

Aus dem
Institut für Pathologie am Clemenshospital Münster
Leitende Ärzte: Prof. Dr. U. Schmidt und Prof. Dr. Ch. Witting
und dem
Zytodiagnostischen Labor Leer
Leitende Ärzte: Dr. F. Hinrichs und Dr. T. Thomasius

**Das invasive Zervixkarzinom:
Eine longitudinale Studie zur Früherkennung 1973 - 2002**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Busecke, Andreas
aus Hamburg

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. R.J. Lellé

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ch. Witting

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.06

Aus dem Institut für Pathologie am Clemenshospital Münster
Leitende Ärzte: Prof. Dr. U. Schmidt und Prof. Dr. Ch. Witting –
Und dem Zytodiagnostischen Labor Leer
Leitende Ärzte: Dr. F. Hinrichs und Dr. T. Thomasius
Referent: Univ.-Prof. Dr. R.J. Lellé
Koreferent: Prof. Dr. Ch. Witting

Zusammenfassung

Busecke, Andreas

Das invasive Zervixkarzinom: Eine longitudinale Studie zur Früherkennung 1973 - 2002

In der vorliegenden Arbeit werden Daten aus dem Zytodiagnostischen Labor Leer (Dr. Hinrichs/Dr. Thomasius) von 782 Patientinnen ausgewertet, bei denen in den Jahren 1973-2002 ein invasives Zervixkarzinom diagnostiziert wurde. Es sollte ermittelt werden, ob sich im Verlauf des sehr langen Zeitraums von 30 Jahren das Auftreten von Zervixkarzinomen, die Altersstruktur der Patientinnen, die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen oder das Spektrum der zytologischen und histologischen Befunde verändert hat. Es zeigt sich, dass trotz des starken Anstiegs der Untersuchungszahlen die Zahl der jährlich auftretenden invasiven Zervixkarzinome nahezu konstant bleibt. Überwiegend treten Plattenepithelkarzinome auf, der Anteil von Adenokarzinomen zeigt aber einen geringfügigen Anstieg. Mikrokarzinome traten in etwa einem Drittel auf. Für eine weitere Auswertung wurden die Patientinnen je nach Anamnese in 3 Gruppen eingeteilt (Vorsorge innerhalb der letzten 3 Jahre, Vorsorge vor mehr als 3 Jahren, keine Vorsorge) und deren Daten verglichen. Von den insgesamt 782 Fällen konnten bei 659 Frauen Angaben zur Vorsorgeanamnese ermittelt werden. 65% hatten noch nie eine Vorsorge in Anspruch genommen, bei 11,8% lag die Vorsorgeuntersuchung mehr als 3 Jahre vor Auftreten des Tumors zurück. Diese geringe Teilnahme hat sich auch im Laufe der 30 Jahre nicht wesentlich geändert. Gefordert wird die Verbesserung der Qualität der zytologischen Diagnostik und der Einsatz neuer Untersuchungstechniken. Um die stagnierende Inzidenz des Zervixkarzinoms zu senken, ist neben der Verbesserung der Vorsorge jedoch vorwiegend eine Erhöhung der Teilnahmeraten notwendig.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.06

Inhaltsverzeichnis I

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Material und Methode	4
2.1 Datenerfassung:	4
2.2 Statistische Auswertung	5
2.3 Terminologie:	5
3 Ergebnisse	9
3.1. Allgemeine Charakterisierung des Gesamtkollektivs	9
3.1.1 Altersstruktur der Patientinnen	12
3.1.2 Zytologische Befunde	13
3.1.3 Histologische Befunde	14
3.1.3.1 Verhornung der Plattenepithelkarzinome	15
3.1.3.2 Mikrokarzinome	16
3.1.3.3 Grading	17
3.1.4 Screeninganamnese	18
3.2 Spezielle Fragestellungen	20
3.2.1 Vergleich der Relation: Anzahl der Zervixkarzinome/ Zahl der Zervixabstriche in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen	21
3.2.2 Vergleich der Altersstruktur in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen	23
3.2.3 Vergleich des Anteils der Pap-Gruppen III-V in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen	25
3.2.4 Vergleich des Anteils von Mikrokarzinomen in den drei 10-Jahres- Beobachtungszeiträumen	27

3.2.5 Vergleich des Anteils von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen	29
3.2.6 Vergleich des Gratings in den drei 10-Jahres-Beobachtungs- zeiträumen	31
3.2.7 Vergleich der Screeninganamnese in den drei 10-Jahres- Beobachtungszeiträumen	33
3.2.8 Vergleich der Altersstruktur der Patientinnen in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen	37
3.2.9 Vergleich der zytologischen Befunde in Abhängigkeit von der Screeninganamnese	39
3.2.10 Vergleich der Grading-Befunde in Abhängigkeit von der Screeninganamnese	40
3.2.11 Zahl der Mikrokarzinome in Abhängigkeit von der Screeninganamnese	41
3.2.12 Zeitintervall zwischen Zytologischem Befund und histologischer Abklärung in den Beobachtungszeiträumen	43
4 Diskussion_____	<u>44</u>
5 Literaturverzeichnis_____	<u>52</u>
6 Danksagung_____	<u>64</u>
5 Lebenslauf _____	<u>65</u>
7 Anhang_____	<u>I-V</u>

1 Einleitung

Die Krebsfrüherkennung durch den Abstrich nach Papanicolaou ist nach wie vor eine der wenigen, weltweit anerkannten Techniken für ein präventives Screening (Krebsvorsorge). Die zytologische Untersuchung des Zervixabstrichs ist integraler Bestandteil der Krebsfrüherkennungsprogramme vieler Länder weltweit. Sie wurde vor kurzem als Methode sowohl durch die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) in 2003, die Kommission der Europäischen Union (EU) in 2003 und die International Agency for Research in Cancer (IARC) in 2004 erneut in ihrer Wertigkeit bestätigt und weiterhin empfohlen (1, 31, 82).

Durch die lange Entwicklungszeit des invasiven Zervixkarzinoms und die Nachweismöglichkeit der Vorstufen (Dysplasie, Carcinoma in situ) bietet das Zervixkarzinom optimale Voraussetzungen für eine effiziente Vorsorge (56, 61). Aufgrund einer Analyse der Inzidenz- und Mortalitätsraten in England und Wales der letzten 35 Jahre kam Peto 2004 zu dem Ergebnis, dass eine epidemische Zunahme des Zervixkarzinoms durch das 1988 eingeführte Zervixkarzinom-Screening verhindert wurde (54). In Großbritannien haben Sasieni et al. (1992) Daten von Frauen mit invasivem Zervixkarzinom mit den Daten einer entsprechenden Gruppe gesunder Frauen verglichen um den Effekt des Screenings abzuschätzen, mit dem Ergebnis, dass ohne Vorsorge 57% mehr Zervixkarzinome aufgetreten wären (64).

Obwohl Morbidität und Mortalität am Zervixkarzinom in Ländern, mit einem funktionierenden Vorsorgeprogramm um etwa zwei Drittel gefallen sind, stagnieren in den meisten dieser Länder Inzidenz und Mortalität seit vielen Jahren auf diesem reduzierten Niveau (5, 42). Fragen zu den Ursachen des fehlenden weiteren Abfalls werden zunehmend in der internationalen Literatur diskutiert – die Antworten zu diesen Fragen bestimmen weitgehend die zukünftigen Strukturen der gynäkologischen Vorsorgeprogramme.

In Deutschland wurde die Abstrichzytologie ab 01.07.1971 bundesweit als präventive Untersuchung bei Frauen durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) etabliert. Nach den Daten des Robert-Koch-Instituts, Berlin, sind im Jahre 2000 in Deutschland 6588 Neuerkrankungen am invasiven Zervixkarzinom aufgetreten (4). Die altersstandardisierte Mortalitätsrate beträgt etwa 4,4/100.000. Mit über 12/100.000 Frauen hat Deutschland zusammen mit Dänemark und Norwegen die höchste Inzidenzrate in der EU (37). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Ausgangswerte vor Einsetzen des Screenings zum Teil 2-3fach höher lagen als in den anderen EU-Ländern (27). Die für das deutsche Vorsorgeprogramm geltenden Richtlinien wurden zwar mehrfach aktualisiert, erscheinen jedoch nicht mehr zeitgemäß. So ist die Leitlinie der Bundesärztekammer (15) bereits über 10 Jahre alt, Vorgaben zur Qualitätssicherung sind unzureichend. Als eines der größten Defizite erweist sich die unzureichende Datenlage als Grundlage für strukturelle Entscheidungen. Obwohl vereinzelte Untersuchungen zur Wertigkeit des deutschen Vorsorgeprogramms in der Vergangenheit erfolgt sind, sind diese Daten zum Teil unvollständig oder veraltet (8, 62, 63, 74, 77, 78). Weiterhin wird der opportunistische Charakter des Programms als Nachteil angesehen, was die Teilnehmeraten seit Jahren bei etwa 50% stagnieren lässt (67, 73). Aufgrund der dargelegten Defizite hat deshalb der „Gemeinsame Bundesausschuss“ über seinen Unterausschuss Prävention die formelle Überprüfung der Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland angeordnet. Dabei sollen die Fragen Programmstruktur, Qualitätssicherung und technologische Fortschritte beraten werden. Bei der unzureichenden Datenlage sind jedoch fundierte Entscheidungen zu neuen Strukturen nur schwierig zu treffen.

Im Jahre 2004 wurden von Marquardt et al. aus Mecklenburg-Vorpommern zum ersten Mal Daten aufgrund der regionalen Erfassung von Teilnehmeraten, Häufigkeit positiver Befunde und vor allem Screeninganamnese vorgelegt (43, 44).

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, weitere aktuelle Daten zur Ursache der persistierenden Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms vorzulegen.

2 Material und Methode

2.1 Datenerfassung:

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse aller Fälle von invasivem Zervixkarzinom, die im Zeitraum von Januar 1973 bis Dezember 2002 im Zytodiagnostischen Labor Dr. Hinrichs/Dr. Thomasius, Bergmannstraße 42, 26789 Leer erfasst wurden. Das Zytodiagnostische Labor wurde im Oktober 1971 von den Gynäkologen Herrn Dr. Hinrichs und Frau Dr. Thomasius gegründet. Herr Dr. Hinrichs ist seit 1980 FIAC (Fellow of the International Academie of Cytology). Das Labor bekam 1983 die internationale Anerkennung der Akademie. Alle 14 Zytologie-Assistentinnen haben die Prüfung der International Academy of Cytology (IAC) erfolgreich abgelegt. Seit dem Ausscheiden von Frau Dr. Thomasius zum 01.07.2004 besteht eine überregionale Gemeinschaftspraxis von Dr. Hinrichs, Leer und Dr. J.P.A. de Jonge und Dr. H.H. Neumann FIAC, Pathologen in Nordhorn. Die Gesamtzahl aller zytologischen Untersuchungen des Zytodiagnostischen Labors ist als Tabelle im Anhang angefügt (Anlage 5).

Die Untersuchung beschränkt sich auf Primärbefunde eines invasiven Zervixkarzinoms, bei denen ein histologischer Befund vorlag. Zytologisch diagnostizierte Fälle, bei denen keine histologische Verifizierung erfolgte, sowie Fälle von Rezidivtumoren wurden eliminiert. Aus den histologischen Befundberichten wurden Angaben zum histologischen Tumortyp, Infiltrationstiefe und Stadienverteilung extrahiert. Die Erfassung der Daten erfolgte zunächst mit Hilfe der manuell angelegten Laborbücher dieser Jahre, in denen chronologisch alle Patientinnen mit auffälligem zytologischen Befund eingetragen waren. Im weiteren Verlauf konnten Daten der EDV genutzt werden. Nach der operativen Abklärung wurde das Ergebnis des histologischen

Befundes ebenfalls in den Laborbüchern, bzw. der elektronischen Kartei, vermerkt und eine Kopie des Befundes zusammen mit dem Krebsvorsorgeschein alphabetisch abgeheftet. Zur Erfassung eventuell vorausgegangener zytologischer Untersuchungen wurden die Angaben des Krebsvorsorgescheines verwandt (Anhang 1 und 2). Falls keine Angaben vorlagen, wurden zur Klärung der Anamnese bei den übrigen Patientinnen Fragebögen an 80 einweisende Ärzte bzw. deren Nachfolger verschickt (Anhang 3 und 4). Mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel wurde eine Tabelle mit folgenden Angaben angelegt:

- Laufende Nummer im Laborbuch/EDV
- Datum der Untersuchung
- Name, Vorname und Geburtsdatum der Patientin
- Name des einweisenden Arztes
- Ergebnis der Zervixzytologie
- Histologische Diagnose nach Tumortyp und Stadium
- Name des untersuchenden pathologischen Instituts

2.2 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels des Statistikprogramms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) in der Version 9.0.1. für Windows ausgewertet. Eingesetzt wurden nichtparametrische Prüfmethode (Chi²-Test, Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-Test) mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. An beschreibender Statistik wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median (Med), Minimum (Min) und Maximum (Max) eingesetzt.

2.3 Terminologie

Entsprechend den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Zytologie wurden die zytologischen Befunde zunächst nach dem Münchener Schema von 1975 (Münchener Nomenklatur I) klassifiziert. Im Dezember 1989 wurde die „Münchener Nomenklatur II“ beschlossen und zur Anwendung empfohlen (76). 1997 wurde sie um die Integration der nicht flächendeckend verbreiteten Kolposkopie ergänzt (Tabelle 1). Aufgrund der geringgradigen Unterschiede zwischen der Münchner Klassifikation I und II ergeben sich für diese Arbeit keine Konsequenzen. In den USA und der angloamerikanischen Literatur ist für die zytologische Befundung die Bethesda-Nomenklatur von 1988/2001 gebräuchlich (80).

