialtumoren fand die Sonographie Eingang. In der vorliegenden Arbeit sollten nun die einzelnen sonographischen Kriterien noch einmal einzeln und dann im Zusammenspiel mit den anderen sonographischen und nicht sonographischen Faktoren (anamnestische, klinische- und Labordaten) betrachtet werden. Der Ultraschallbefund sollte nicht als Ganzes sondern die aussagekräftigen Kriterien sollten jeweils einzeln Eingang in den Score finden. Ziel war es zu vermeiden, dass es wieder der Entscheidung des Untersuchers vorbehalten bleibt, die sonographische Dignität des Tumors festzulegen. Außerdem sollte herausgefunden werden, welche Aussagekraft jedes einzelne sonographische Merkmal im Zusammenspiel mit den anderen behält um es dann in den zu entwickelnden Score einzubringen.

#### Sonographische Größe

Der sonographischen Größe wird eine sehr unterschiedliche Bedeutung bei der Entscheidung, ob es sich um ein malignes oder benignes Geschehen handelt, beigemessen. Während Lehmann- Willenbrock 1991 (72) und Bischofberger 1994 (15) keinen wesentlichen Hinweis auf die Tumordignität durch die Tumorgröße in ihren Kollektiven finden konnten, stellte Obwegeser (93) signifikante Unterschiede fest. Er sah in einer Größe von mehr als 10,5 cm einen eindeutigen Malignitätshinweis, mit Ausnahme des muzinösen Kystadenoms, dessen durchschnittliche Größe bei 12,5cm lag. Dieses sei aber anhand seiner typisch zystischen, septierten Areale erkennbar. Obwegeser fand kein Malignom unter 5cm.

In unserer Arbeit fanden wir ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede bei der sonographischen Größe von Tumoren. Dennoch nahmen wir dieses Kriterium nicht mit in den Score auf, da schon lange bekannt ist, dass auch

benigne Tumoren sehr wohl enorme Größen erreichen können und uns dieser Faktor eine zu große Kollektivabhängigkeit vermuten lässt. In der Kategorie von 10-20 cm wurden 14 benigne und 10 maligne Tumoren gefunden. Erst ab einer Größe von über 20 cm wurden nur noch maligne Geschehen gesehen. Andererseits waren schon unter den Tumoren mit einer Größe von 2-5cm 15 Malignome. Bei den benignen Tumoren zwischen 10 und 20 cm handelte es sich in 7 Fällen um seröse Zystadenome und nur in 2 Fällen um muköse Zystadenome. Somit sollte unserer Ansicht nach die sonographische Größe nur zusätzlich betrachtet werden, z.B. um eine sichere Bergung des Tumors in toto gewährleisten zu können, wenn man eine laparoskopische Entfernung in Erwägung zieht.

#### Echogenität und Struktur

Der sonographischen Echogenität und Struktur wird auch in anderen Arbeiten ein gute Aussagekraft zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Ovarialtumoren zugeschrieben (33,43,79). Unilokuläre Zysten stellten sich bei Obwegeser et al. (93) in 98% als benigne heraus. Die Malignitätsrate stieg auch bei ihm mit dem Vorhandensein von soliden Anteilen. Waren diese soliden Anteile echoreich, verdichtete sich der Malignitätsverdacht. Diese Verhältnisse ließen sich bei uns in etwa bestätigen. Auch hier waren unilokuläre Zysten in 94,6% benigne Tumoren. Waren die Zysten gekammert, handelte es sich noch in 77,2% um gutartige Geschehen, solide Tumoren waren nur in 54,5% benignen Natur. Die höchste Malignitätsrate wiesen, wie erwartet, die zystisch-soliden Tumoren mit 71,6% auf. In der Kontrollgruppe bestätigte sich, dass zystisch solide Strukturen am malignitätsverdächtigsten sind. Hier waren 97% der einfachen Zysten benignen Natur und 42,1% der als zystisch, solide Tumoren beschriebenen Befunde waren maligne. Einfache gekammerte Zysten und einfache solide Tumoren waren in 100% benignen Natur. Bei der Echogenität waren die Zahlen nicht so eindeutig. Waren echogene Anteile vorhanden, lag in 60,9% ein Malignom vor. Sonographisch echoleere Zysten, stellten sich in 88,1% als ein gutartiger Tumor heraus. Wenn der Tumor sich

echoarm darstellte, handelte es sich immerhin noch in 75% der Fälle um ein gutartiges Geschehen.

Wie oben ersichtlich waren die sonographische Echogenität und Struktur zunächst einzeln betrachtet worden. Außerdem sind unterschiedliche Einteilungen ausgewertet worden, um die bestmögliche für die Scoreerstellung zu finden. Zunächst war die Echogenität in 6 Untergruppen untergeteilt worden: echoleer, echoarm, echoreich, echoleer/echoarm, echoleer/echoreich und echoarm/echoreich. Schon hier konnten statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden. Die Fallzahlen erschienen in dieser Unterteilung in den einzelnen Untergruppen z.T. jedoch sehr gering. Außerdem verlor sie während der logistischen Regression an Aussagekraft. Das uns als wichtig erscheinende Merkmal Echogenität wäre aus der Scoreerstellung herausgefallen. Aus diesem Grund wurden zwei weitere Einteilungen vorgenommen und ausgewertet.

Die eine kann dem Ergebnisteil entnommen werden, die andere betrachtete nur das Vorhandensein von echogenen Anteilen. Dieses schien, wie schon in anderen Arbeiten beschrieben (79,93), einen Malignitätshinweis zu geben. Alle Einteilungen zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen malignen und benignen Tumoren. In der Scoreerstellung wären sie jedoch alle unberücksichtigt geblieben, da sich ihre statistische Signifikanz im Zusammenspiel mit den anderen Kriterien verringerte.

Die Struktur war in einfach zystisch, gekammert/zystisch, zystisch/solide und solide unterteilt worden. Mit dem Vorhandensein solider Anteile stieg die Malignitätsrate. Auch das Merkmal Struktur wies einzeln gesehen statistisch signifikante Unterschiede auf. Im Zusammenspiel verhielt es sich aber ähnlich wie die Echogenität. Es büßte an Aussagekraft ein und wäre als Merkmal nicht in den Score mitaufgenommen worden. Aufgrund dessen und weil die Merkmale Echogenität und Struktur eng zusammenhängen, wurden beide zu einem Merkmal zusammengefasst. So behielten sie auch während der logistischen Regression ihre Aussagekraft. Das zusammengefasste Merkmal blieb statistisch signifikant. Im Score wurde ein Punkt vergeben, wenn echoreiche bzw. solide Anteile vorhanden waren.

Bei Betrachtung der Ergebnisse, in denen Tumorstruktur und Tumorechogenität zusammengefasst wurden, könnte der Eindruck entstehen, dass durch das Zusammenfassen keine eindeutigere Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren möglich geworden ist. Waren solide oder echoreiche Anteile vorhanden, handelte es sich nur in 60,2% um ein malignes Geschehen. Waren keine soliden oder echogenen Anteile sichtbar, ergab die histologische Auswertung nur in 87,6% ein gutartigen Tumor. In der Einzelauswertung mag sich dieser Eindruck bestätigen. Aber die Zusammenfassung war vorgenommen worden, um beide Merkmale in den Score mit einfließen lassen zu können. In der statistischen Berechnung mittels der logistischen Regression konnte dann gezeigt werden, dass das „zusammengefasste Merkmal „Echostruktur“ im Zusammenspiel mit den anderen sonographischen und nichtsonographischen Merkmalen seine Aussagekraft behielt und somit berechtigter Weise Eingang in den Score fand.

#### Homogenität

Ist ein Tumor inhomogen, gilt dieser erst mal als malignitätsverdächtig (125). Aber es gibt auch gutartige Tumoren, die sonographisch inhomogen erscheinen z.B. inhomogene Strukturen beim Dermoid und das mögliche heterogene Erscheinungsbild von Rezidiven einer Endometriosezyste. Es gilt also herauszustellen, inwieweit ein inhomogenes Erscheinungsbild wirklich auf ein Ovarialkarzinom hinweisend ist. In unserem Kollektiv bestätigte sich, dass inhomogene Strukturen eine Malignität aufzeigen können. 71,7% ( 70% der Kontrollgruppe) der Tumoren mit inhomogenen Strukturen stellten sich als bösartig heraus. Dagegen waren die Tumoren mit homogenen Strukturen in 89,2% (96,4%) benigne. Da dieses Merkmal auch während der logistischen Regression statistisch signifikante Unterschiede zeigte, wurde es in den Score aufgenommen.

### Septierung

Ebenfalls als malignitätsverdächtig gelten verdickte Septen (10,33,52). Zarte Septen können auch bei benignen Tumoren, z.B. muzinösen Zystadenomen vorkommen. In unserem Kollektiv waren 76,5% (94,7% der Kontrollgruppe) der zart septierten Tumoren benigne. Aber es kamen auch in dieser Gruppe immerhin 23,5% maligne Prozesse vor. Wurden die anderen Faktoren mit den zarten Septen zusammen betrachtet, ließ sich feststellen, dass auch zarte Septen ein Achtungszeichen darstellen sollten. Deshalb wurde ihnen im Score ein Punktwert von 1 zugeteilt. Verdickte Septen oder Septen mit Auflagerungen sind eindeutig malignitätsverdächtig. Hier waren 88,2% (87,5% der Kontrollgruppe) maligne. Da auch in der Scoreerstellung diese Gruppe so eindeutige Ergebnisse aufzeigte, wurden ihr im Scoresystem 2 Punkte zugeteilt. Dem Kriterium Septen wurde auch eine hohe Bedeutung beigemessen, weil es für jeden Untersucher leicht darstellbar und beurteilbar ist. Subjektive Einflüsse auf die Beurteilung sind hier relativ gering. Auffällig war, dass Borderline- Tumoren zu je 37,5% zarte und verdickte Septen aufwiesen.

### Proliferationen

Auch Proliferationen stellen ein Malignitätskriterium dar (20,43,51,52). Sie sind allerdings für den ungeübten Untersucher teilweise etwas schwerer zu beurteilen. Während der Datenaufnahme ließ sich bei Betrachtung der sonographischen Bilder feststellen, dass es sehr vom Untersucher abhing, wie ein Tumor im Hinblick auf die Proliferationen beurteilt wurde. Dennoch ist dieser Parameter als sehr bedeutungsvoll anzusehen. Es ergaben sich sowohl einzeln als auch im Zusammenspiel mit den anderen Merkmalen signifikante Unterschiede zwischen den Dignitätsgruppen. Tumoren ohne sonographisch sichtbare Proliferationen waren in 79,8% (98,2% der Kontrollgruppe) benigne. Tumoren mit Proliferationen waren in 70,7% (80% der Kontrollgruppe) maligne. Es ist darauf hinzuweisen, dass hier die Borderline – Tumoren mit 62,5% auffällig oft dieses Malignitätsmerkmal aufwiesen. Auch Pascual (101) fand auffällig oft (in 63%) papilläre Strukturen bei Borderline Tumoren. Bei

den hochdifferenzierten Karzinomen konnten allerdings nur in 33,3% Proliferationen gesehen werden. Auch die niedrig differenzierten Malignome wiesen nur in 43% Proliferationen auf. Aber hier ist wohl entscheidend, dass bei Vorliegen von Proliferationen ein Achtungszeichen zu setzen ist. So wurde bei Vorhandensein von Proliferationen ein Punktwert von 2 im Score festgelegt.

### Begrenzung

Als weiteres Malignitätskriterium gilt eine unscharfe Begrenzung (125). Auch sie schien den Untersuchern weniger Schwierigkeiten zu bereiten. Ihre Zahlen- und Prozentwerte waren dann auch relativ eindeutig. Lag eine glatte Begrenzung vor, war wie erwartet eine hohe Prozentzahl (87,2%) der Tumoren benigne (93,3% der Kontrollgruppe). Bei unscharfer Begrenzung lagen in 86,8% (83,3%) maligne Tumoren vor. Auch hier sind Borderline Tumoren schlecht zu erkennen. Nur einer von 8 Tumoren zeigte eine unscharfe Begrenzung. Auch die Dermoiden zeigten nur in einem von 8 Fällen eine sonographisch unscharfe Begrenzung, obwohl ihnen in der Literatur teilweise eine solche nachgesagt wird (66,125). Hochdifferenzierte Malignome zeigten immerhin noch in 66,7% eine scharfe Begrenzung. Außer beim Dermoid lag aber die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einer sonographisch unscharfen Begrenzung um ein benignes Geschehen handelte, weit unter 10%. Somit ist nicht nur statistisch gesehen die Unterscheidungskraft dieses Merkmals augenscheinlich. Im Score erhielt das Vorliegen einer unscharfen Begrenzung deshalb einen Punkt.

### Aszites

Das Vorhandensein von freier Flüssigkeit stellte in unserem Patientenkollektiv eins der eindeutigsten Kriterien dar. Sind vorher andere Aszitesursachen wie z.B. Lebererkrankungen ausgeschlossen worden, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem malignen Prozess ausgegangen werden. In nur einem Fall mit vorgefundenem Aszites lag ein benignes Geschehen (ein Dermoid) vor. Wurde also freie Flüssigkeit im Ultraschall gesehen, stellte sich

histologisch in 96,9% (100% der Kontrollgruppe) ein maligner Tumor heraus. Daher und wegen den Ergebnissen bei der logistischen Regression wurde diesem Merkmal bei Vorhandensein im Score ein Punktwert von 3 zugeordnet. Bei Prömpeler et al. (105) war der Aszites ebenfalls eins der aussagekräftigsten Merkmale in der präoperativen sonographischen Diagnostik von Ovarialtumoren. Bei Obwegeser (93) war beim Vorliegen von Aszites nur in 76% ein malignes Geschehen gefunden worden. Es ist aber aus seiner Arbeit nicht ersichtlich, ob andere zu freier Flüssigkeit im Bauchraum führende Geschehen ausgeschlossen worden waren. Er spricht von freier Flüssigkeit und zusätzlich vorhandenem Adnextumor in seiner Arbeit.

Insgesamt gesehen bestätigte sich in dieser Arbeit also die hohe Aussagekraft der Sonographie, insbesondere die der Vaginalsonographie. Diese ist gegenüber der Abdominalsonographie meist aussagekräftiger, weil sie empfindlicher ist. Allerdings ist die Vaginalsonographie bei großen Tumoren doch der Abdominalsonographie unterlegen. Hier kann mit der Vaginalsonographie nicht der gesamte Tumor dargestellt werden. Der Untersucher muss also entscheiden, mit welcher Methode er den Tumor für sich am besten darstellen kann bzw. beide Methoden anwenden. Die bekannten Malignitätskriterien wurden in dieser Arbeit nach ihrer Aussagekraft gewichtet und neu formiert in den Score eingebaut. Jedes sonographische Merkmal kann Malignitätshinweise liefern und im Zusammenspiel mit den anderen sonographischen und nicht sonographischen Kriterien einen Verdacht erhärten. Im Einzelfall kann aber auch nur ein einziges Merkmal malignitätsverdächtig, dafür aber sehr eindrucksvoll ausgebildet sein. Es muss also weiterhin jedes sonographische Merkmal betrachtet werden, unabhängig davon, ob es im Score enthalten ist oder nicht. Der Score soll nur eine Entscheidungshilfe bzw. eine Richtlinie sein. Ist der Score grenzwertig, kann auch ein nicht enthaltenes Merkmal dem Untersucher bei seiner Entscheidung, ob es sich um einen bösartigen Tumor handelt oder nicht, sehr hilfreich sein. Letztendlich trifft er die endgültige Entscheidung.

#### 4.6. Analyse der gewonnen Scorewerte

Um einen Eindruck über die gewonnen Scorewerte zu vermitteln, wurden die errechneten Werte graphisch in einem Flächendiagramm dargestellt (Abb.22,23). Hier kann man sehr gut die Verteilung der einzelnen Werte erkennen. Benigne Geschehen weisen deutlich niedrigere Scorewerte auf als die malignen Tumoren.

Es ist ersichtlich, dass ab einem Wert von 5 Punkten die Malignomrate deutlich ansteigt und sogar überwiegt. Daher wurde hier der Cut-Off festgesetzt. Für diesen Wert konnte auch eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Unter 87 Patientinnen, welche einen Scorewert größer gleich fünf erreichten, fand sich bei 81 Patientinnen (das entspricht einer Prozentzahl von 91%) histologisch ein Malignom. Bei einem Scorewert unter 5 traten nur sehr vereinzelt Malignome auf. Bei den Scorewerten 0 und 1 kann man relativ sicher sagen, dass es sich um einen benignen Prozess handeln wird. Hier traten in unserem Kollektiv keine Malignome auf. Bei den Scorewerten 2 und 3 wurden jeweils 3 Malignome gefunden. In Prozenten ausgedrückt waren dieses 7,3 bzw. 9,1% innerhalb der jeweiligen Scorewertgruppe. Dabei handelte es sich dreimal um einen Borderline Tumor, zweimal um ein hochdifferenziertes Karzinom und einmal um ein mittelgradig differenziertes Malignom. Auch in dieser Arbeit zeigte sich, wie schwierig es ist, Borderline Tumoren von benignen Befunden abzugrenzen.

Ab dem Scorewert 5 kehrte sich das Verhältnis zwischen benignen und malignen Geschehen um. Hier überwogen die malignen Geschehen. Dieses ist deutlich in den Graphiken erkennbar. Beim Wert 5 waren bereits 66,7% der Befunde maligne. Für den Wert 7 ergab die histologische Untersuchung bereits in 70% maligne Geschehen und ab dem Scorewert 8 wurden nur noch bösartige Tumoren nachgewiesen. Die Verteilung der malignen Tumoren auf die Scorewerte über 5 ist den Abb. 20 und 21 zu entnehmen. Bei unserer eigenen Kontrollgruppe trat einmal ein Borderline Tumor beim Scorewert 0 auf, was wiederum die schwierige präoperative Diagnose eines Borderline Tumors

verdeutlicht. Bei Borderline Tumoren erscheint eine präoperative Fehleinschätzung als benigner Tumor allerdings nicht als so schwerwiegend wie bei Malignomen. Die vollständige Entfernung des Tumors wird als eine ausreichende Therapie angesehen. Bei jungen Frauen kann bei gesicherter Metastasenfreiheit fertilitätserhaltend operiert werden. Bei peri- und postmenopausalen Frauen sollte eine Ovariectomie beidseits erfolgen möglichst mit einer Hysterektomie und Omentektomie verbunden (48,77,136,152). Jeder Tumor, auch ein sicher benigner Tumor, sollte ohne dessen Verletzung herausgenommen werden. Es besteht also kein zusätzliches Risiko bei einer endoskopischen Operation eines Borderline Tumors gegenüber einer offen chirurgischen Operation, wenn der Tumor gemäß den onkologischen Vorsichtsmaßnahmen sicher geborgen wird (37).