Die histologische Einteilung des Zervixkarzinoms erfolgte nach der WHO-Klassifikation von 1994 (Tabelle 2). Das histopathologische Grading erfolgte dreistufig, entsprechend den Empfehlungen der UICC von 2002 (79, 81):

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert oder undifferenziert

Gruppe	Begriffsdefinition	Empfehlung
I	Normales Zellbild, altersentsprechend, einschl. leichter entzündlicher und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse	
II	Deutlich entzündliche Veränderungen, Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Veränderungen, Para- und Hyperkeratosezellen, spezielle Zellbilder wie z.B. HPV-Infektionen ohne wesentliche Kernveränderungen u.a.	Ggf. zytologische Kontrolle. Zeitabstand je nach klinischem Befund - eventuell nach vorheriger Entzündungsbehandlung oder Aufhellung durch Hormongaben
III	Unklarer Befund (schwere entzündliche, degenerative oder andere Veränderungen, die eine sichere Zuordnung zwischen gut- und bösartigen Befunden nicht zulassen)	Je nach klinischem und kolposkopischem Befund kurzfristige zytologische Kontrollen oder sofortige histologische Abklärung
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades; besondere Erwähnung bei Zeichen einer HPV-Infektion	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in drei Monaten
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ; besondere Erwähnung bei HPV-Infektion	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ; Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschließen	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
V	Zellen eines malignen Tumors (auch extragenitalen Ursprungs)	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung

Tabelle 1: Münchener Nomenklatur II (10. Mai 1997)

I Epitheliale Tumoren

- 1.1 Plattenepitheliale
 - 1.1.1 Papillom
 - 1.1.6 Dysplasie: leicht, mittelschwer, schwer
Carcinoma in situ
 - 1.1.7 Plattenepithelkarzinom: verhornend, nicht verhornend, verrukös,
papillomatös

- 1.2 Glanduläre
 - 1.2.1 Endozervikaler Polyp
 - 1.2.4-5 Glanduläre Dysplasie, Adenocarcinoma in situ
 - 1.2.6 Adenokarzinom: muzinös, endometrioid, klarzellig, serös-papillär,
mesonephroid (Gartner-Gangkarzinom)

- 1.3 Andere
 - 1.3.1-4 Adenosquamöse, adenomatös-zystische, adenomatös-basale
Karzinome
 - 1.3.5 Karzinoid
 - 1.3.6 Kleinzelliges Karzinom

II Mesenchymale Tumoren

- 2.1 Gutartige
- 2.2-3 Sarkome: Leiomyome, Stromamyome
- 2.4 Sarcoma botryoides
- 2.6 Alveoläres Weichteilsarkom

III Mischtumoren

- 3.1-2 Adenofibrom, Adenomyom
- 3.3 Adenosarkom
- 3.4 Maligne Müller-Mischtumoren

IV Verschiedene Tumoren

- 4.1-3 Melanogene Tumoren
- 4.4 Lymphome

Tabelle 2: Histologische Klassifikation der Tumoren und tumorähnlichen Veränderungen der Zervix uteri (WHO 1994), abgekürzte Form

3 Ergebnisse

3.1. Allgemeine Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Im Zeitraum von 1973 – 2002 wurden im Zytodiagnostischen Labor Dr. Hinrichs/Dr. Thomasius insgesamt 2.198.524 Zervixabstriche untersucht. Die Abklärung der suspekten Befunde ergab in 827 Fällen ein Karzinom im Bereich der Zervix uteri. 45 Fälle wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Hierbei handelte es sich um Fälle eines primären Korpuskarzinoms mit Befall der Zervix uteri, um Rezidive eines Zervixkarzinoms oder um Fälle, bei denen keine eindeutige histologische Angabe vorlag. Von den verbliebenen 782 Patientinnen wurden Daten in die Auswertung aufgenommen. Die nachfolgende Grafik zeigen die Anzahl der Fälle in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraums (Abbildung 1).

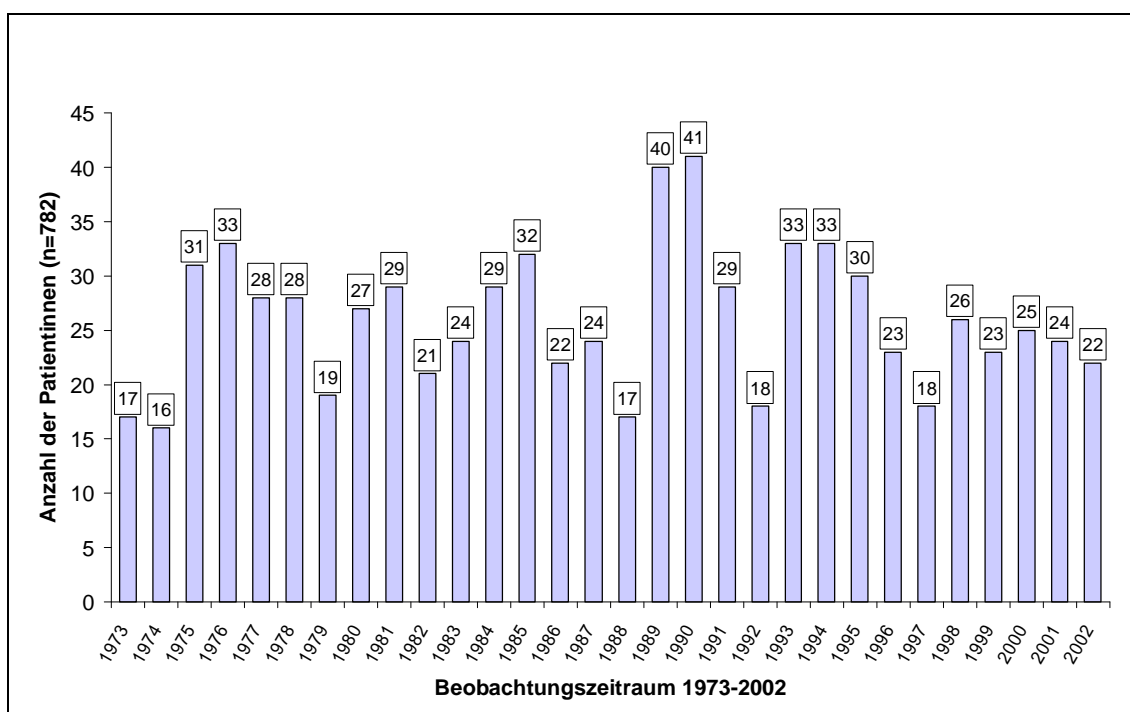


Abbildung 1: Jährliche Zahl der Zervixkarzinome im Beobachtungszeitraum 1973-2002 (n=782)

Die folgenden 2 Grafiken zeigen eindeutig, dass trotz der stark zunehmenden Zahl zytologischer Untersuchungen die Zahl der invasiven Zervixkarzinome abgenommen hat und seit 1992 bis zum Jahr 2002 nahezu konstant bleibt (Abbildung 2 und 3, Tabelle 3).

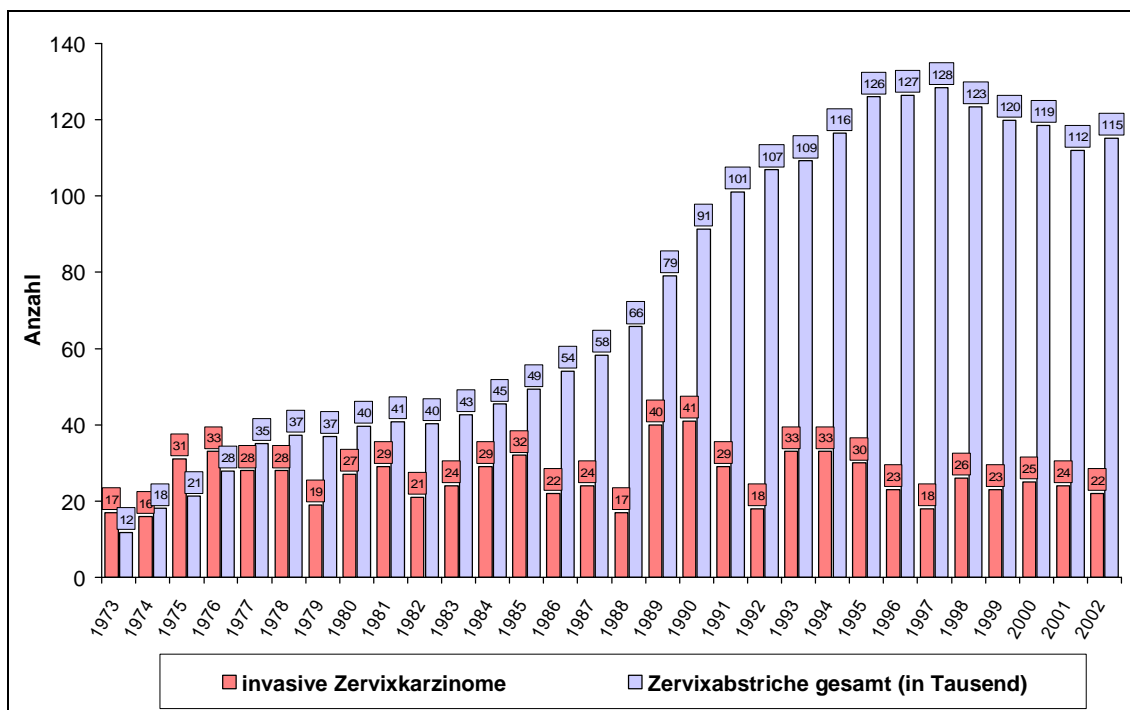


Abbildung 2: Zahl der Zervixkarzinome und Zahl der Untersuchungen pro Jahr

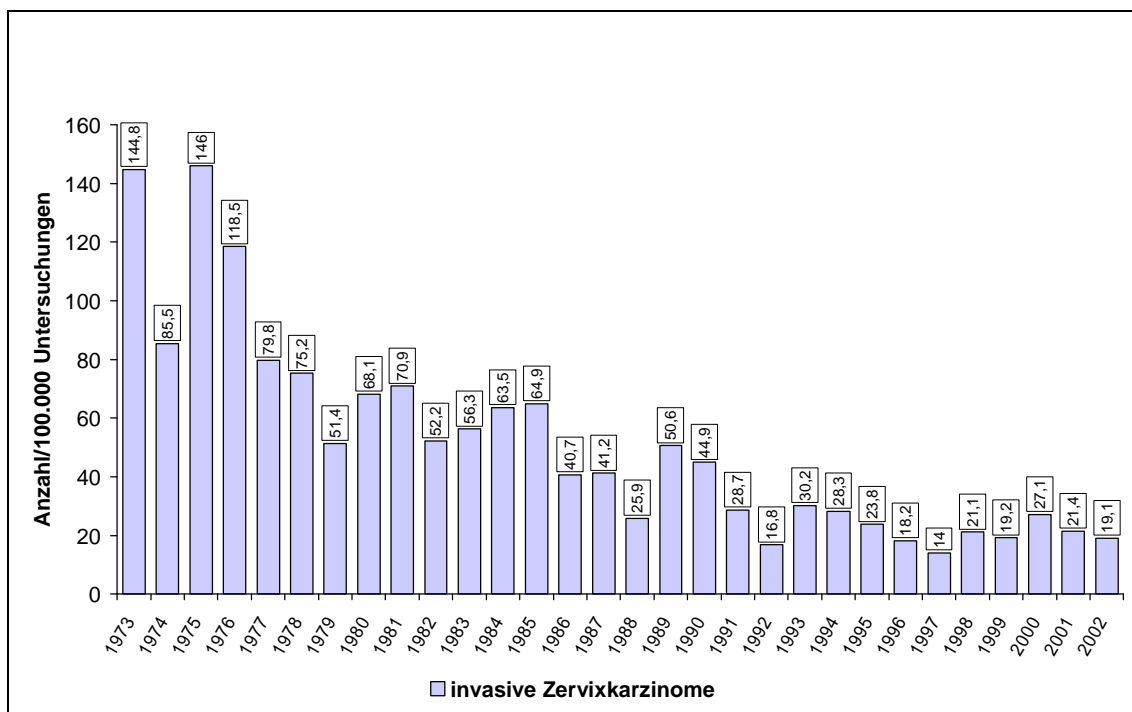


Abbildung 3: Zahl der invasiven Zervixkarzinome im Verhältnis zu der Zahl der Zervixabstriche

Jahr									
invasive Zervixkarzinome									
Zervixabstriche gesamt (in Tausend)									
1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982
17	16	31	33	28	28	19	27	29	21
11,74	18,07	21,23	27,85	35,08	37,22	36,95	39,63	40,87	40,27
1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992
24	29	32	22	24	17	40	41	29	18
42,64	45,42	49,27	54,04	58,26	65,75	79,10	91,29	101,06	106,92
1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
33	33	30	23	18	26	23	25	24	22
109,27	116,45	126,03	126,5	128,45	123,43	119,89	118,57	112,04	115,26

Tabelle 3: Zahl der invasiven Zervixkarzinome im Verhältnis zu der Zahl der Zervixabstriche

3.1.1 Altersstruktur der Patientinnen

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug im Gesamtkollektiv $50,6 \pm 15,6$ Jahre (Median 49 Jahre) und reichte von 21,1 bis 92,2 Jahren). Die 31-40jährigen Frauen stellten im Gesamtkollektiv die größte Altersgruppe dar (23,4%), wohl wegen vermehrter Besuche beim Gynäkologen aufgrund von Empfängnisverhütung oder Schwangerschaft (Abbildung 4).

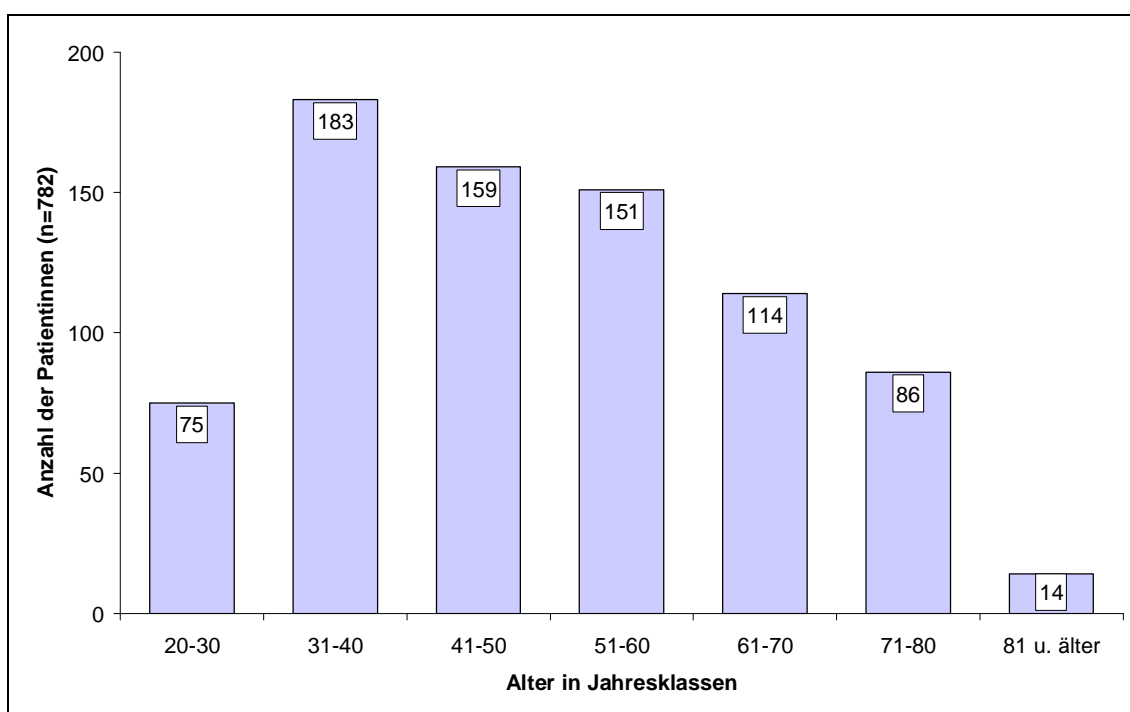


Abbildung 4: Altersverteilung im Gesamtkollektiv in 10-Jahres-Klassen (n=782)

3.1.2 Zytologische Befunde

Für die Auswertung wurden nur Befunde der zytologischen Untersuchungen eingeschlossen, die gemäß der Münchner Nomenklatur eingruppiert werden konnten (Gruppe III, IIID, IVa, IVb oder V). Vor 1975 wurden die Gruppen IVa und IVb als Gruppe IV zusammengefasst. 30 Fälle, mit Gruppe IV wurden aus der folgenden Übersicht herausgenommen. Von den verbliebenen 752 Fällen befinden sich 382 (50,8%) in Gruppe V, 65 (8,6%) in Gruppe IVb, 236 (31,4%) in Gruppe IVa, 67 (8,9%) in Gruppe III und 2 (0,3%) in Gruppe IIID (Abbildung 5).

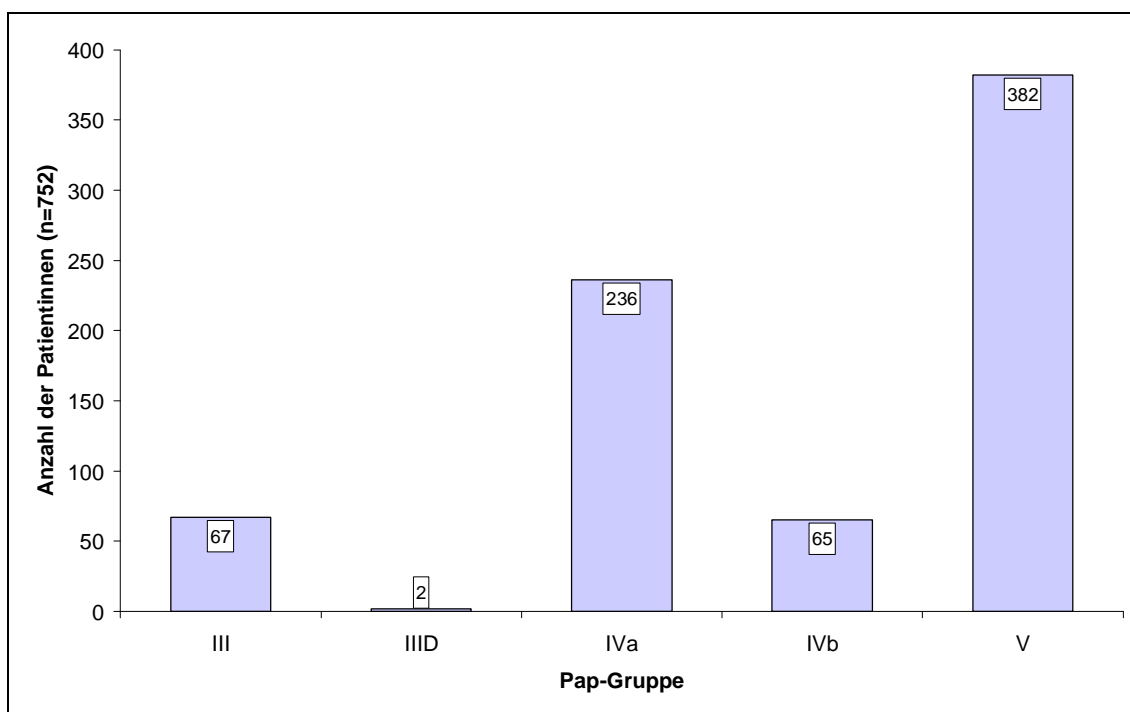


Abbildung 5: Zytologische Befunde gemäß Münchner Nomenklatur (n=752)

3.1.3 Histologische Befunde

Von insgesamt 782 Fällen konnte nur bei 673 Patientinnen eine Angabe über den histologischen Befund (nach WHO-Klassifikation von 1994, Tabelle 2) ermittelt werden. Es dominierten Plattenepithelkarzinome (n=608 bzw. 90,3%), gefolgt von Adenokarzinomen (n=50 bzw. 7,5%) und adenosquamösen Karzinomen (n=15 bzw. 2,2%) (Abbildung 6 und Tabelle 4).

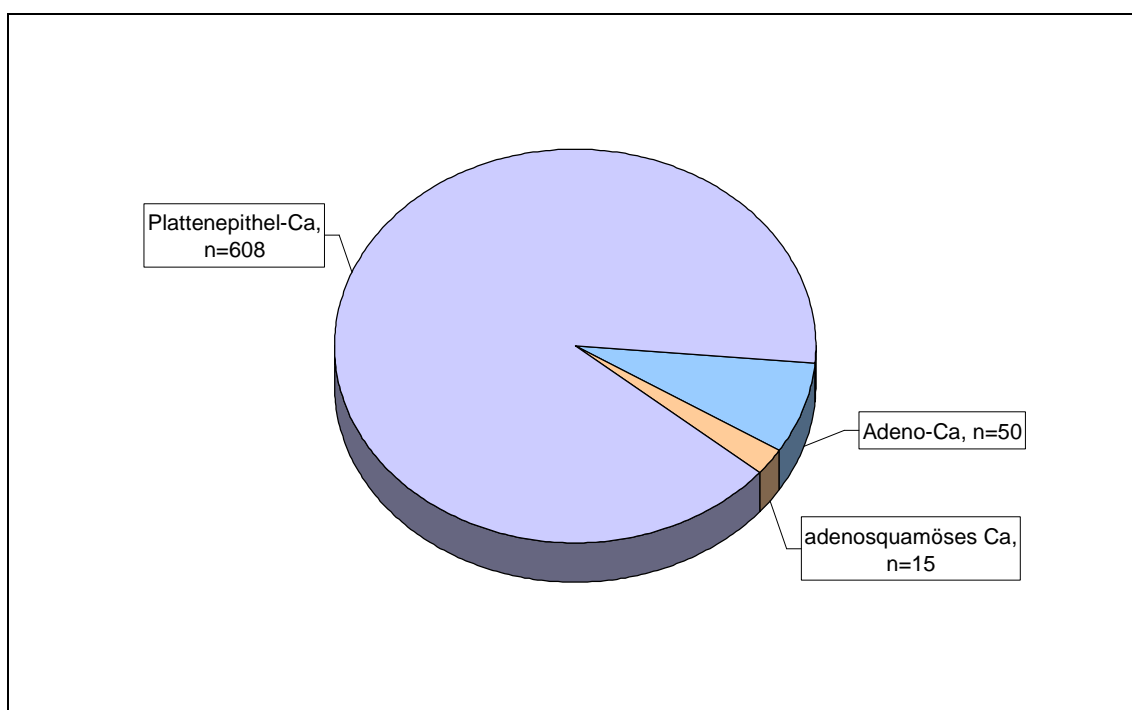


Abbildung 6: Anteil von Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen und adenosquamösen Karzinomen (n=673)

Histologie	n	%
Plattenepithelkarzinom	608	90,3
Adenokarzinom	50	7,5
adenosquamöses Karzinom	15	2,2

Tabelle 4: Histologische Befundung (n=673)

3.1.3.1 Verhornung der Plattenepithelkarzinome

Bei den Plattenepithelkarzinomen konnte von insgesamt 608 Fällen in nur 432 Fällen eine Angabe über das Vorliegen oder Fehlen einer Verhornung ermittelt werden. In der Mehrzahl der Fälle zeigte das Plattenepithelkarzinom keine Verhornung (n=258, 59,7 %), bei 18,5% der untersuchten Fälle lag ein verhornendes Plattenepithelkarzinom vor (n=80) und in weiteren 21,8% wurde eine „geringgradige“ Verhornung angegeben (n=94) (Abbildung 7).

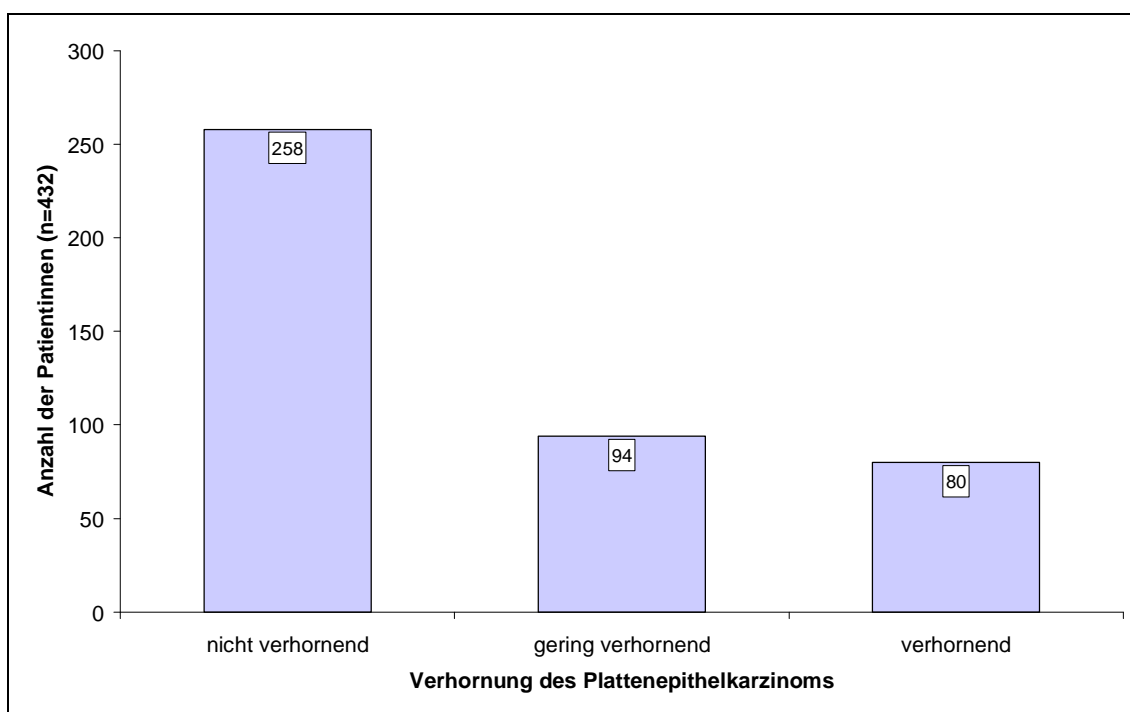


Abbildung 7: Verhornung des Plattenepithelkarzinoms (n=432)

3.1.3.2 Mikrokarzinome

Insgesamt fanden sich im Gesamtkollektiv 229 Fälle (29,3%) eines frühinvasiven Karzinoms (mikroinvasives Plattenepithelkarzinom, Mikrokarzinom oder Mikro-Ca). Es ist entsprechend der WHO-Klassifikation (79) definiert als Plattenepithelkarzinom mit früher Stromainvasion und mit niedrigem Risiko für regionäre Lymphknotenmetastasen (Abbildung 8).

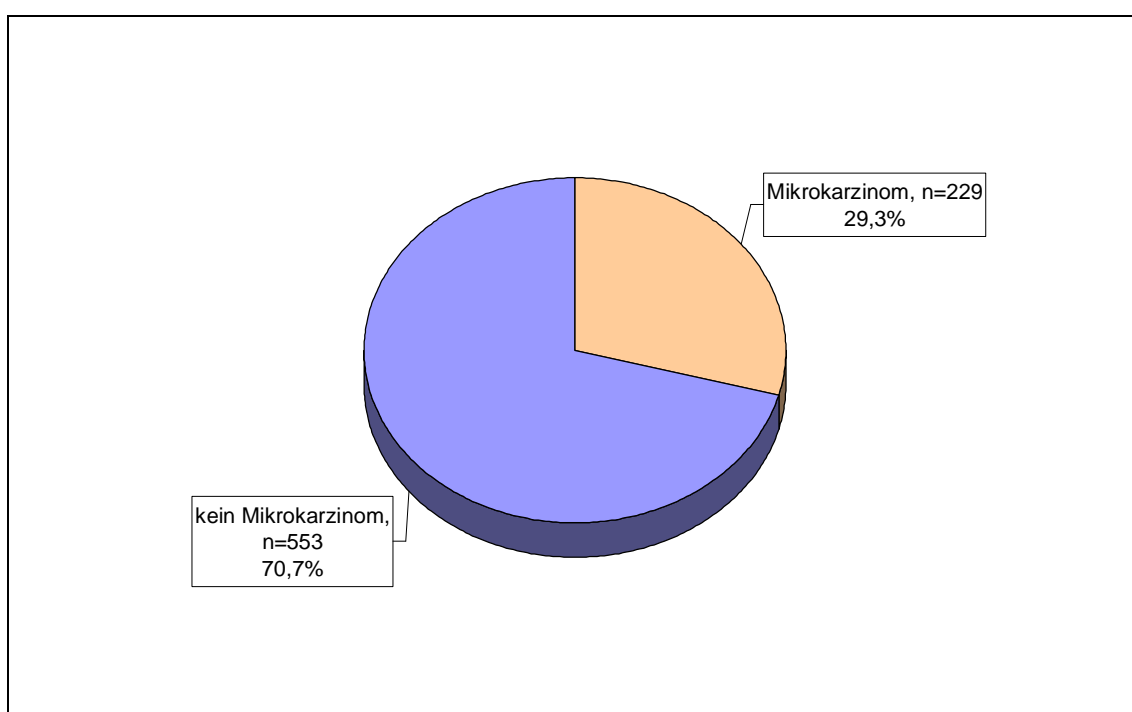


Abbildung 8: Anteil von Mikrokarzinomen im Gesamtkollektiv (n=782)

3.1.3.3 Grading

Bei 430 Fällen konnten aus den Unterlagen Angaben zum Differenzierungsgrad des Karzinoms (Tumorgrading) erhoben werden. Das Grading erfolgte dreistufig nach den Empfehlungen der International Union Against Cancer (UICC) aus dem Jahre 2002 (81). Es dominierten mäßig differenzierte G2-Tumoren (n=194, 45,1%) sowie schlecht differenzierte G3-Tumoren (n=213, 49,5%), während gut differenzierte G1-Tumoren (n=23, 5,3%) selten waren (Abbildung 9).