Alle anderen bösartigen Befunde wiesen in unserer Kontrollgruppe Scorewerte größer gleich 7 auf.

Betrachtet man nun die einzelnen Scorewerte der benignen Geschehen, ist ersichtlich, dass bereits über 55% im Scorebereich 0-1 angesiedelt sind. Hier kann man ja mit relativer Sicherheit von einem gutartigen Tumor ausgehen. 40,7% ergaben einen Scorewert zwischen 2 und 4, bei denen immer noch mit relativer Sicherheit von einem gutartigen Tumor ausgegangen werden kann. 4% aller gutartigen Tumoren ergaben einen Scorewert, der im kritischen Bereich zwischen den Werten 5-7 lag. Laut Score hätte man also einen bösartigen Befund erwarten können. Es handelte sich bei diesen benignen Befunden um 4 seröse Zystadenome, ein seröses Zystadenofibrom, einen funktionellen Ovarialtumor, einen entzündlichen Prozess und ein Dermoid.

Einen hundertprozentig zutreffenden Score wird man nicht erstellen können. Dafür sind die Erscheinungsformen der Ovarialtumoren zu vielfältig. Es wird also immer einen Grenzbereich geben. Dieser bedarf bei Unsicherheit als ergänzende Faktoren noch einer zusätzlichen Betrachtung der nicht im Score enthaltenen Merkmale bzw. begünstigender anamnestischer Daten eines malignen Geschehens. So kann ein Malignitätsverdacht noch weiter untermauert und die noch möglichen benignen Befunde präoperativ abgegrenzt werden. Dermoiden zum Beispiel erscheinen sonographisch vor

allem einem nicht so erfahrenen Untersucher oft malignitätsverdächtig. So sind sie auch in einem Score zum Teil schlecht von malignen Geschehen abgrenzbar. Für den geübten Untersucher sind Dermoiden aber trotz vorliegender Malignitätskriterien wie zum Beispiel unscharfer Abgrenzbarkeit und inhomogener Strukturen oft anhand ihrer spezifischen Merkmale wie zum Beispiel dem Kopfhöcker und kalkdichten Strukturen im Sonogramm erkennbar. Sollte also ein grenzwertiger Scorewert bei vorliegenden Dermoidkriterien auftreten, ist der Scorewert vernachlässigbar.

#### 4.7. Zusammenhang zwischen Score und Diagnose

Eine Überprüfung der Übereinstimmung zwischen Score und Diagnose ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Das Patientenkollektiv war insoweit vorselektiert, als dass funktionelle und entzündliche Geschehen soweit es möglich war, vorher ausgeschlossen wurden. Auch Patientinnen mit vorher bekannten bösartigen Erkrankungen, welche einen Schluss auf Ovarialmetastasen nahe legten, wurden von der Statistik ausgeschlossen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass mit dem entwickelten Score eine präoperative Entscheidung über die Dignität eines Tumors getroffen werden kann, welche dann auch im histologischen Befund bestätigt werden kann, ist sehr hoch. Für ein Patientinnenkollektiv mit einem Ovarialtumor, welches die Ausschlusskriterien für diesen Score erfüllt, kann ab einem Scorewert von 5 ein malignes Geschehen angenommen werden. Liegt der Wert unter 5 kann man von einem benignen Geschehen ausgehen. Gewisse Schwierigkeiten bereiten wie erwartet bei den benignen Tumoren die Dermoiden sowie die Borderline Tumoren bei den malignen Geschehen. Hier ist der Untersucher und seine Erfahrung zusätzlich gefordert. Das Erkennen von Borderline Tumoren wird allerdings in absehbarer Zukunft wohl noch länger Schwierigkeiten bereiten, da ihr Tumorverhalten eben zwischen dem Verhalten von benignen und malignen Tumoren angesiedelt ist.

Die diagnostische Wertigkeit des Ovarialtumorscores wurde untersucht. Es zeigte sich sowohl eine hohe Spezifität als auch eine hohe Sensitivität für den Cut-Off Wert von 5. Die Spezifität betrug 0,96, die Sensitivität 0,93. Der positive Vorhersagewert lag bei 0,91 und der negative Vorhersagewert lag bei 0,97. In der eigenen Kontrollgruppe, die zur praktischen Überprüfung des neu entwickelten Scores dienen sollte, wurde eine Spezifität von 0,96 und eine Sensitivität von 0,89 erreicht. Diese Zahlen können eindeutig das Zutreffen des Scores belegen. Somit liegt die Wahrscheinlichkeit, an einem bösartigen Ovarialtumor erkrankt zu sein, bei 91 %, wenn ein Scorewert über 5 vorliegt. Bei einem Scorewert von kleiner 5 ist die Wahrscheinlichkeit nicht an einem malignen Tumor erkrankt zu sein 97%. Die ROC-Kurve verdeutlicht eindrücklich, dass eine sehr gute Balance zwischen Sensitivität und Spezifität getroffen und ein für diesen Score optimaler Cut-Off Wert gewählt wurde. Die Fläche unter der Kurve ist maximal groß.

Es wurden schon viele Versuche unternommen, Möglichkeiten zu finden, einen Ovarialtumor präoperativ richtig einzuschätzen (4,6,7,34,97,98,116,131,133, 137). Es gilt primär die effektivste und sicherste Behandlungsmethode für die Patientinnen zu finden und eine Über- bzw. Untertherapie mit Prognoseverschlechterung für die Patientin zu vermeiden. Die einen bevorzugen ein Scoresystem und versuchen ihre Scores immer weiter zu verbessern (6,16,19,41,76,104,134) die anderen lehnen ein Scoresystem ab. Dass es lohnenswert ist, an der Verbesserung von Scores zu arbeiten, zeigen die Sensitivitäts- und Spezifitätsverbesserungen durch nur geringfügige Abwandlungen der Scores und damit der Cut- Off Werte (88). Die Zusammensetzungen der Scores sind seit einiger Zeit nahezu gleich geblieben. Sie ist sowohl in ihrer Aussagekraft über die Dignität eines Tumors als auch in ihrer Kostenintensität am effektivsten.

Den zentralen Ansatzpunkt bildet die Sonographie. Oft mit eingeschlossen ist auch der Tumormarker CA 125. Bei Hagen, Jacobs und Tingulstad fand zusätzlich der Menopausenstatus Eingang in ihren jeweiligen Score. Auch

reine Sonographiescores wurden entwickelt, die aber meist nicht die Spezifitätswerte erreichen, wie die zusammengesetzten Scores (41,46,85). Der Mainzer Score erreichte allerdings in der Arbeit von Weber et al. (144) bei postmenopausalen Frauen auch eine Spezifität von 91,2%. In der vorliegenden Arbeit fanden neben sonographischen Kriterien und dem Tumormarker CA 125 auch der bimanuelle Tastbefund und die Zyklusstörungen Eingang in den Score. Damit konnten Sensitivität und Spezifität verbessert werden. Diagnostische Verfahren wie die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie sind bei der Erkennung und Beurteilung von Ovarialtumoren meist der Sonographie unterlegen v.a. was die Sensitivität betrifft (49,111). Die Computertomographie belastet die Patientin zusätzlich mit Strahlung. Außerdem sind beide, vor allem die Magnetresonanztomographie, deutlich kostenintensivere Untersuchungsverfahren und meist auch nur an Zentren verfügbar. Sie sollten somit nur bei speziellen Fragestellungen bei Karzinomverdacht zum Beispiel zum Staging angewendet werden (21,57,64,81). In Ausnahmefällen, wenn die Sonographie Fragen offen lässt, bzw. die Untersuchungsbedingungen bei der Sonographie eingeschränkt sind, können sie zur Entscheidungsfindung über die Dignität des Tumors Anwendung finden (111,129,149). Die Dopplersonographie wird in ihrer Wertigkeit für die Dignitätserkennung von Ovarialtumoren von den Autoren unterschiedlich beurteilt. Viele sehen in ihr ein Mittel, die Sensitivität und Spezifität von präoperativen sonographischen Dignitätsentscheidungen zu erhöhen (4,5,8,12,16,32,35,55,68,69,95,108,110,113,118,143). Andere gestehen der einfachen morphologischen Sonographie allein den gleichen Aussagewert zu, lediglich die Sicherheit der Aussage über die Diagnose kann erhöht werden (50,73,89,126,138,139). Da also der morphologischen Sonographie allein eine annähernd gleiche Aussagekraft wie in Kombination mit der Dopplersonographie zugesprochen werden kann, wurde in dieser Arbeit auf die Dopplersonographie verzichtet. Einen weiteren wichtigen Grund stellte die Anwendbarkeit des Dopplerverfahrens dar. Nicht alle Untersucher besitzen ein Dopplergerät, der Score soll aber allgemein anwendbar sein. Auch der Beginn der Untersuchung im Jahr 1995 an der Frauenklinik der Universität

Greifswald ließ die Untersuchung von Dopplerbefunden fragwürdig erscheinen. Das Datenmaterial wäre sehr lückenhaft geworden, weil im Kollektiv kaum Dopplerbefunde erhoben worden waren. Ein weiteres Verfahren, welches in die Diagnostik von Ovarialtumoren Eingang gefunden hat, ist die 3D Technik der transvaginalen Sonographie. Auch sie kann die Aussagekraft der zur Zeit angewendeten 2D Technik erhöhen (145). Sie ist allerdings noch weniger verbreitet als die Dopplersonographie und somit für die Scoreerstellung ungeeignet.