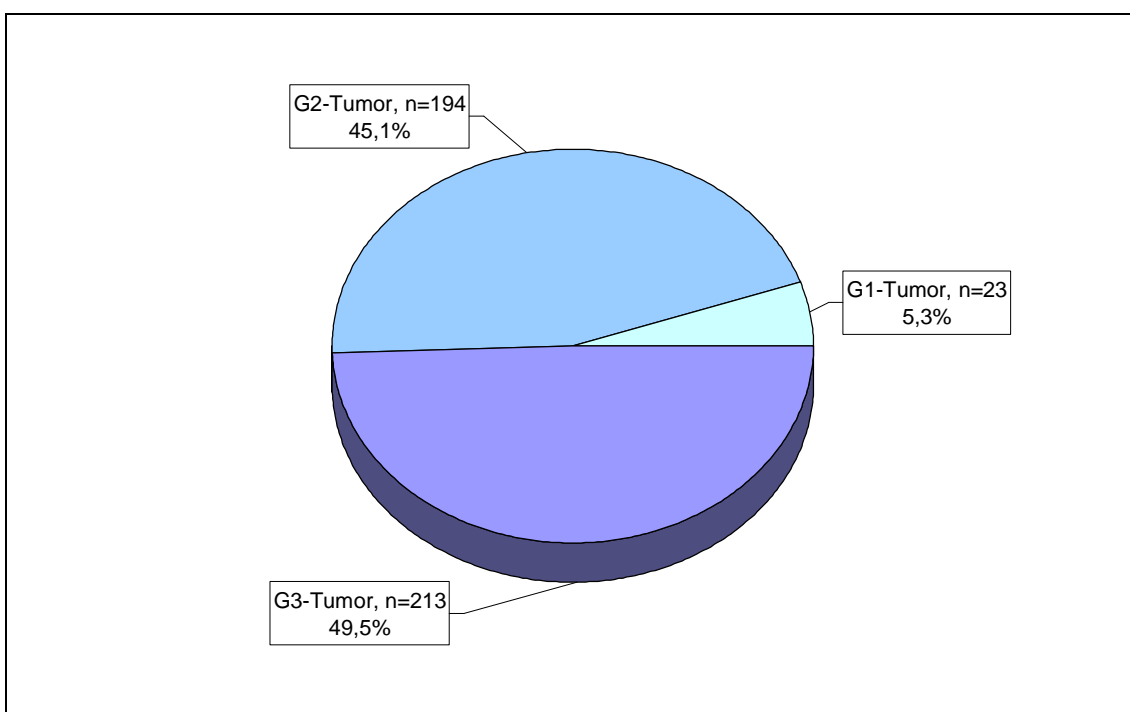


Abbildung 9: Verteilung des Tumorgradings (n=430)

3.1.4 Screeninganamnese

Aus dem ursprünglichen Gesamtkollektiv von 782 Fällen wurde eine Untergruppe von Patientinnen isoliert, bei der Angaben über vorangegangene Krebsvorsorgeuntersuchungen mit Abnahme eines Zervixabstrichs vorhanden waren (Abbildung 10). Dabei handelte es sich um 659 Frauen, von denen 428 (65,0%) vor der Tumordiagnose noch nie Vorsorgemaßnahmen in Anspruch genommen hatten. Weitere 78 Patientinnen (11,8%) hatten bereits eine Vorsorgeuntersuchung, welche allerdings drei oder mehr Jahre zurücklag. Lediglich bei 153 Frauen (23,2%) wurde die Vorsorgeuntersuchung innerhalb der letzten drei Jahre vor der aktuellen Diagnose des Tumors durchgeführt. Bei diesen Frauen hat sich also trotz des regelrechten Screenings ein invasives Zervixkarzinom entwickeln können.

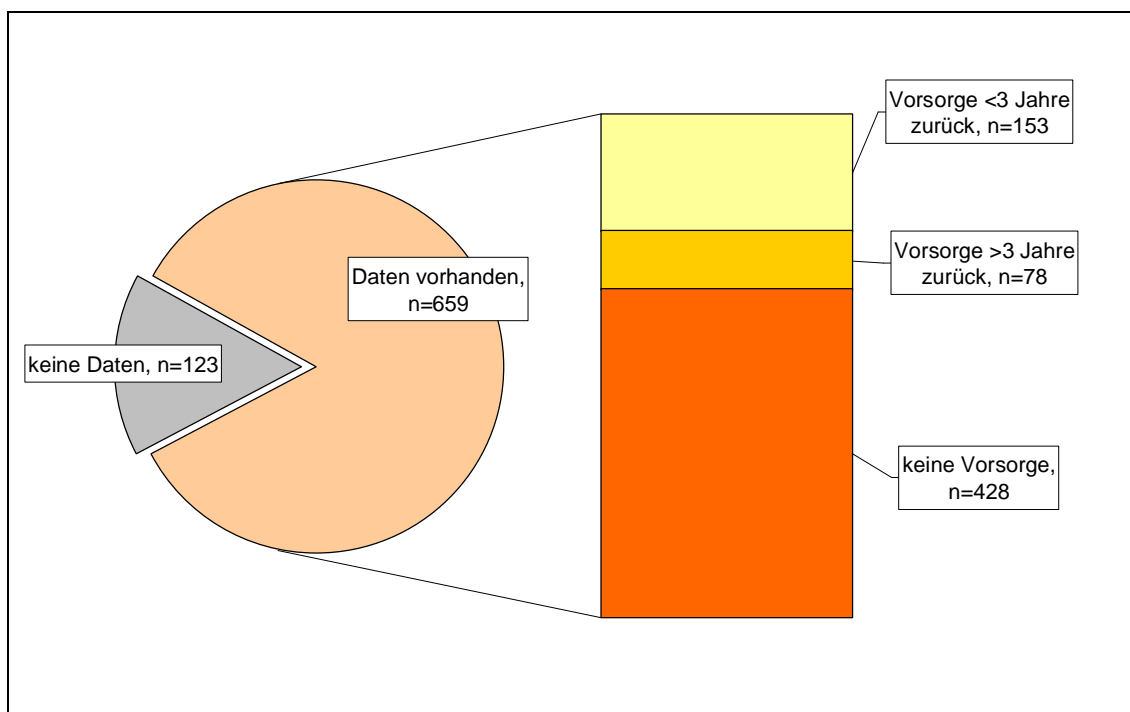


Abbildung 10: Aufteilung des Patientinnenkollektivs nach der Vorsorgeanamnese (n=782)

Die genauere Analyse dieser 153 Fälle zeigt, dass im Zytodiagnostischen Labor Leer bei 94 Frauen (61,4%) bereits auffällige Befunde (überwiegend Pap-Gruppe III und IIID) vorlagen, bei 43 Frauen (28,1%) jedoch negative Vorbefunde erhoben wurden. Die Vorbefunde der verbleibenden 16 Patientinnen (10,5%) wurden in Fremdlaboren erstellt (Abbildung 11).

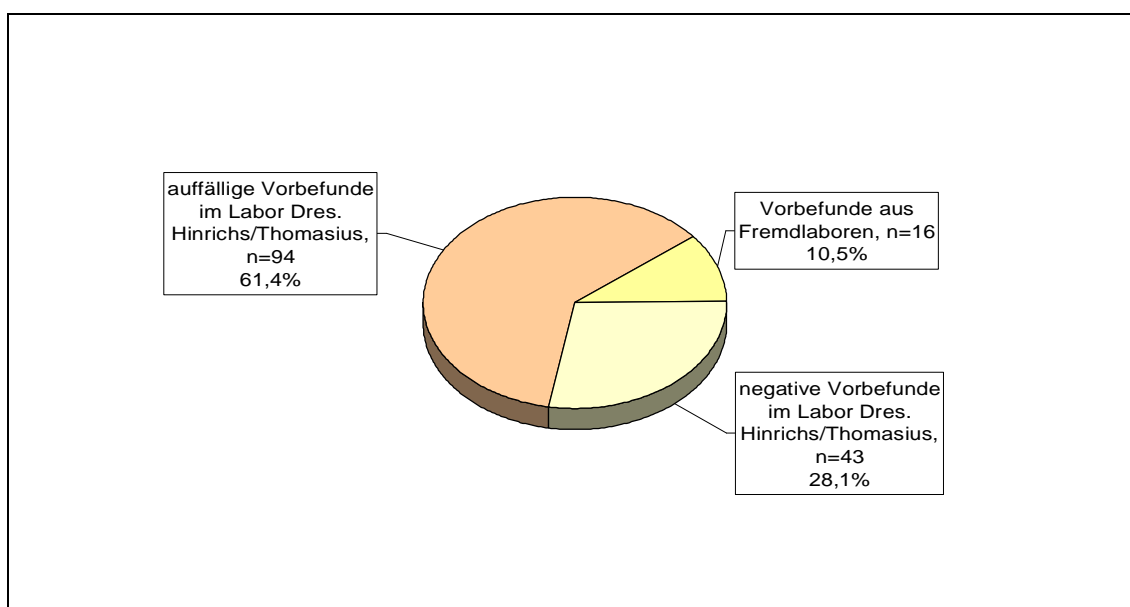


Abbildung 11: Aufschlüsselung der Fälle mit invasivem Zervixkarzinom trotz regelrechten Screenings (n=153)

Bei den 43 Fällen mit negativen Vorbefunden im Zytodiagnostischen Labor Leer war das Abstrichintervall wie folgt aufgeteilt (Tabelle 5):

Abstrichintervall in Monaten	< 6	< 12	< 18	< 24
n	10	21	8	4

Tabelle 5: Abstrichintervalle bei falsch-negativen Vorbefunden im Zytodiagnostischen Labor Leer (n=43)

Von den 43 negativen Fällen konnten 34 bei mehr als 10 Jahre zurückliegenden Befunden nicht mehr kontrolliert werden. 9 Präparate wurden aktuell nachgemustert. Davon waren 4 Fälle erneut negativ, 4 Fälle mussten in Pap-Gruppe III hochgestuft werden und 1 Fall ergab Pap-Gruppe V.

3.2 Spezielle Fragestellungen

Zum Zwecke der Vereinfachung der statistischen Auswertung wurde der 30jährige Beobachtungszeitraum in drei 10-Jahres-Zeiträume (1973-1982, 1983-1992 und 1993-2002) eingeteilt (Abbildung 12).

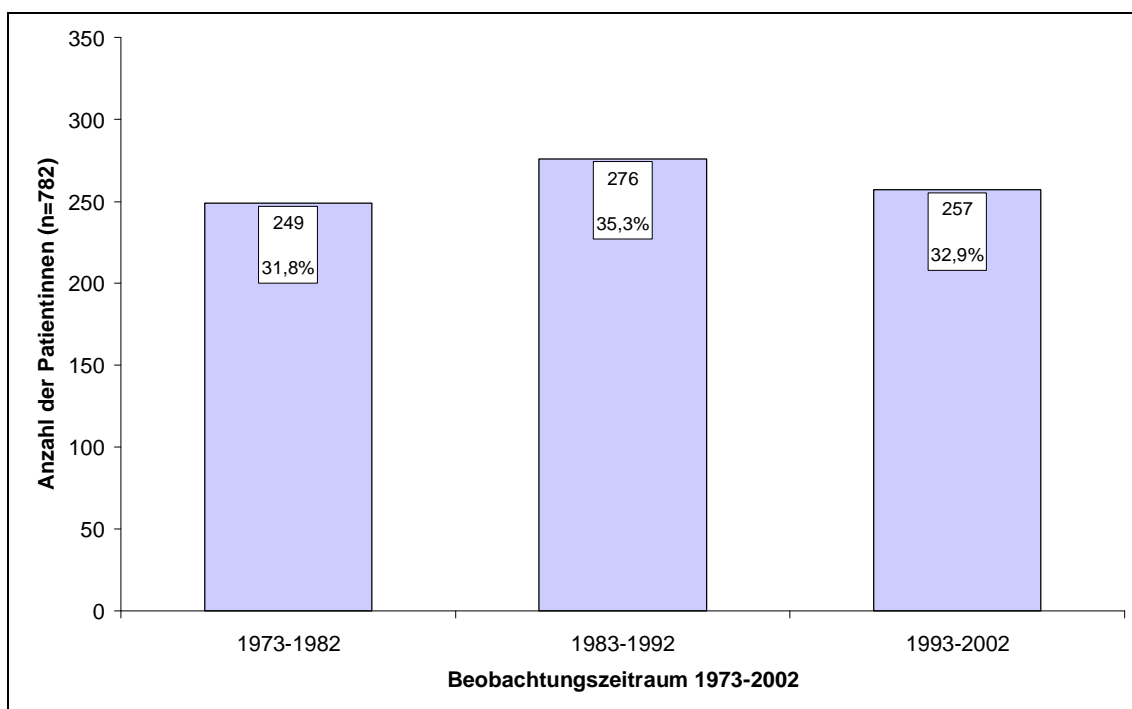


Abbildung 12: Verteilung der Zahl von Zervixkarzinomen in den drei 10-Jahres-Klassen des Beobachtungszeitraums 1973-2002 (n=782)

3.2.1 Vergleich der Relation: Anzahl der Zervixkarzinome/ Zahl der Zervixabstriche in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen

Die Fallzahl ändert sich im Vergleich der drei 10-Jahres-Zeiträume nicht wesentlich. Demgegenüber ist die Anzahl der Untersuchungen im Laufe der Jahre stark angestiegen (Abbildung 13 und Tabelle 6).

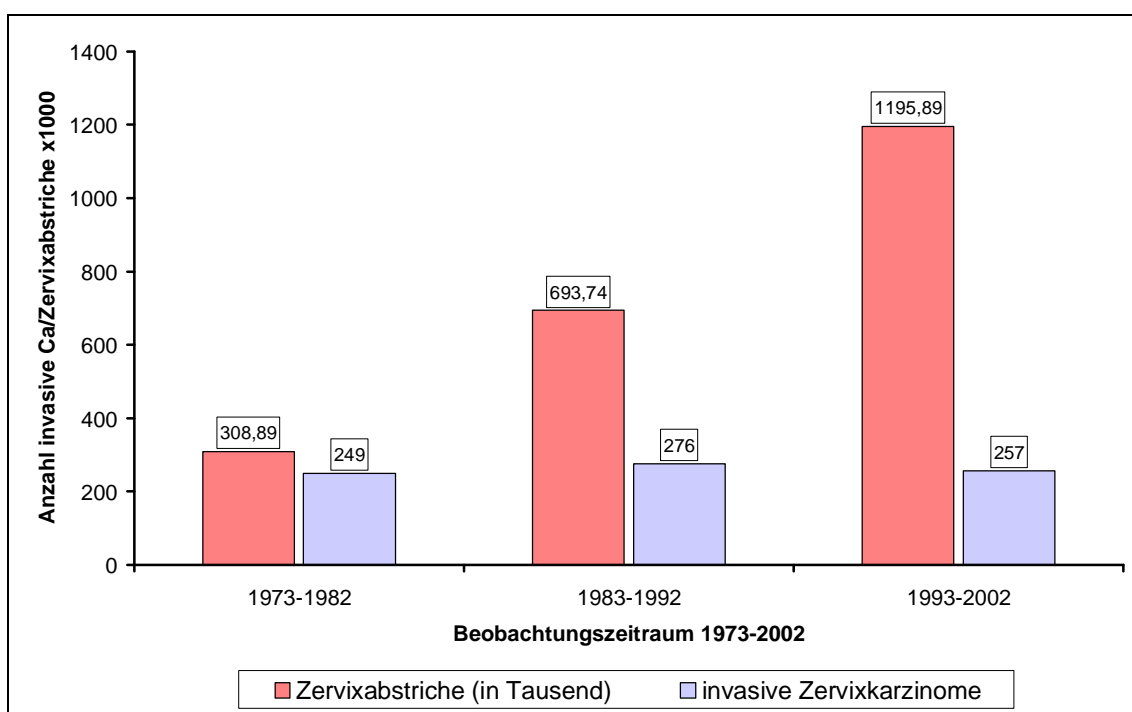


Abbildung 13: Zahl der Zervixkarzinome im Verhältnis zu der Zahl der Zervixabstriche in den drei 10-Jahres-Klassen des Beobachtungszeitraums 1973-2002

	Zervix- abstriche	Invasive Zervixkarzinome	Verhältnis Zervixabstriche/ invasive Zervixkarzinome
	n	n	⁰ / ₀₀
1973-1982	308.890	249	0,806
1983-1992	693.742	276	0,398
1993-2002	1.195.892	257	0,215
<hr/>			
1973-2002	2.198.524	782	0,356

Tabelle 6: Zahl der Zervixkarzinome im Verhältnis zu der Zahl der Zervixabstriche in den drei 10-Jahres-Klassen und im Gesamtzeitraum 1973-2002

3.2.2 Vergleich der Altersstruktur in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen

Eine signifikante Veränderung des Alters der Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fand sich zwischen den drei 10-Jahres-Zeiträumen nicht (Kruskal-Wallis: $p = 0,6221$). Das mittlere Alter betrug 1973-1982 $50,9 \pm 15,3$ Jahre (Median 50,6 Jahre; 21,1 – 86,3 Jahre) und war 1983-1992 mit $51,0 \pm 16,0$ Jahren (Median 48,9 Jahre; 21,5 – 86,5 Jahre) sowie im Zeitraum 1993-2002 mit $50,0 \pm 15,4$ Jahren (Median 46,4 Jahre; 23,1 – 92,2 Jahre) nicht relevant unterschiedlich. Obwohl es keinen signifikanten Unterschied gibt, deutet sich eine geringgradige Zunahme des Anteils der 31-50jährigen Frauen im Laufe der Zeit an. (Abbildung 14 und Tabelle 7).

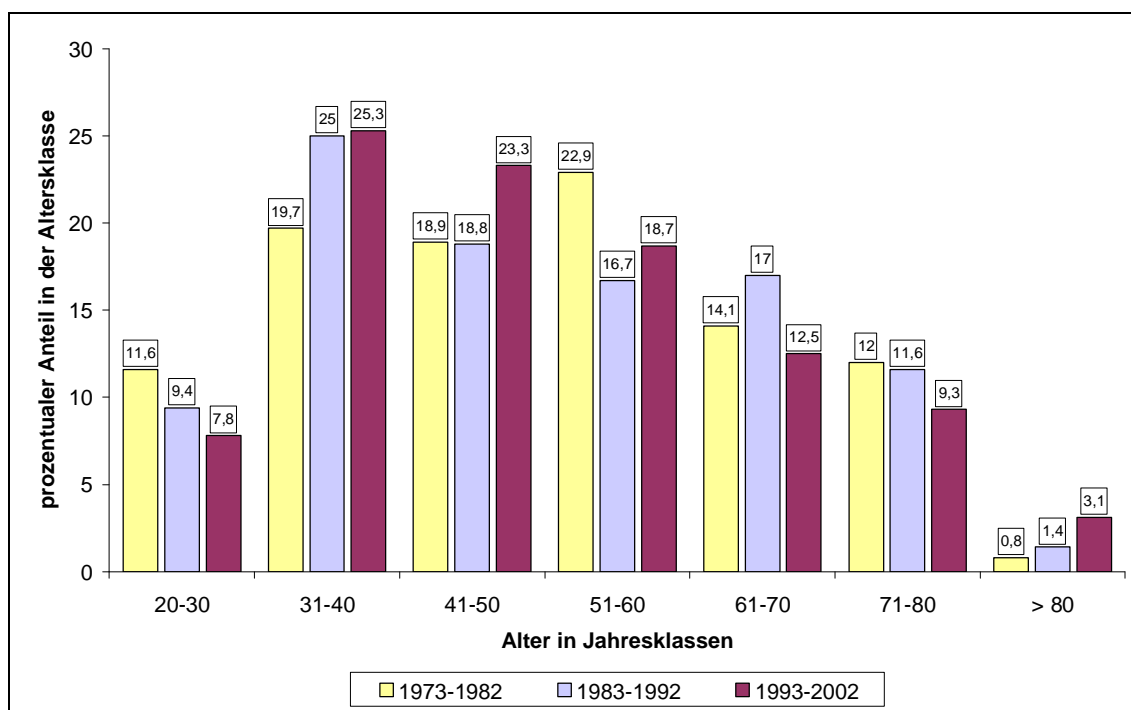


Abbildung 14: Veränderung des Anteils der jeweiligen Altersklassen in den drei 10-Jahres-Untersuchungszeiträumen (n=782)

Alter	1973-1982 (n=249)		1983-1992 (n=276)		1993-2002 (n=257)		Gesamt (n=782)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-30 Jahre	29	11,6	26	9,4	20	7,8	75	9,6
31-40 Jahre	49	19,7	69	25,0	65	25,3	183	23,4
41-50 Jahre	47	18,9	52	18,8	60	23,3	159	20,3
51-60 Jahre	57	22,9	46	16,7	48	18,7	151	19,3
61-70 Jahre	35	14,1	47	17,0	32	12,5	114	14,6
71-80 Jahre	30	12,0	32	11,6	24	9,3	86	11,0
≥ 81 Jahre	2	0,8	4	1,4	8	3,1	14	1,8
MW ± SD	50,9 ± 15,3		51,0 ± 16,0		50,0 ± 15,4		50,6 ± 15,6	
Median	50,6		48,9		46,4		49,0	
Min - Max	21,1 – 86,3		21,5 – 86,5		23,1 – 92,2		21,1 – 92,2	

Tabelle 7: Altersverteilung im Gesamtkollektiv und den 10-Jahres-Zeiträumen (n=782)

3.2.3 Vergleich des Anteils der Pap-Gruppen III-V in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen

Während der Anteil der Gruppe IVa- und IVb von 38,3% (n=95, 1973-1982) über 43,3% (n=119, 1983-1992) auf 45,5% (n=117, 1993-2002) leicht zunahm, sank demgegenüber der Anteil der Gruppe V von 51,6% (n=128, 1973-1982) über 48,4% (n=133, 1983-1992) auf 47,1% (n=121, 1993-2002) ab. Der Anteil von Gruppe III verminderte sich von 10,1% (n=26, 1973-1982) über 8,3% (n=24, 1983-1992) auf 7,4% (n=19, 1993-2002). 2 Fälle von Gruppe IIID wurden für diese Darstellung nicht berücksichtigt. Die Veränderungen sind nicht signifikant (χ^2 : p = 0,4704). (Tabelle 8, Abbildung 15 und 16).

	1973-1982		1983-1992		1993-2002	
	n	%	n	%	n	%
Pap III	25	10,1	23	8,3	19	7,4
Pap IVa-b	95	38,3	119	43,3	117	45,5
Pap V	128	51,6	133	48,4	121	47,1

Tabelle 8: Anteil der Pap-Gruppen III-V in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=780)

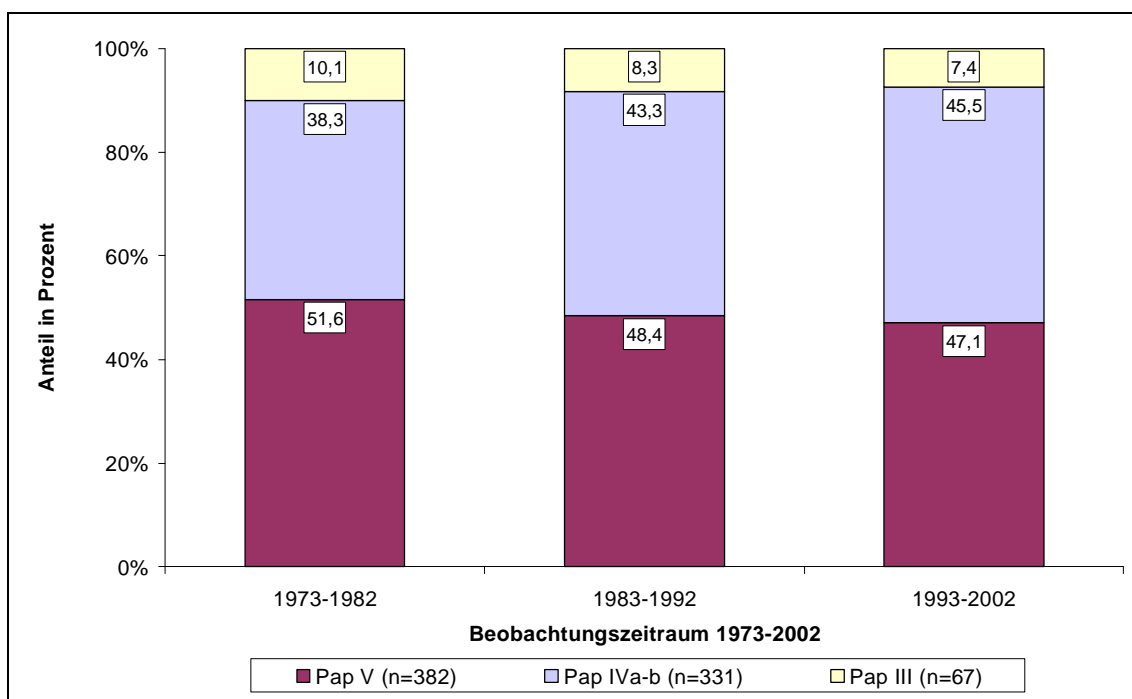


Abbildung 15: Veränderung der prozentualen Anteile der zytologischen Befunde (Pap-Gruppen III-V) über die drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträume (n=780)

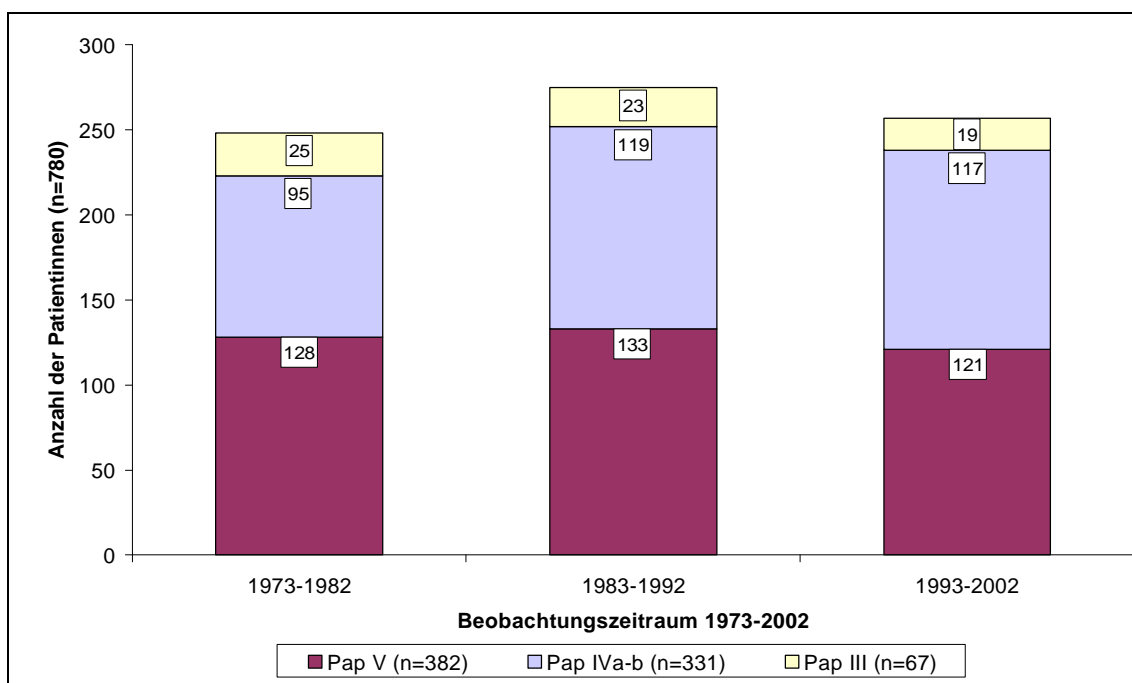


Abbildung 16: Verteilung der zytologischen Befunde (Pap-Gruppen III-V) in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=780)

3.2.4 Vergleich des Anteils von Mikrokarzinomen in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen

Der Anteil von Mikrokarzinomen veränderte sich über die drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträume hinweg nicht signifikant (Chi^2 : $p = 0,1872$). Es zeigte sich jedoch eine geringgradige Abnahme des Anteils von Mikrokarzinomen von 32,9% ($n=82$) im Zeitraum 1973-1982 über 28,6% ($n=79$) im Zeitraum 1983-1992 und 26,5% ($n=68$) im Zeitraum 1993-2002 (Tabelle 9, Abbildung 17 und 18).