In Zusammenfassung der vorgenannten Ergebnisse sollte der erarbeitete Score zur Diagnose und präoperativen Dignitätsbestimmung von Ovarialtumoren bei Frauen über 45 Jahren wie folgt verwendet werden:

- ⇒ Die Anwendung sollte bei selektierten Patientinnen, wie in Kapitel 2 beschrieben, erfolgen. Diese Vorselektierung ist gerechtfertigt, da es um die Entscheidung geht, ob ein Tumor zum einen benigner oder maligner Natur ist und zum anderen, welches Operationsverfahren, Laparoskopie oder Laparotomie, angewendet werden soll. Bei Patientinnen mit entzündlichen Geschehen bzw. funktionellen Tumoren sind zunächst andere Therapiemethoden als eine Operation anzuwenden. Bei Patientinnen mit Metastasenverdacht steht eine Laparoskopie ohnehin nicht zur Diskussion.
- ⇒ Ab einem Scorewert größer 5 ist ein Malignom wahrscheinlich, und ab einem Scorewert größer gleich 7 ist ein Tumor nahezu sicher als ein Malignom anzusehen.
- ⇒ Bei einem Scorewert kleiner gleich 1 kann man mit sehr hoher Sicherheit von einem benignen Geschehen ausgehen. Liegt ein Scorewert von 2-4 vor, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch um ein benignes Geschehen. Hier sollten bei Unsicherheit auch noch einmal die anderen Malignitätsmerkmale, die nicht im Score enthalten sind, betrachtet werden.
- ⇒ Liegen eindeutige Hinweise auf ein Dermoid oder z.B. ein Rezidiv einer Endometriosezyste vor, kann der Scorewert, auch wenn er einen

Malignitätsverdacht nahe legt, vernachlässigt werden. (Eine bekannte Endometriose sollte allerdings als ein Ausschlusskriterium gelten.)

*Ziel* dieser Arbeit war es, einen Score für Frauen im Alter von über 45 Jahren, also Frauen, die sich im präklimakterischen, im klimakterischen oder im postmenopausalen Alter befinden, zu entwickeln. Er soll es ermöglichen, mit noch größerer Sicherheit präoperativ eine Entscheidung über die Dignität eines Ovarialtumors zu treffen. Es sollte ermöglicht werden, bereits bei der ersten Operation das für die Patientin effektivste und zugleich schonenste Operationsverfahren anwenden zu können. Die aufgrund einer falschen präoperativen Dignitätseinschätzung notwendigen Umstiege von einer primären Laparoskopie auf eine sekundäre Laparotomie bzw. die Zahl notwendiger Zweitoperationen sollte gesenkt werden. Außerdem sollte die Zahl der unnötigerweise offen chirurgisch operierten gutartigen Tumoren, welche auch einer Laparoskopie hätten zugeführt werden können, gesenkt werden. Folgendes Vorgehen hinsichtlich einer Therapieplanung kann somit empfohlen werden:

Bei Scorewerten kleiner 2 und anamnestisch nicht erheblichen Kontraindikationen für eine Laparoskopie kann diese uneingeschränkt empfohlen werden. Für Scorewerte zwischen 2 und 4 kann ebenfalls von einem benignen Geschehen ausgegangen werden und eine Laparoskopie empfohlen werden. Ab einem Wert von 5 empfiehlt sich eine Laparotomie, da von einem bösartigen Geschehen ausgegangen werden muß, wenn nicht eindeutige Kriterien für einen benignen Tumor, z.B. ein Dermoid, vorliegen.

Die Interpretation eines Scores sollte immer kritisch betrachtet werden und letztendlich wird erst die längerfristige Anwendung im klinischen Alltag zeigen, inwieweit sich der Score tatsächlich bewährt. Es ist aber sicher, dass auch einem erfahrenen Untersucher die Anwendung eines Scores sowohl bei der Einschätzung der Tumordignität als auch bei der Dokumentation, welche für die nachfolgenden behandelnden Ärzte von hoher Wichtigkeit ist, behilflich sein kann. Ebenso ist eine einheitliche, übersichtliche und nachvollziehbare Dokumentation für Forschungszwecke wichtig .

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte ein neuer Score zur präoperativen Dignitätseinschätzung von Ovarialtumoren bei Frauen im Alter von über 45 Jahren erstellt werden. Dessen Ziel ist es, die Zahl der präoperativen Fehleinschätzungen zu senken und damit eine optimalere Behandlung der Patientinnen zu erreichen. Das bedeutet in erster Linie die Zahl der Sekundäroperationen bzw. der Umstiege von einer primären Laparoskopie auf eine Laparotomie zu senken als auch Laparotomien benigner, präoperativ als maligne eingestufte Tumoren, zu vermeiden. Eingang in den Score sollten Basisdiagnostikmerkmale finden, die sehr aussagekräftig, leicht erhebar und zudem für die Krankenkassen bezahlbar sind.

In unserem Patientenkollektiv fanden wir bei 289 untersuchten Patientinnen 90 Malignome, das entspricht 31%. Der Wert liegt damit im Bereich, der in der Literatur angegebenen Daten. In unserem Kollektiv konnte keine Zunahme der Malignomrate mit steigendem Alter festgestellt werden. Auch der Menopausenstatus zeigte keinen Einfluss auf die Malignomrate. Bei den Patientinnen, welche sich im Laufe ihres Lebens einer Hormontherapie (weibliche Sexualhormone, vorrangig Kontrazeptiva) unterzogen hatten, konnte eine leicht verminderte Malignomrate festgestellt werden. Somit konnten die Literaturangaben bezüglich eines protektiven Effekts von Antikonzeptiva für die Ovarien bestätigt werden. Bei den Symptomen wurden Schmerz und Zyklusstörungen untersucht. Der Schmerz als solches zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Sah man sich allerdings die Malignompatientinnen an, gab etwa die gleiche Anzahl von ihnen Beschwerden bzw. keine Beschwerden an. Daher und aufgrund seiner Subjektivität wurde dieser Parameter nicht in den Score aufgenommen. Die Blutungsstörungen ergaben allein betrachtet nicht so eindeutige Ergebnisse. Ihre Aussagekraft stieg jedoch im Zusammenspiel mit den anderen Malignitätskriterien. Der bimanuelle Tastbefund und der Tumormarker (Laborparameter) CA125 ergaben erwartungsgemäß signifikante Unterschiede

zwischen malignen und benignen Tumoren. Die drei Kriterien wurden in den Score aufgenommen. Auch erwartungsgemäß verhielt es sich mit den sonographischen Merkmalen. Alle Kriterien ergaben signifikante Unterschiede zwischen den beiden Dignitätsgruppen. Im Zusammenspiel mit den anderen Merkmalen verloren aber einige von ihnen an Aussagekraft.

So fanden keinen Eingang in den Score: die sonographische Größe sowie die Merkmale Echogenität und Struktur einzeln betrachtet. Zwar wies das Merkmal „ Sonographische Größe“ signifikante Unterschiede auf, dennoch erschien es uns nicht ratsam dieses Merkmal in den Score mit aufzunehmen. Immerhin noch fast 58,6% der Tumoren mit einer Größe von über 10cm waren benignen Natur. Nur die Tumoren über 20cm waren in unserer Untersuchung sämtlich maligne.

Als statistisch signifikante Merkmale, die uns auch sinnvoll für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Geschehen erschienen, fanden folgende Kriterien Eingang in den Score: Echogenität und Struktur zu einem Merkmal zusammengefasst, das Homogenitätsmuster, die Septierung des Tumors, dessen Begrenzung, vorhandene Proliferationen und ein Aszites welcher auf keine anderweitige Erkrankung, z.B. eine Lebererkrankung zurückzuführen war.

Nach Berechnung der Scorewerte zeigte sich, dass Patientinnen mit einem Malignom höhere Scorewerte aufwiesen, als Patientinnen mit einem benignen Tumor. Es lagen aber auch leichte Überschneidungen vor. Vor allem die Dermioide als gutartige Tumoren wiesen zum Teil Scorewerte im malignen Bereich auf. Die Borderline Tumoren als maligne Tumoren fielen zum Teil in den benignen Bereich.

Die diagnostische Wertigkeit war dennoch sehr hoch. Es wurde eine Sensitivität von 93,1%, eine Spezifität von 96,0% und ein positiver Vorhersagewert von 91,0% erreicht. Der negative Vorhersagewert lag bei 97%. Eine noch höhere Sicherheit kann in einigen Fällen ev. die Dopplersonographie, in ausgesuchten Fällen das CT oder die Magnetresonanztomographie bieten. Diese Verfahren stehen aber nicht überall

zur Verfügung. Außerdem ist auch der Kosten-Nutzen-Effekt abzuwägen.

Der Score sollte folgendermaßen angewendet werden:

Die Anwendung soll nur bei einem vorselektierten Patientinnengut erfolgen.