	1973-1982		1983-1992		1993-2002	
	n=249		n=276		n=257	
	n	%	n	%	n	%
Mikrokarzinom	82	32,9	79	28,6	68	26,5
kein Mikrokarzinom	167	67,1	197	71,4	189	73,5

Tabelle 9: Anteil der Mikrokarzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen ($n=782$)

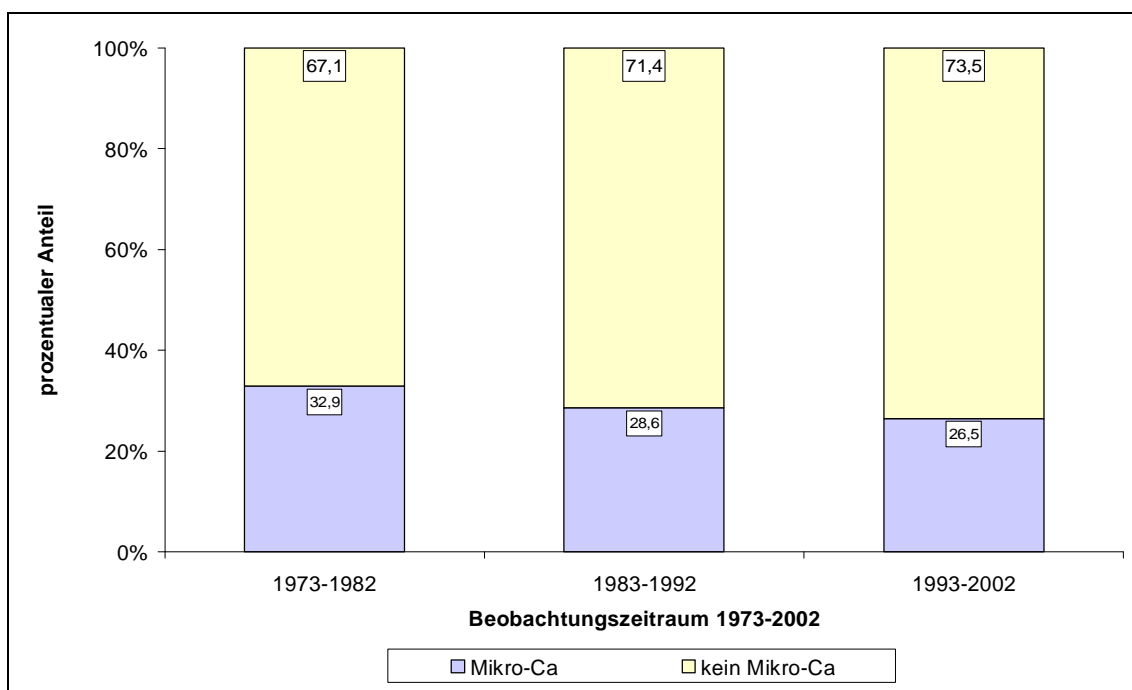


Abbildung 17: Prozentualer Anteil von Mikrokarzinomen in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=782)

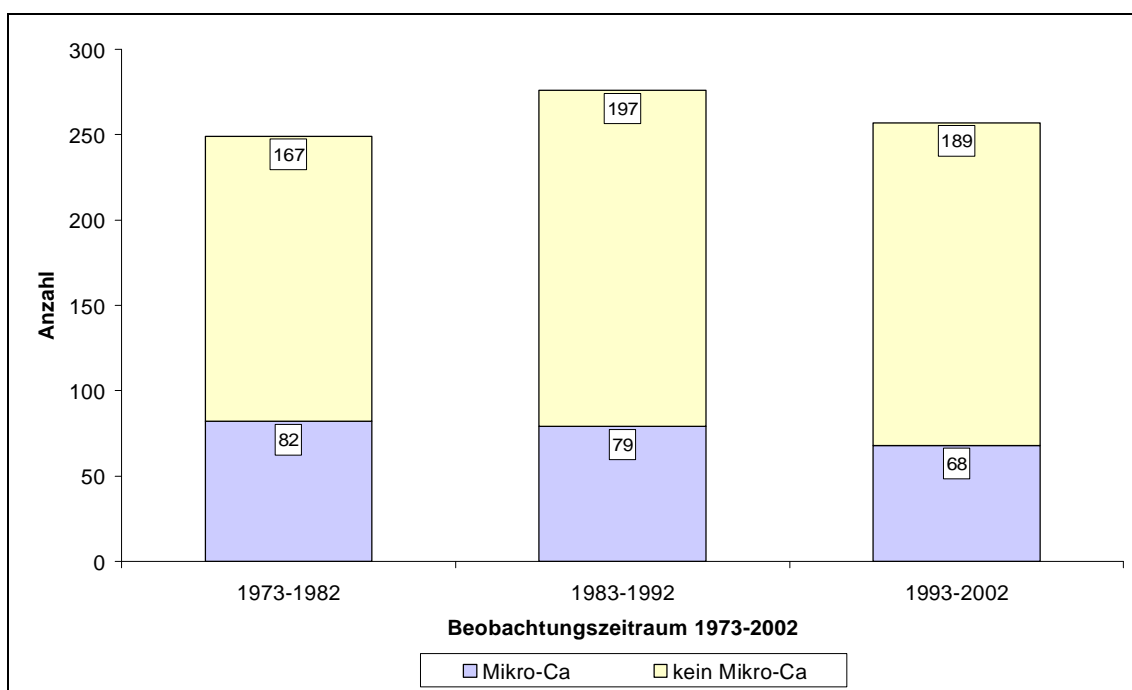


Abbildung 18: Anzahl der Mikrokarzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=782)

3.2.5 Vergleich des Anteils von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen

Der relative Anteil der Adenokarzinome nahm über die drei 10-Jahres-Zeiträume zu, wenngleich dieser Trend in diesem Kollektiv noch nicht statistisch signifikant war (Chi^2 : $p = 0,0598$).

Adenokarzinome nahmen von 3,4% ($n=7$) im Zeitraum 1973-1982 über 8,5% ($n=21$) 1983-1992 auf 9,8% ($n=22$) 1993-2002 zu. Der Anteil von adenosquamösen Karzinomen stieg zunächst von 1,5% ($n=3$, 1973-1982) auf 3,3% ($n=8$, 1983-1992), um dann wieder auf 1,8% ($n=4$, 1993-2002) abzusinken. Die Plattenepithelkarzinome nahmen anteilig von 95,1% ($n=193$, 1973-1982) auf 88,2% ($n=217$, 1983-1992) ab und blieben auf diesem Niveau mit 88,4% ($n=198$, 1993-2002) im letzten Beobachtungszeitraum (Tabelle 10, Abbildung 19 und 20).

	1973-1982		1983-1992		1993-2002	
	n	%	n	%	n	%
Plattenepithelkarzinom	193	95,1	217	88,2	198	88,4
adenosquamöses Ca	3	1,5	8	3,3	4	1,8
Adenokarzinom	7	3,4	21	8,5	22	9,8

Tabelle 10: Anteil der Adeno- und Plattenepithelkarzinome sowie der adenosquamösen Karzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen ($n=673$)

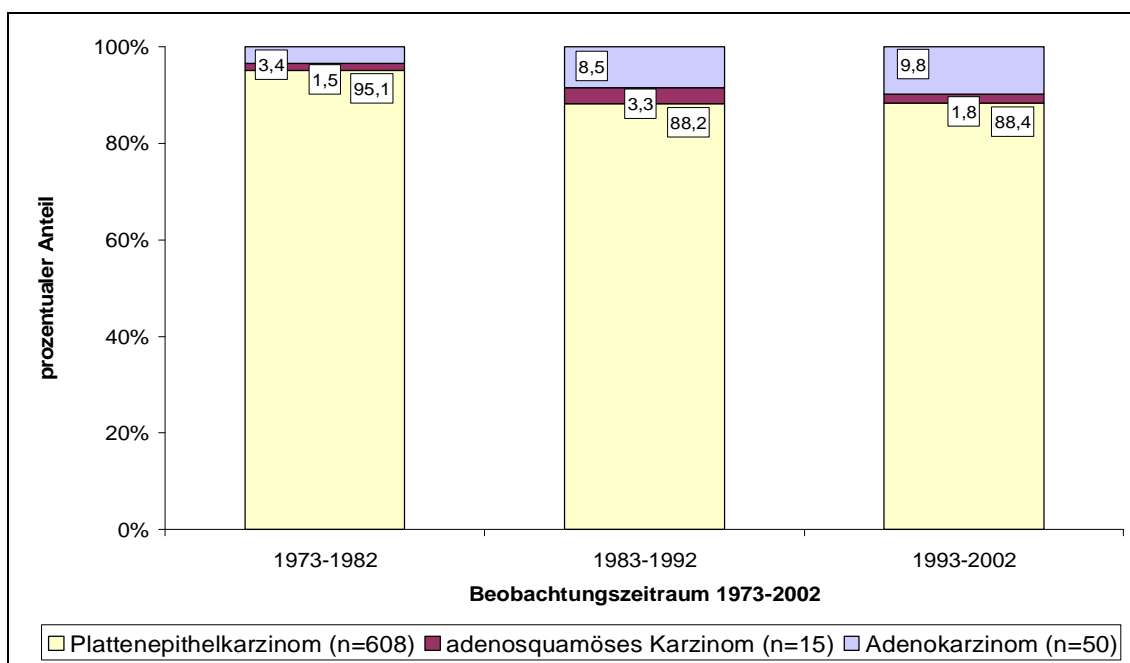


Abbildung 19: Prozentualer Anteil der Adeno- und Plattenepithelkarzinome sowie der adenosquamösen Karzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=673)

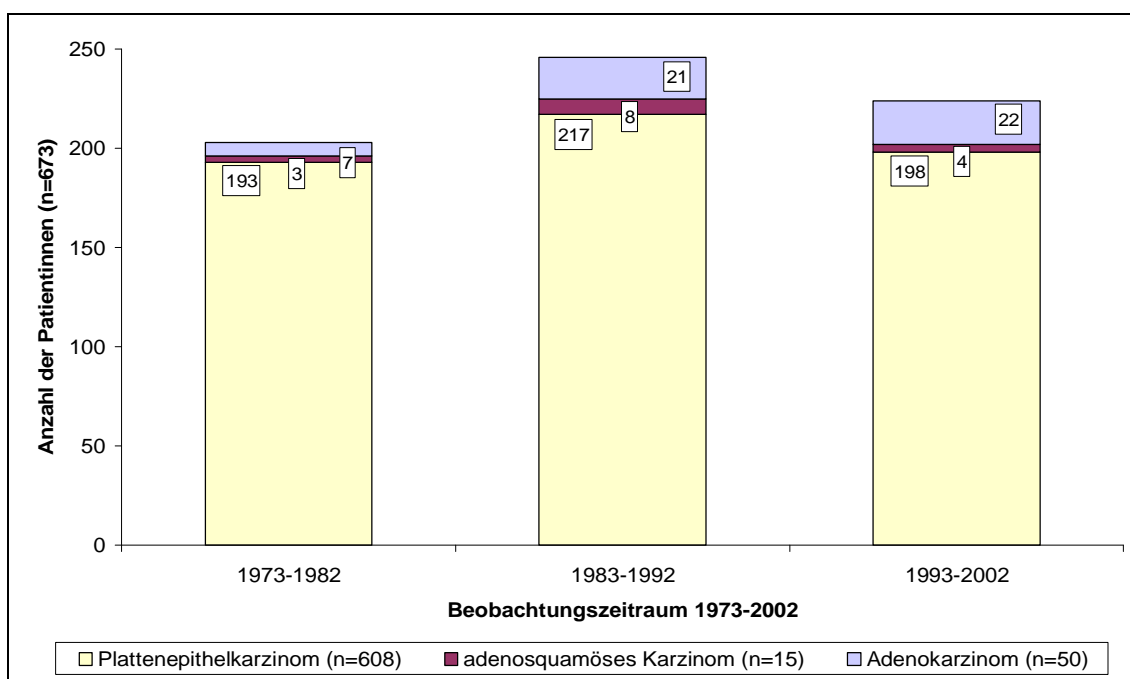


Abbildung 20: Zahl der Adeno- und Plattenepithelkarzinome sowie der adenosquamösen Karzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=673)

3.2.6 Vergleich des Gradings in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen

Der histologische Differenzierungsgrad (Grading) veränderte sich über die drei 10-Jahres-Zeiträume statistisch signifikant (Chi^2 : $p < 0,001$).

Gut differenzierte G1-Tumoren nahmen von 4,6% ($n=4$, 1973-1982) zunächst auf 3,2% ($n=5$, 1983-1992) ab, um im letzten Beobachtungszeitraum auf 7,6% ($n=14$, 1993-2002) anzusteigen. Mäßig differenzierte G2-Tumoren nahmen von 18,4% ($n=16$, 1973-1983) erheblich zu auf 50,6% ($n=80$, 1983-1990) und stiegen sogar auf 53,0% ($n=98$, 1991-2002) an. Der Anteil schlecht differenzierter G3-Tumoren hingegen nahm erheblich ab von ursprünglichen 77,0 % ($n=67$, 1973-1983) über 46,2% ($n=73$, 1983-1990) auf 39,4% ($n=73$, 1991-2002). Es zeigt sich also eine Zunahme prognostisch günstigerer Fälle (Tabelle 11, Abbildung 21 und 22).