Funktionelle und entzündliche Geschehen sowie auch Metastasen sollten ausgeschlossen werden. Bei einem Scorewert von über 7 kann sicher von einem malignen Geschehen ausgegangen werden. Ist der Scorewert zwischen 5 und 7 kann man auch mit relativer Sicherheit von einem Malignom ausgehen. In beiden Fällen sollte einer Laparotomie der Vorzug gewährt werden.

Ebenfalls sicher kann man sein, dass es sich bei einem Scorewert kleiner 2 in nahezu 100% um einen benignen Tumor handelt. Eine Laparoskopie ist hier anzuraten, falls keine anderen Kontraindikationen wie ein Verdacht auf Adhäsionen oder Ähnliches vorliegen. Bei Scorewerten zwischen 2 und 4 ist auch ein benigner Tumor zu erwarten. Hier sollten allerdings bei Unsicherheit ev. zusätzliche Untersuchungen angestrebt werden. Ansonsten ist auch hier die Laparoskopie die Operationsmethode der Wahl.

Das Probekollektiv bestätigte die Anwendbarkeit des Scores.

Eine endgültige Beurteilung der Effizienz des vorliegenden Scores kann jedoch nur nach langfristiger Anwendung im klinischen Alltag erfolgen.

## Literaturliste

1. Alam J; Waqar F; Khan A; Begum N  
Prevalence and management of ovarian tumors in woman and children hospital  
Abbotabad  
J Agub Med Coll Abbottabad 2001 April-June,13(2)p9-21
2. Alcazar JL; Lopez-Garcia G  
Transvaginal color Doppler assessment of venous flow in adnexal masses  
Ultrasound Obstet Gynecol 2001 May;17(5):434-8
3. Alcazar JR; Errasti T ; Minguez JA et al.  
Sonographic features of ovarian cystadenofibromas as : spectrum of findings  
J ultrasound Med 2001 Aug;20(8)915-9
4. Alcazar JL; Jurado M  
Prospective evaluation of logistic model based on sonographic morphologic  
and color doppler findings developed to predict adnexal malignancy  
J Ultrasound Med 1999 Dec; 18(12): 837-42
5. Alcazar JL; Errasti T; Zornoza et al.  
Transvaginal color doppler ultrasonography and CA125 in suspicious adnexal  
masses  
Int J Gynaecol Obstet ( Ireland) 1999 Sep;66(3)p255-61
6. Alcazar JL; Jurado M  
Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on  
menopausal status, ultrasound morphology and color Doppler findings  
Gynecol Oncol 1998 may;69(2):146-50
7. Antonic J; Rakar S  
Vadility of coulor and pulsed Doppler US and tumourmarker CA125 in  
differentiation between benign and malign ovarian masses  
Eur J Gynaecol Oncol 1996;17(1):29-35
8. Aslam N; Tailor A; Lawton F; Carr J et al.  
Prospective evaluation of three different models for the preoperative diagnosis  
of ovarian cancer  
BJOG 2000 Nov; 107(11):1347-53
9. Aslam N; Banerjee S; Carr JV et al.  
Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of  
ovarian cancer  
Obstet Gynecol 2000 Jul;96(1)p75-80

10. Bailey CL; Ueland FR; Land GL et al.  
The malignant potential of small cystic ovarian tumors in woman over 50 years of age  
Gyneol Oncol 1998 Apr(1)p3-7
  
11. Baltzer J; Meerpohl HG; Bahnsen J  
Spezielle Krankheitsbilder- Maligne Ovarialtumoren  
Praxis der gyn. Onkologie Band III  
Konzepte für das diff. Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge  
Georg Thieme Verlag  
Stuttgard New York 1999  
214-241
  
12. Bast RC; Xu FJ; Yu YH et al  
CA125 : The past and the future  
Int J Biol Markers 1998 Oct-Dec;1998,13(4)p179-82
  
13. Bell R ; Petticrew M ; Sheldon T  
The performance of screening test for ovarian cancer: results of a systematic review  
British Journal of Obstetrics and Gynaecology Nov 98, p 1136-1147
  
14. Bender HG; Dietrich K; Künzel K ( Herausgeber)  
Allgemeine gynäkologische Onkologie  
Urban Schwarzenberg 1999; 4.Auflage  
Rose C; Robra BP (Beitrag)  
Bösartige Neubildungen des Ovars ( Beitragstitel)  
Seite 9
  
15. Bischofberger K.  
Zur Diagnose und Therapie zyst. Adnextumoren  
Zentralbibliothek Gynäkologie 1994,116(4)p220-6
  
16. Botsis D; Kassanos D et al.  
Transvaginal color Doppler and CA125 as tools in the differential diagnosis of postmenopausal ovarian masses  
Maturitas 1997 Apr;26(3):203-9
  
17. Brown DL; Doubilet PM; Müller FH et al.  
Benign and malignant ovarian masses : selection of the most discriminating gray scale and Doppler sonographic features  
Radiology 1998 Jul;208(1)103-10

18. Brückmann D  
 Pathologie des weiblichen Genitale;Ovar- Sonographische Parameter,  
 Dignitätsbeurteilung  
 Meinel K; Issel E.P.; Watzek H  
 Geburtshilfliche und gynäkologische Ultraschalldiagnostik  
 Georg Thieme Verlag Leipzig; Stuttgart, New York  
 Leipzig; 1991  
 192-197
  
19. Bruhat MA; Chapron C; Mager G  
 The benefits and risks of laparoscopic surgery  
 Rev Fr Gynecol Obstet 1993 Feb;88(2):84-8
  
20. Buckshee K; Temsu I; Bhatla N; Deka D  
 Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler  
 sonography an predicts of ovarian cancer  
 Int J Gynaecol Obstet 1998 Apr;61(1):51-7
  
21. Byrom J; Widjaja E; Redman CW et al.  
 Can preoperative computed tomography predict respectability of ovarian  
 carcinoma at primary laparotomy  
 BJOG 2002 Apr; 109(4)p369-75
  
22. Canis M; Rabischong B; Houille et al.  
 Laparoscopic management of adnexal masses ; a goldstandard ?  
 Curr Opin Obstet Gynecol 2002 Aug;14(4):423-8
  
23. Canis M; Mage G et al.  
 Laparoscopy and gynecologic cancer : is it still nessary to debate or only  
 convince the Incredulous  
 Gynecol Obstet Fertil 2001,Dec;29(12):913-8
  
24. Canis M ; Jardon K ; Boulleret C et al  
 Management f adnexal tumors : role and risks of Laparoscopy  
 Gynecol Obstet Fertil (France) Apr 2001;28(1)p151-7
  
25. Canis M; Rabischong ; Botchorishivilli et al.  
 Risk of spread of ovarian cancer after laparoscopic sugery  
 Curr Opin Obstet Gynecol (Engl) Feb 2001,13(1)p 9-14
  
26. Canis M; Botchorishvili R; Wattiez A et al.  
 Cancer and Laparoscopy, experimental studies, a review  
 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 Jul; 91(1)1-9
  
27. Canis M; Botchorishvili R; Wattiez A et al.  
 Tumor growth and dissemination after laparotomy and CO<sub>2</sub>  
 pneumoperitoneum: a rat of Ovarian cancer model  
 Obstet and Gynecol 1998 Jul; 92(1):104-8

28. Canis M; Botchorishvili R ; Kouyate S et al.  
Surgical management of adnexal tumors  
Ann Chir 1998;52(3):234-48
29. Canis M; Pouly JL; Wattiez A et al.  
Laparoscopic management of adnexal masses suspicious at ultrasound  
Obstet Gynecol (US) May 1997;89(5Pt1)p 679-83
30. Canis M; Mage G; Wattiez A et al.  
Operative laparoscopy and the adnexal cystic mass : where to set the limit  
J Gynecol Obstet Bio Reprod (Paris) 1997;26(3):293-303
31. Canis M; Mage G; Pouly JL et al.  
Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses : a 12 year experience with long term follow up  
Obstet Gynecol 1994 May;83(5Pt1):707-12
32. Caruso A; Caforio L; Testa AC et al.  
Usefulness of color Doppler in the differential diagnosis of adnexal masses  
Minerva Ginecol 1998 Jul-Aug;50(7-8):285-90
33. Caserta R; Nesti E; Caserta C et al.  
Small ovarian cysts in menopause: assessment of their malignant potential with vaginal ultrasonography and tumormarker CA125 titration  
Minerva ginecol (Italy) 2001 feb;53(1Suppl1)p120-4
34. Chechia A; Kaubaa A; Bahri N et al.  
Retrospective study of 167 ovarian tumors  
Tunis med 1999 Nov;77(11)p551-7
35. Cohen LS; Escobar I et al.  
Three dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction  
Gynecol Oncol 2001 Jul;82(1):40-48
36. Darai E; Teboul J; Fauconnier A  
Management and outcome of borderline ovarian tumors incidentally discovered at or after Laparoscopy  
Acta Obstet Gynecol Scand 1998 Apr;77(4)451-7
37. Darai E; Teboul J; Walker-Combrouze F et al.  
Borderline ovarian tumors, a series of 43 patients  
Contracept Fertil sex 1997 Dec; 25(12)p933-8

38. Davies AP; Jacobs J; Woolas R et al.  
The adnexal masses : benign or malignant ? Evaluation of a risk of malignancy index  
Br J Obstet Gynaecol 1993 Oct;100(10):927-31
39. Dreßler F  
Zur endoskopischen Therapie von zystischen Ovarialtumoren und Paraovarialzysten  
Geburtsh. U. Frauenheilk 51(1991) p 474-480
40. Duda V; Rode G; Thein Ch; Schulz KD  
Vaginalsonographie: Pilotstudie für den Einsatz als Ovarialsreeningverfahren  
Geburtsh.u. Frauenheilk.May 1990;50(5)p388-93
41. Durdevic S  
Diagnostic importance of the sonographic scoring system in differentiating between malignant and benign ovarian tumors  
Med Pregl 2001 Mar-Apr;54(3-4): 161-5
42. Eagle K; Lederman IA  
Tumor markers in Ovarian malignancies  
Oncologist (US) 1997;2(5)p324-329
43. Ekerhovd E; Wienerroith H; Staudach A; Granberg S  
Preoperative assessment of unilocular adnexal cyst by transvaginal ultrasonography: a Comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopatjologic diagnosis  
AM J Obstet Gynecol 2001 Jan;184(2):48-54
44. Engelen MJ; De Bruijn HW; Hollema H et al.  
Serum CA125, carcinoembryonic antigen and CA19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors  
Gynecol Oncol 2000 Jul;78(1)116-20
45. Fayed ST; Ahmad SM; Kassim SK; Khalita A  
The value of CA125 and 72-4 in management of patients with epithelial ovarian Cancer  
Dis markers 1998 (Netherlands) Nov;14(3)p155-60
46. Ferrazi E; Zanetta G; Dordoni P et al.  
Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses, comparison of five scoring systems a multicenter study  
Ultrasound Obstet Gynecol 1997 sept;10(3):192-97

47. Fures R; Bukovic D; Hodek B et al.  
Preoperative tumor marker CA125 levels in relation to epithelial ovarian cancer stage  
Coll Antropol Jun 1999 ;23(1)p189-94
  
48. Gaugielmina JN; Pennehouat G et al.  
Treatment of ovarian cysts by laparoscopy  
Contracept Fertil Sex 1997 Mar;25(3)218-29
  
49. Grab D; Flock F; Stohr J et al.  
Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging and positron emission tomography  
Gynecol Oncol 2000 Jun;77(3):454-9
  
50. Gramellini G; Rutolo S; Verroti C et al.  
Sonographic characterization , Doppler ultrasonography and tumor markers in the diagnosis of malignancy of ovarian masses  
Minerva Ginecol 2001 Feb;53(1)1-11
  
51. Granberg S; Norstrom A; Wikland M  
Tumors in the lower pelvis as imaged by transaginal ultrasound  
Gynecol Oncol (US) 1990 May;37(2)p224-9
  
52. Granberg S; Wikland M; Jasson J  
Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation of the histological diagnosis, criteria to be used for ultrasound evaluation  
Gyneco Oncol (US) 1989 Nov;35(2)p139-44
  
53. Hagen R; Tingulstad S; Onsrud M et al.  
Preoperative identification of malignancy among woman with pelvic mass. Evaluation of a risk index based on ultrasound findings, CA 125 in serum and Menopausal Status  
Tidsskr Nor Laegetoren 1995 Mar 10; 115(7):820-2
  
54. Hidlebaugh DA; Vulgaropulos S; Orr RK  
Treating adnexal masses. Operative laparoscopy vs laparotomie  
J Reprod Med (USA), Sep 1997,42(9)p551-8
  
55. Hille H  
Die Farbdopplersonographie von Adnextumoren als Triage zu Endoskopie oder Laparotomie  
Gyn Praktische Gynäkologie 2/2002 April; 107-118

56. Hogdall EV; Hogdall CA; Tingulstad S et al.  
Predictive values of serum tumour markers tetranectin, OVXI, CASA and CA125 in patients with pelvic masses  
Int J Cancer (US) Nov 20 2000, 89(6)p519-23
57. Hubers S; Medl M; Baumann L  
Value of ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of suspected ovarian masses  
Anticancer Res 2002, Jul-Aug;22(4)201-7
58. Imai A, Horribe S; Takagi A et al.  
Drastic elevation of serum CA125, CA72-4, CA199-9 levels during menses in a patient with probable endometrioses  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 May;78(1)79-81
59. Jacobs I ; Oram D ; Fairbanks J et al.  
A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer  
Br J Obstet Gynaecol 1990 Oct;97(10):922-9
60. Jain KH  
Sonographic spectrum of haemorrhagic ovarian cysts  
J ultrasound Med 2002 Aug;21(8):879-86
61. Jansen FW; Trimbos-Kemper GL; Trimbos JB  
Laparoscopic cystectomy of the ovary; results of a new technique  
Ned Tijdschr geneeskd, 1993 Sep 11;137(37):1881-5
62. Kainz C  
Früherkennung und präoperative Diagnostik des Ovarialkarzinoms  
Wien Med Wochenschr 1996;146(1-2):2-7
63. Kindermann et al.  
Laparosk. Anoperieren von ovariellen Malignomen  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1995 pp 687-694
64. Kinoshita T; Ishii K; Naganuma H et al.  
MR findings of ovarian tumors with cystic components  
Br J Radiol Mar 2000;73(867)p333-9
65. Komai K; Nishida T  
Tumormarker in ovarian cancer  
Gan To Kagaku Ryoho (Japan) 2002 Mar;29(3)p481-6

66. Krause B; Grabow D  
 Straube W; Römer Th  
 Vaginalsonographie in der Gynäkologie  
 Frauenärztliche Taschenbücher de Gruyter  
 Berlin New York 1999
67. Kudoh k; Kikuchi Y; Kita T et al.  
 Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with  
 primary epithelial ovarian cancer  
 Gynecol Obstet Invest (Switzerland) 1999;47(1)p52-7
68. Kuhn W; Osmers R  
 Dignität und adäquates klinisches Management von „Ovarialzysten“  
 Zentralbibliothek Gynäkologie 116(11)p614-618 (1994)
69. Kühn Th; Hock S, Zippel H  
 Endoskopische Ther. Von Adnextumoren unter Verwendg. Der Endobag-  
 Extraction  
 Geburtsh. U. Frauenheilk.55(1995)684-686
70. Kurjak A; Kupesic S; Simunic V  
 Ultrasonic assessment of the peri- and postmenopausal ovary  
 Maturitas, Ireland 2002 Apr 25;41(4):245-54
71. Kurjak A; Predanic M  
 New scoring system for prediction of ovarian malignancy based on  
 transvaginal color  
 Doppler sonography  
 J Ultrasound Med 1992 Dec;11(12):631-8
72. Lehmann- Willenbrock E; Mecke H; Semm K  
 Pelviskopische Ovarialchirurgie- eine retrospektive Untersuchung von 1016  
 operierten Zysten  
 Geburtshilfe und Frauenheilkunde Apr 1991;51(4)p 280-7
73. Leeners B, Funk A; Schild RC et al.  
 Preoperative determination of the structure of pelvic tumors with color- coded  
 Doppler ultrasound and conventional transvaginal ultrasound diagnosis  
 Zentralbl. Gynecol 1998;120(10) p503-10
74. Löseke; Salfelder A; Blees M; Hickl EJ  
 Nichtkarzinombedingte Erhöhung des Tumormarkers CA125 bei  
 Pelveoperitonitis mit Aszites  
 Geburtshilfe und Frauenheilkunde Jul 1996;56(7)p365-7
75. Lueken R; Salfelder A;  
 Ovarialtumoren und Laparoskopie- Kontroverse oder Konsens  
 Gyn (3) 1998 pp353-355

76. Ma S; Shen K; Lang L  
Effect of a risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer  
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2001 Mar;36(3):162-4
77. Makarewicz H ; Emerich J ; Olzewsky J et al.  
Conservative treatment of patients with borderline ovarian tumors  
Ginecol Pol 2001 Mar;72(3):134-8
78. Manjunath AP, Pratakumar et al.  
Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses  
Gynecol Oncol 2001 May;81(2):225-9
79. Marret H  
Doppler ultrasonography in the diagnosis of ovarian cysts: indications, pertinence and diagnostic criteria  
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2001 Nov;30Suppl1:S20-33
80. Mecke H; Sawas V  
Laparoscopic surgery of dermoid cysts- intraoperative spillage and complications  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 May;96(1) 80-4
81. Medl M; Kulenkampff KJ et al.  
Magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of suspected ovarian masses  
Anticancer Res 1995 May- Jun; 15(3):1123-5
82. Meier W; Baumgartner L; Stieber P et al.  
Significance of tumor marker determination in the primary therapy of ovarian cancer  
Anticancer Res( Greece) 1997 Jul-Aug;17(4b)p2949-51
83. Menon U; Taalat A; Rosenthal AN  
Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer Screening  
BJOG 2000 Feb;107(2):165-9
84. Menon U; Taalat A; Jeyarajah AR  
Ultrasound assessment of ovarian cancer risk in postmenopausal woman with CA125 evaluation  
BR J Cancer 1999 (Scotland) Jul;80(10)p1644-7