Grading	1973-1982		1983-1992		1993-2002	
	n	%	n	%	n	%
gut differenziert G1	4	4,6	5	3,2	14	7,6
mäßig differenziert G2	16	18,4	80	50,6	98	53,0
schlecht differenziert G3	67	77,0	73	46,2	73	39,4

Tabelle 11: Anteil der Differenzierungsgrade der Zervixkarzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen ($n=430$)

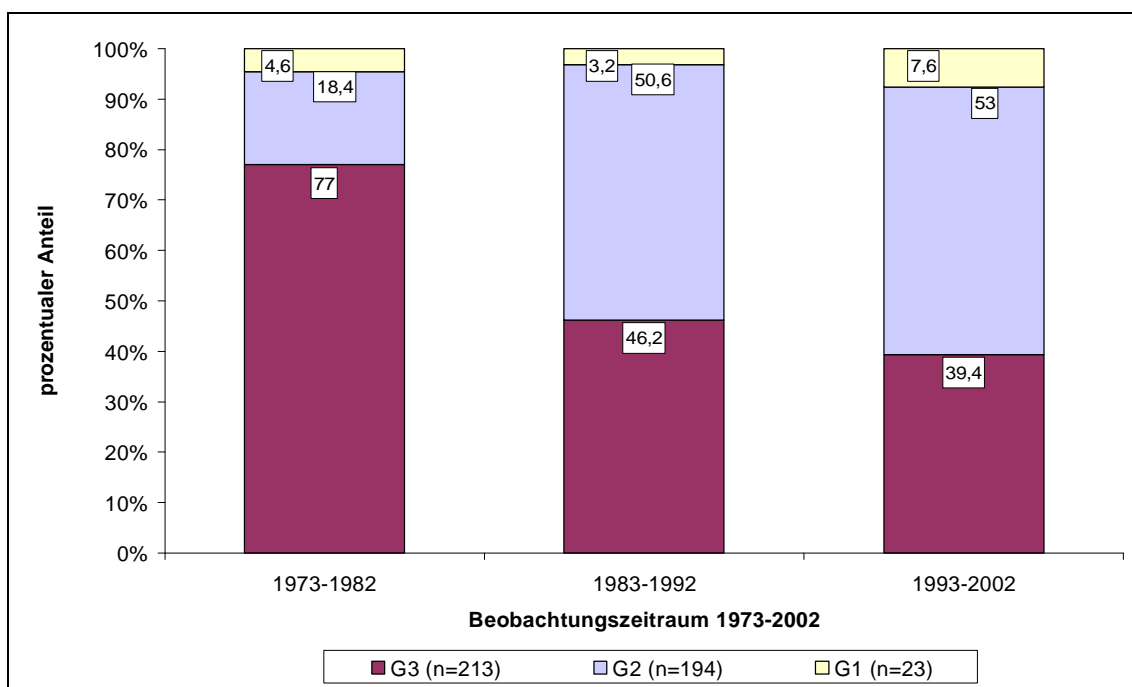


Abbildung 21: Prozentualer Anteil der Differenzierungsgrade der Zervixkarzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=430)

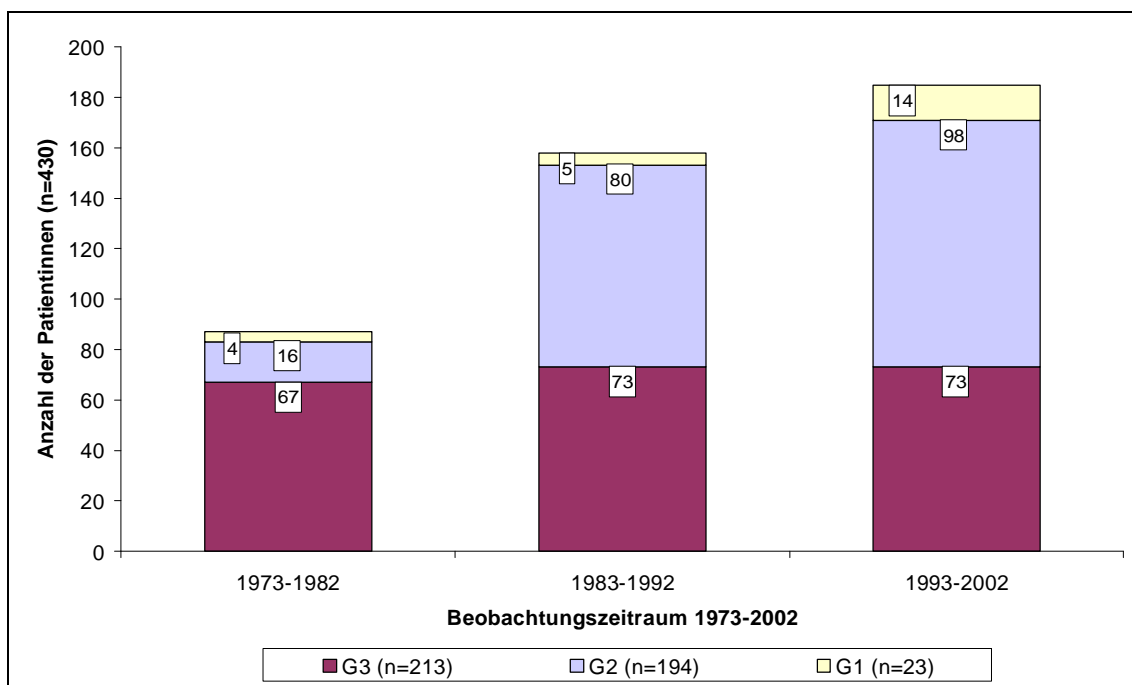


Abbildung 22: Verteilung der Differenzierungsgrade der Zervixkarzinome in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen (n=430)

3.2.7 Vergleich der Screeninganamnese in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen

Die Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen war in den drei 10-Jahres-Beobachtungszeiträumen nahezu konstant. Der Anteil der Frauen, die keinerlei Vorsorge in Anspruch genommen hatten, bewegte sich zwischen 65,8% (1973-1982) und 63,7% (1993-2002), während der Anteil von Frauen, bei denen eine regelmäßige Vorsorge durchgeführt wurde, von 25,1% (1973-1982) auf 23,2% (1993-2002) gering abnahm (Tabelle 12, Abbildung 23 und 24).

Anamnese	1973-1982		1983-1992		1993-2002	
	n=175		n=247		n=237	
	n	%	n	%	n	%
Keine Vorsorge	115	65,8	162	65,6	151	63,7
Vorsorge > 3 J.	16	..9,1	31	12,5	31	13,1
Vorsorge < 3 J.	44	25,1	54	21,9	55	23,2

Tabelle 12: Häufigkeit von Vorsorgeuntersuchungen in den drei 10-Jahres-Zeiträumen (n=659)

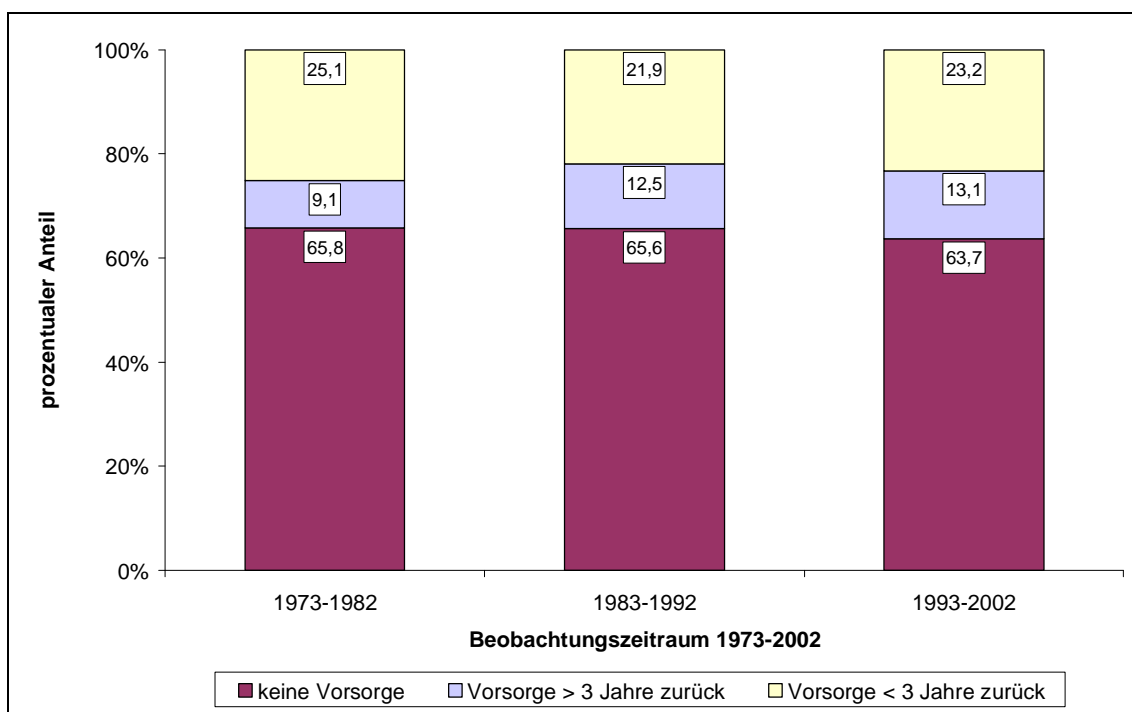


Abbildung 23: Veränderung der Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen in den drei 10-Jahres-Zeiträumen (n=659)

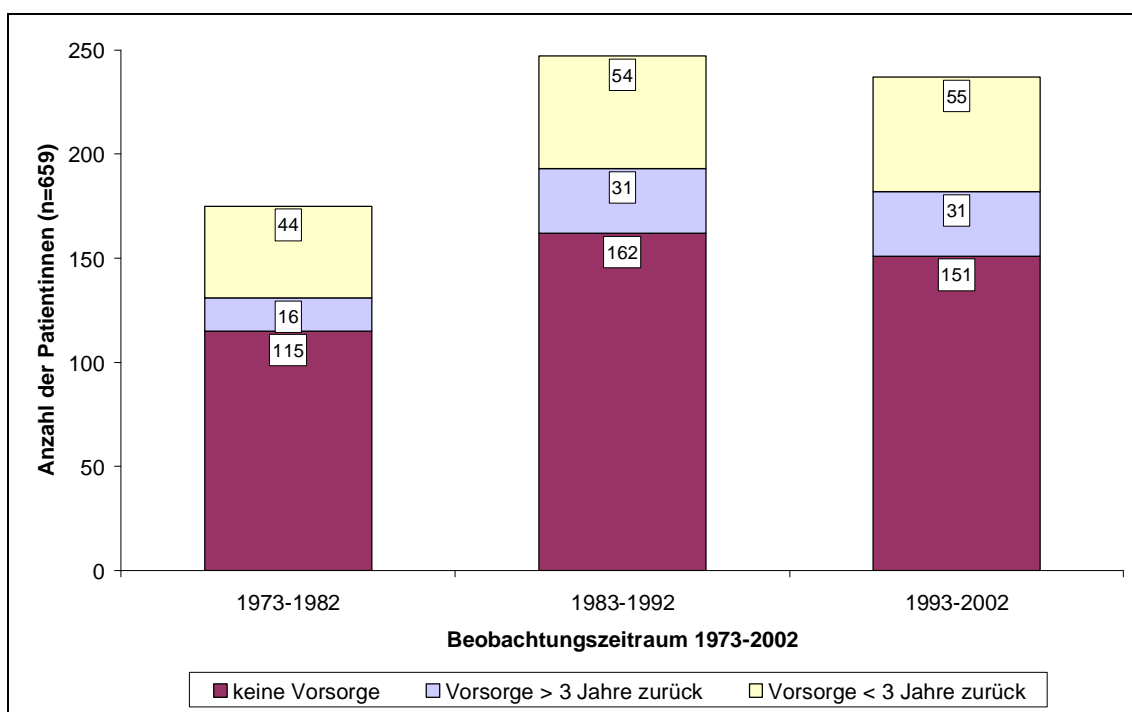


Abbildung 24: Veränderung der Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen in den drei 10-Jahres-Zeiträumen (n=659)

Die folgenden Darstellungen zeigen in Ergänzung zu Abbildung 23 und 24 zusätzlich die Aufteilung der 123 Fälle ohne Angaben zur Anamnese.

Erwartungsgemäß war der Anteil fehlender Anamnesen im Zeitraum 1973-1982 am höchsten.

Von den Fällen mit vorliegenden anamnestischen Angaben stieg der Anteil der Frauen, die keinerlei Vorsorge in Anspruch genommen hatten, von 46,2% (n=115, 1973-1982) auf 58,7% (n=151, 1993-2002). Der Anteil von Frauen mit regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung stieg von 17,7% (n=44, 1973-1982) auf 21,4% (n=55, 1993-2002) (Tabelle 13, Abbildung 25 und 26).

Anamnese	1973-1982		1983-1992		1993-2002	
	n=249		n=276		n=257	
	n	%	n	%	n	%
Keine Daten	74	29,7	29	10,5	20	7,8
Keine Vorsorge	115	46,2	162	58,7	151	58,7
Vorsorge > 3 J.	16	6,4	31	11,2	31	12,1
Vorsorge < 3 J.	44	17,7	54	19,6	55	21,4

Tabelle 13: Häufigkeit von Vorsorgeuntersuchungen in den drei 10-Jahres-Zeiträumen (n=782)

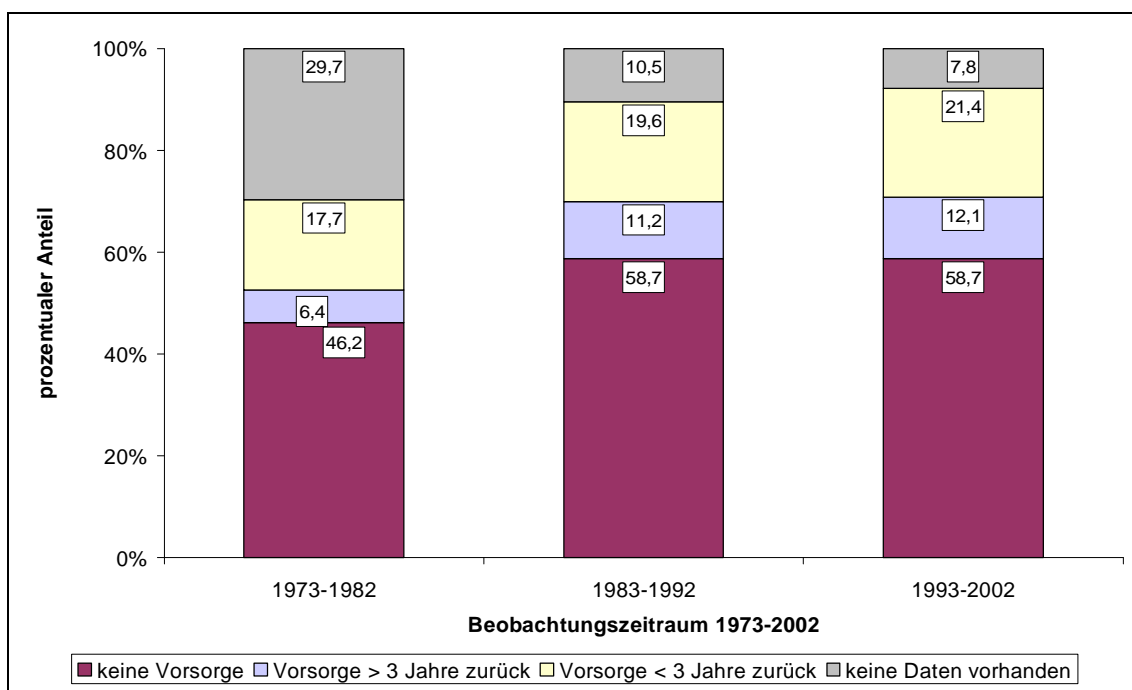


Abbildung 25: Veränderung der Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen in den drei 10-Jahres-Zeiträumen (n=782)