85. Merz E; Weber G; Bahlmann F; Kiesslich R  
 A new sonomorphologic scoring system (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography.  
 Part I: A comparison between the scoring- system and the assessment by an experienced sonographer  
 Ultraschall Med 1998 Jun;19(3):99-107
86. Meyer T; Rustin GJ  
 Role of tumor markers in monitoring epithelial ovarian cancer  
 Br. J Cancer 2000 May;82(9)p1535-8
87. Misawa T; Asai M; Higashide K  
 How to decrease false- positive cases of ovarian cancer screening by transvaginal  
 Sonography  
 J Exp Clin Cancer Res 1997 Jun;16(2)p217-20
88. Morgante G; Marca A; Ditto A; Leo V  
 Comparison of twomalignancy risk indices based on serum CA125,  
 Ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses  
 British Journal of Obstet and Gynecol June 1999;Vol 106pp524-527
89. van Nagell JR; Ueland FR  
 Ultrasound evaluation of pelvic masses: predictors of malignancy for the general gynecologist  
 Curr Opin Obstet Gynecol 1999 Feb; 11(1):45-9
90. van Nagell JR; de Priest PD; Reedy MB  
 The efficacy of transvaginal sonographic sreening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer  
 Gynecol Oncol 2000 jun;77 (3):350-56
91. Nguyen HN; Jacobson A; Patino Paul R  
 New reference levels for CA125 in pre- and postmanopausal women  
 Prim care update Ob Gyns 1998 Jul 1;5(4)p157
92. Obwegeser R; Deutinger J; Ulm M et al.  
 Sonographische Dignitätsbeurteilung von Ovarialtumoren und therapeutische Konsequenzen  
 Geburtsh und Frauenheilkd 1994 Jul; 54 (7) M89-91
93. Obwegeser R; Strümpflen I; Deutinger J et al.  
 Zur echographischen Dignitätsbeurteilung von Adnextumoren  
 Geburtshilfe und Frauenheilk 53(1993)108-114

94. Okugawa ; Hirakawa T ; Fukushima K et al.  
Relationship between age, histological type and size of ovarian tumors  
Int J Gynaecol Obstet 2001 Jul;74(1):45-50
95. Orden MR; GudmundssonS; Kirkinsen P  
Contrast- enhanced sonography in the examination of benign and malign  
adnexal tumors  
J Ultrasound Med 2000 Nov;19(11)p783-8
96. Osmers R  
Zystische Adnexbefunde, Diagnostik und Therapiemanagement  
Frauenarzt 1998/6,pp929-933
97. Osmers RG; Osmers M; von Maydell B et al.  
Evaluation of ovarian tumors in postmenopausal women by transvaginal  
sonography  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 Mar;77(1):82-88
98. Osmers RG; Osmers M ; Maydell B et al.  
Preoperative evaluation of ovarian tumors in premenopause by transvaginal  
sonography  
Am J Obstet Gynecol 1996 Aug;175(2):428-34
99. Osmers R; Volksen M; Rath W et al.  
Vaginalultrasound as a screening method for detection of adnexa tumors in PM  
Oncologie 1990 Aug;13(4) 268-70
100. Osmers R; Volksen M; Hinney B et al.  
Klin. Management von zystischen Ovarialtumoren  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 50(1p)20-28(1990)
101. Pascual MA; Tresserra F et al.  
Borderline cystic tumors of the ovary: gray scale and color Doppler  
sonographic findings  
J Clin Ultrasound 2002 Feb,30(2)p76-82
102. Pauler DK; Menon U; Mc Intosh M et al.  
Factors influencing serum CA125 II levels in healthy postmenopausal women  
Cancer epidemiol Biomarkers Prev 2001 May;10(5)489-93
103. Pfeleiderer A; Breckwoldt M; Martius G  
Ovar;Maligne Tumoren der Ovarien  
Pfeleiderer A  
Gynäkologie und Geburtshilfe  
Georg Thieme Verlag 2001, Stuttgart New York  
171-181; 209-216

104. De Priest PD; Shenson D et al.  
A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer  
Gynecol Oncol 1993 Oct;51(1)7-11
105. Possover M; Morawsky A; Hettenbach A  
Laparoscopic treatment of ovarian tumors in menopausal women  
J Gynecol Obstet Reprod (France)1994, 784-798
106. Prömpeler HJ ; Karck U ; Madja H et al.  
Sonographische Diagnostik von Dermoidzysten (Sonomorphologie und Vaskularisation)  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 57(1997) 463-467
107. Prömpeler HJ; Madjar H; Sauerbrei W et al.  
Diagnostic formula for the differentiation of adnexal tumors by transvaginal sonography  
Obstet Gynecol 1997 Mar;89(3):428-33
108. Prömpeler HJ; Madjar H; Sauerbrei W et al.  
Kombinierte Beurteilung von Ovarialtumoren mit transvaginaler B- Bild- und Farbdoppler Sonographie  
Geburtsh. u. Frauenheilk. 1996 Jul;56(7):345-50
109. Reimer T; Gerber B; Müller H et al.  
Differential diagnosis of peri- and postmenopausal ovarian cysts  
Maturitas 1999 Jan 4;31(2):123-32
110. Reles A; Wein U; Lichtenegger W  
Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses  
J Clin Ultrasound 1997 Jun;25(5):217-25
111. Rieber A et al.  
Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography and histologic findings  
AJR Am J Roentgenol 2001 Jul;177(1):123-9
112. Royar J; Becher H; Chang-Claude J  
Low-dose contraceptives : protective effect on ovarian risk  
Int J Cancer 2001 Nov; 95(6) 370-4, ZB für Medizin
113. Salem S; White LM; Lai L  
Doppler sonography of adnexal masses: the predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease  
AJR Am J Roentgenol 1994 Nov;163(5):1147-50

114. Sarandakou A; Phokas I; Botsis D  
Tumorassociated antigens CEA, CA125, SCC and TPS in gynaecological cancer  
Eur J Gynaecol Oncol (Italy) 1998;19(1)p73-7
115. Sasaki H; Oda M; Ohmura M et al.  
Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area  
British journal of obstetrics and gynaecology May 1999 pp415-420
116. Sassone HM; Timor-Tritsch IE et al.  
Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy  
Obstet Gynecol 1991 Jul;78(1):70-6
117. Saygili U; Uslu T; Erten O; Wogan E  
Borderline ovarian tumors: retrospective analysis of twenty-one cases  
Eur Gynecol Oncol (Italy) 1998;19(2)p2-5
118. Schelling M; Braun M; Kuhn W et al.  
Combined transvaginal B-mode and color Doppler sonography for differential diagnosis of ovarian tumors, results of a multivariate logistic regression analysis  
Gynecol Oncol 2000 Apr;77(1):78-86
119. Schelling M; Kuhn W; Gnirs J et al.  
Kombination von Sonographie und farbkodierter Dopplersonographie zur Dignitätseinschätzung von Ovarialtumoren  
Geburtsh. u. Frauenheilk. 58(1998) 382-387
120. Schildkraut JM; Cooper GS; Halabi S et al.  
Age and natural menopause and the risk of epithelial ovarian cancer  
Obstet Gynecol 2001 Jul;98(1)85-90
121. Schmidt Matthiesen H; Bastert G; Wallsteiner D  
Ovarialtumoren  
Gynäkologische Onkologie  
Diagnostik, Therapie, Nachsorge auf der Basis der AGO Leitlinie  
Schattauer  
Stuttgart New York 2002  
75-95
122. Schneider et al.  
Laparoskopische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie  
Der Gynäkologe 6/1997 p483-499

123. Seidman JD; Kurman RJ  
Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators  
Hum Pathol 2000 May;31(5):539-57
124. Serafi G; Quadri PG et al.  
Sonographic features incidentally detected, small, nonpalpable ovarian dermoids  
J Clin Ultrasound 1999 Sept;27(7):369-73
125. Sohn C; Krapfl-Gast AS; Schiesser M  
Adnexe  
Checkliste Sonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe  
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1998  
175-181
126. Stein SM; Laifer- Narin S et al.  
Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray scale, color Doppler and spectral Doppler sonography  
AJR Am J Roentgenol 1995 Feb;164(2):381-6
127. Steiner RA; Fehr MK; Wight E et al.  
Operative Laparoskopie bei Adnextumoren  
Schweiz Med Wochenschr 1993 Dez 18;123(50):2357-62
128. Takami M; Sakamoto H et al.  
An evaluation of CA125 levels in 291 normal postmenopausal and 20 endometrial adenocarcinoma bearing women before and after surgery  
Cancer Lett (Ireland) Dec16 1997;121(1)p69-72
129. Takemori M; Nishimura R; Hasegawa K  
Clinical valuation of MRI in the diagnosis of borderline ovarian tumors  
Acta Obstet Gynecol Scand 2002 Feb;81(2):157-61
130. Tailor A; Jurkovic D; Bourne TH et al.  
Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using an neuronal network Artificial  
British Journal of Obstet and Gynaecol Jun 1999 pp21-30
131. Timmerman D; Verrelst H; Bourne Th et al.  
Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses  
Ultrasound Obstet Gynecol 1999 Jun; 13(1) :17-25

132. Timmerman D; Schwarzler P; Collins WP et al.  
 Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: An analysis of interobserver variability and experience  
 Ultrasound Obstet Gynecol 1999 Jan; 13(1):11-6
133. Timmerman D; Bourne Th; Taylor A et al.  
 A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses; the development of a new logistic regression model  
 Am J Obstet Gynecol (US) Jul;181(1):57-65
134. Tingulstad S; Hagen B; Skjeldestad F  
 Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses  
 Br J Obstet Gynecol 1996 Aug;103(8):826-31
135. Topalak O; Saygili U et al.  
 Serum, pleural effusion, ascites and CA125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study  
 Gynecol Oncol 2002 Apr;85(1):108-13
136. Trimble EL; Trimble CL  
 Ovarian tumors of low potential ( In Process Citation)  
 Curr Treat options Oncol 2001Jul;2(2):103-8
137. Valentin L; Hagen B; Tingulstad S et al.  
 Comparison of `patternrecognition` and logistic regression model for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation  
 Ultrasound Obstet Gynecol (Engl) Oct 2001;18(4):357-65
138. Valentin L  
 Prospective cross- validation of Doppler ultrasound examination and gray-scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses  
 Ultrasound Obstet Gynecol 1999 Oct;14(4):273-83
139. Valentin L  
 Gray scale sonography, subjective of the color Doppler image and measurement of blood flow velocity for distinguishing benign and malignant tumors adnexal origin  
 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997 Mar;72(1):63-72

140. La Vecchia C; Franceschi S  
Oral contraceptives and ovarian cancer  
Eur J Cancer Prev 1999 Aug;8(4):297-304
141. Vinatier D; Houfflin V; Collinet P  
Tumor markers and ovarian cysts  
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2001 Nov;30suppl1pS34-40
142. Wakahara I; Kikkawa F; Nava A et al.  
Diagnostic efficacy of tumormarkers, sonography and intraoperative frozen section for ovarian tumors  
Gynecol Obstet Invest (Switzerland) 2001;52(3)p147-52
143. Wan X; Su Y; Liz X  
Color Doppler ultrasound and quantitative histologic study of angiogenesis in ovarian tumors  
Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2000 Sep;80(9):672-4
144. Weber G; Merz E; Bahlmann F et al.  
A new sonomorphologic scoring system (Mainz score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography: Part II: A comparison between the scoring-system and the assessment by an experienced sonographer in postmenopausal women  
Ultraschall Med 1999 Feb;20(1):2-8
145. Weber G; Merz E; Bahlmann F et al.  
Ultrasound assessment of ovarian tumors – Comparison between transvaginal 3D technique and conventional 2 dimensional vaginal ultrasonography  
Ultraschall Med 1997 Feb;18(1):26-30
146. Westhoff C et al.  
Oral contraceptive and benign ovarian tumors  
Am J Epidemiol 2000 Aug1; 152(3):242-46
147. De Wilde RL; Hesselink M  
Diagnosis and therapy of adnexal tumors in postmenopause: A prospective study  
Geburtsh. U. Frauenheilk. Aug 1994;54(8)p440-3
148. Wischnik; Jawny J  
Ovarialmalignome  
Wischnik  
Kompendium Gynäkologie und Geburtshilfe  
Ecomed 2000 Germany  
III-1, 4-13

149. Yamashita Y; Hatanaka Y et al.  
Characterization of sonographically indeterminate ovarian tumors with MR imaging :  
A logistic regression analysis  
Acta Radiol (Denmark) Jul 1997;38(4Pt1)p572-7
150. Yuen PM; Yu KM, Yip SK et al.  
A randomised prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of  
benign ovarian masses  
Am J Obstet Gynecol 1997 Jul;177(1)109-114
151. Zygmunt A, Madry R; Markowska J  
Estimation of the usefulness of neoplastic markers TPS and CA125 in  
diagnosis and  
benign ovarian masses  
Eur J Gynecol Oncol 1999;20(4)p298-301
152. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinie der dt. Krebsgesellschaft und der dt.  
Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Leitlinie : Maligne Tumoren  
Frauenarzt 41(2000), Nr. 8 909-915

## THESEN

1. Bei 289 Patientinnen, die wegen des Verdachts auf einen Ovarialtumor operiert wurden, fand man in 31,1 % der Fälle ein Malignom.
2. Es konnte kein Unterschied im Bezug auf die Malignomraten in den verschiedenen Altersgruppen bei Frauen über 45 Jahren festgestellt werden.
3. Der Menopausenstatus hatte keinen Einfluss auf die Dignität des Tumors.
4. Der Hormontherapie, v.a. den Antikonzeptiva, konnte ein, wenn auch bei nur geringen Patientinnenzahlen, protektiver Effekt auf die Ovarien bestätigt werden. Patientinnen, die im Verlauf ihres Lebens Hormontherapiert worden waren, wiesen eine um 10% niedrigere Malignomrate auf.
5. Der Schmerz stellt ein Achtungszeichen für die Patientin und den behandelnden Arzt dar, kann aber wenig zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Geschehen beitragen. Malignompatientinnen gaben zu etwa 50% Beschwerden und zu etwa 50% keine Beschwerden an.
6. Die Zyklusstörungen bzw. postmenopausale Blutungen stellen ebenfalls ein Achtungszeichen sowohl für benigne als auch für maligne Tumoren dar. Treten noch andere Malignitätskriterien auf, können sie einen sensitiven Parameter für eine Entscheidung über die Tumordignität darstellen.

7. Die bimanuelle Tastuntersuchung sollte weiterhin fester Bestandteil bei einer Tumorfeststellung bleiben. Sie ist ein sensitiver Parameter zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren. 93,1% der nicht palpablen und 83,5% der gutabgrenzbaren und gut verschieblichen Tumoren waren benigner Natur.
8. Der Tumormarker CA125 ist ein guter und sensitiver Parameter zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren. Sind entzündliche Geschehen und eine Endometrioseerkrankung ausgeschlossen, kann man bei einer Erhöhung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit von einem Malignom ausgehen.
9. Der Tumormarker CA19-9 ist zwar nicht spezifisch, kann aber bei normwertigem CA125 Wert eine gute Hilfe zur Malignomfeststellung, v.a. muzinöser Karzinome, sein. Er kann somit einen wertvollen Ergänzungsparameter darstellen, sollte aber nur besonderen Fällen vorbehalten sein.
10. Alle sonographischen Tumormerkmale zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Geschehen. Sie stellen somit sensitive Unterscheidungsmerkmale dar. Besonders kleine Tumoren profitieren stark von der Sonographie
11. Die sonographische Größe wird nicht mit in den Score aufgenommen, weil sie auch bei benignen Tumoren erhebliche Ausmaße annehmen kann, noch 58,3% der Tumoren über 10cm waren benigner Natur.
12. Eingang in den Score fanden die sonographischen Merkmale: Begrenzung, Proliferationen, Septierung, Aszites und das zusammengefasste Merkmal Echognität/Struktur. Sie alle wiesen

eine statistische Signifikanz auf, die sich auch im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren bestätigte.

13. Der Score wies auch für das Probekollektiv eine hohe Wertigkeit auf.

14. Angewendet werden sollte der Score nur für ein wie oben beschriebenes Patientenkollektiv.

15. Die Diagnose eines Malignoms ist ab dem Scorewert 5 wahrscheinlich und ab dem Scorewert 8 nahezu sicher. Eine primäre Laparotomie ist anzuraten.

16. Bei einem Scorewert unter 5 ist eine benigner Tumor wahrscheinlich und bei den Scorewerten 0 und 1 ist es mit sehr großer Wahrscheinlichkeit ein benigner Tumor. Eine Laparoskopie ist die vorzuziehende Operationsmethode, falls keine Kontraindikationen vorliegen.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum: 26.02.2003

Unterschrift: Leena Pape

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Pape
Vorname	Leena
Geburtsdatum/Geburtsort	11.06.1975/ Cottbus
Anschrift	Münsterberger Weg 138A 12623 Berlin
Familienstand	ledig

### Schulbildung

09/82- 08/84	Polytechnische Oberschule in Berlin
09/84- 08/87	Kinder – und Jugendsportschule in Berlin
09/87- 08/91	Polytechnische Oberschule in Berlin
09/91- 08/95	Gymnasium in Berlin
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung

<u>09/95- 09/01</u>	<u>Studium der Humanmedizin</u>
10/95- 09/98, 10/99- 09/00	Ernst- Moritz- Arndt- Universität Greifswald
10/98- 09/99	Erasmusstipendium an der Karl- Franzens- Universität Graz
10/00- 09/01	Praktisches Jahr: Universitätsklinik Köln, KH Merheim

### Studienbegleitende Tätigkeiten

Pflegepraktika	KH Lichtenberg: Intensivstation, Unfallchirurgie KH Eisenhüttenstadt: Innere Medizin
Famulaturen	
09.03.1998- 29.03.1998	Universitätskrankenhaus Lund/ Schweden: Gastroenterologie, Hämatologie
12.09.1998- 01.10.1998	Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. Pape
08.02.1999- 07.03.1999	Carl - Thiem - Klinikum Cottbus: Kardiologie
08.03.1999- 28.03.1999	Krankenhaus Hellersdorf/ Berlin: Anästhesiologie
02.08.1999- 12.09.1999	Horton General Hospital, Banbury/ England: Gynäkologie und Geburtshilfe
21.02.2000- 20.03.2000	Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. Walter

### Nebenarbeiten

11/97- 09/98	Wissenschaftliche Hilfskraft an der Universitätsklinik Greifswald im Fach
1994-2002	Angestellte einer gynäkologischen Praxis Neurologie

### Beruf

Ab 01.09.2002	A.I.P. im Krankenhaus Oranienburg
---------------	-----------------------------------

Berlin den	Unterschrift:
------------	---------------