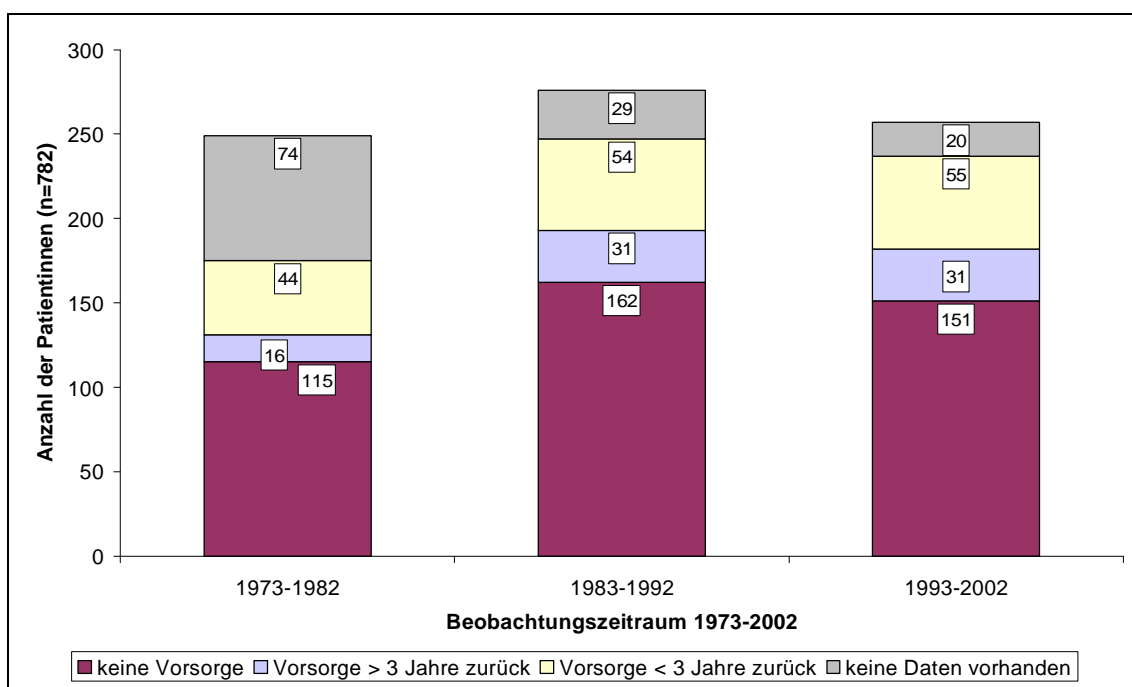


Abbildung 26: Veränderung der Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen in den drei 10-Jahres-Zeiträumen (n=782)

3.2.8 Vergleich der Altersstruktur der Patientinnen in Abhängigkeit von der Screeninganamnese

Es fand sich ein signifikanter Unterschied des Alters zwischen Patientinnen ohne jegliche Vorsorge, Patientinnen mit länger als 3 Jahre zurückliegender Vorsorgeuntersuchung und Patienten mit regulärer Vorsorgeuntersuchung (Kruskal-Wallis: $p < 0,0001$). Besonders hoch war der Anteil der 20-40jährigen Patientinnen in der Gruppe, deren Vorsorge in den letzten 3 Jahren stattgefunden hatte (Abbildung 27 und Tabelle 14).

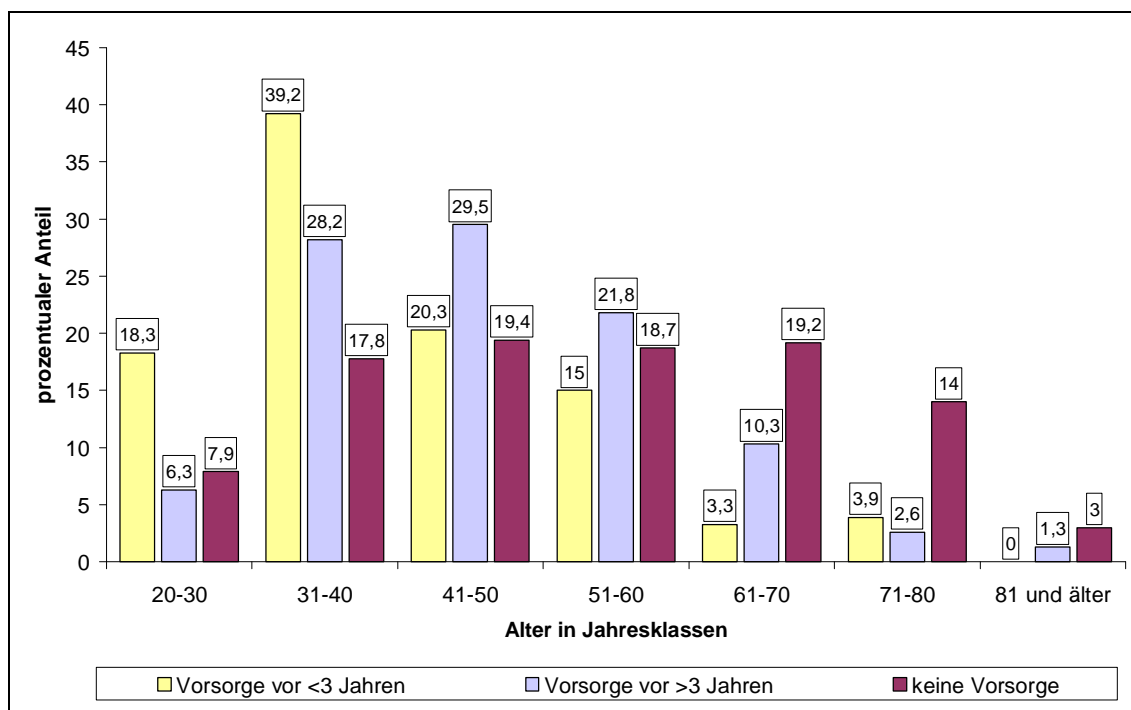


Abbildung 27: Anteil der jeweiligen Altersklassen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom bei unterschiedlicher Vorsorgeanamnese (n=659)

Alter	keine Vorsorge in der Anam- nese doku- mentiert (n=428)		Vorsorge liegt länger als 3 Jahre zurück (n=78)		Vorsorge fand in den letzten 3 Jahren statt (n=153)		Gesamt (n=659)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-30 Jahre	34	7,9	5	6,3	28	18,3	67	10,2
31-40 Jahre	76	17,8	22	28,2	60	39,2	158	24,0
41-50 Jahre	83	19,4	23	29,5	31	20,3	137	20,8
51-60 Jahre	80	18,7	17	21,8	23	15,0	120	18,2
61-70 Jahre	82	19,2	8	10,3	5	3,3	95	14,4
71-80 Jahre	60	14,0	2	2,6	6	3,9	68	10,3
≥ 81 Jahre	13	3,0	1	1,3	-	-	14	2,1
MW ± SD	53,6 ± 16,0		47,4 ± 12,6		41,8 ± 12,5		50,2 ± 15,7	
Median	54,3		45,5		37,9		47,9	
Min - Max	21,8 – 92,2		24,6 – 86,9		21,5 – 77,1		21,5 – 92,2	

Tabelle 14: Altersverteilung im Kollektiv der 659 Patientinnen mit bekannter Vorsorgeanamnese

3.2.9 Vergleich der zytologischen Befunde in Abhängigkeit von der Screeninganamnese

Die Pap-Gruppen waren zwischen den Patienten mit und ohne Vorsorge deutlich verschieden (Tabelle 15). Wurden die Pap-Gruppen in drei Klassen (III, IV und V) zusammengefasst, fiel die Signifikanzprüfung positiv aus (Chi2-Test: $p < 0,0001$). Der Anteil von Pap-Gruppe V war bei Patientinnen mit regelmäßiger Vorsorge (innerhalb der letzten 3 Jahre vor Diagnose) mit 18,9% deutlich niedriger als bei Patientinnen ohne Vorsorgeuntersuchung (55,8%) oder einer länger als drei Jahre zurückliegenden Vorsorge (47,4%).

Pap-Gruppe	keine Vorsorge in der Anamnese dokumentiert (n=428)		Vorsorge liegt länger als 3 Jahre zurück (n=78)		Vorsorge fand in den letzten 3 Jahren statt (n=153)	
	n	%	n	%	n	%
Pap III	37	8,7	3	3,8	20	13,1
Pap IIID	1	0,3	1	1,3	-	-
Pap IV	4	0,9	2	2,6	9	5,9
Pap IVa	108	25,2	24	30,8	89	58,2
Pap IVb	39	9,1	11	14,1	6	3,9
Pap V	239	55,8	37	47,4	29	18,9
Pap III-IIID	38	9,0	4	5,1	20	13,1
Pap IV/IVa-IVb	151	35,2	37	47,5	104	68,0
Pap V	239	55,8	37	47,4	29	18,9

Tabelle 15: Häufigkeit von Vorsorgeuntersuchungen in Relation zur Pap-Gruppe (n=659)

3.2.10 Vergleich der Grading-Befunde in Abhängigkeit von der Screeninganamnese

Bei 373 Patientinnen lagen zusätzlich zu den Daten der Vorsorgeanamnese Angaben zum Grading vor. Die prozentualen Anteile von G3-Tumoren waren bei Patientinnen ohne Vorsorge am höchsten (48,8%) und bei jenen mit regelmäßiger Vorsorge am niedrigsten (27,4%). G2-Tumoren waren in den drei Vorsorge-Gruppen ähnlich häufig. G1-Tumoren traten am häufigsten bei Patientinnen mit länger zurückliegender Vorsorge auf (15,4%). Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant (Chi^2 : $p = 0,0676$) (Tabelle 16).

Grading	keine Vorsorge in der Anamnese dokumentiert (n=258)		Vorsorge liegt länger als 3 Jahre zurück (n=39)		Vorsorge fand in den letzten 3 Jahren statt (n=76)	
	n	%	n	%	n	%
G1-Tumor	11	4,3	6	15,4	3	3,9
G2-Tumor	121	46,9	17	43,6	37	48,7
G3-Tumor	126	48,8	16	41,0	36	27,4

Tabelle 16: Grading-Befund in Abhängigkeit von der Vorsorgeuntersuchung (n=373)

3.2.11 Zahl der Mikrokarzinome in Abhängigkeit von der Screeninganamnese

Im Unterkollektiv der 659 Patientinnen mit Angaben zur Vorsorgeanamnese fand sich in 199 Fällen (30,2%) ein Mikrokarzinom. Mikrokarzinome traten bei Frauen ohne Vorsorge in 23,1% der Fälle auf (n=99), bei Frauen mit mehr als drei Jahre zurückliegender Vorsorgeuntersuchung in 28,2% der Fälle (n=22) und bei Frauen mit regelmäßiger Vorsorge in 51% der Fälle (n=78) (Tabelle 17, Abbildung 28 und 29). Der Höhere Anteil von Mikrokarzinomen bei Patientinnen regelmäßiger Vorsorge (letzte Untersuchung weniger als 3 Jahre zurückliegend) im Vergleich zu den Fällen ohne Vorsorge oder länger als drei Jahre zurückliegender Vorsorgeuntersuchung war statistisch signifikant (Chi^2 : $p < 0,0001$).

	keine Vorsorge in der Anamnese dokumentiert (n=428)		Vorsorge liegt länger als 3 Jahre zurück (n=78)		Vorsorge fand in den letzten 3 Jahren statt (n=153)	
	n	%	n	%	n	%
Mikrokarzinom	99	23,1	22	28,2	78	51,0
kein Mikrokarzinom	329	76,9	56	71,8	75	49,0

Tabelle 17: Anteil der Mikrokarzinome in Abhängigkeit von der Screeninganamnese (n=659)

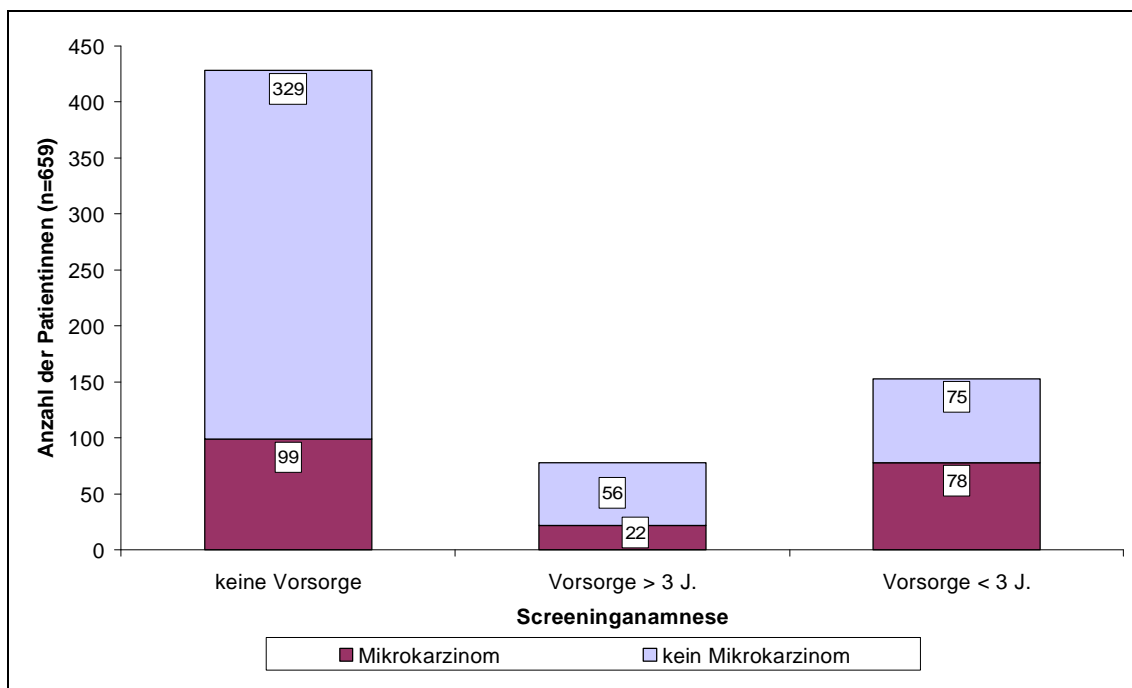


Abbildung 28: Häufigkeit von Mikrokarzinomen in Abhängigkeit von der Screeninganamnese (n=659)

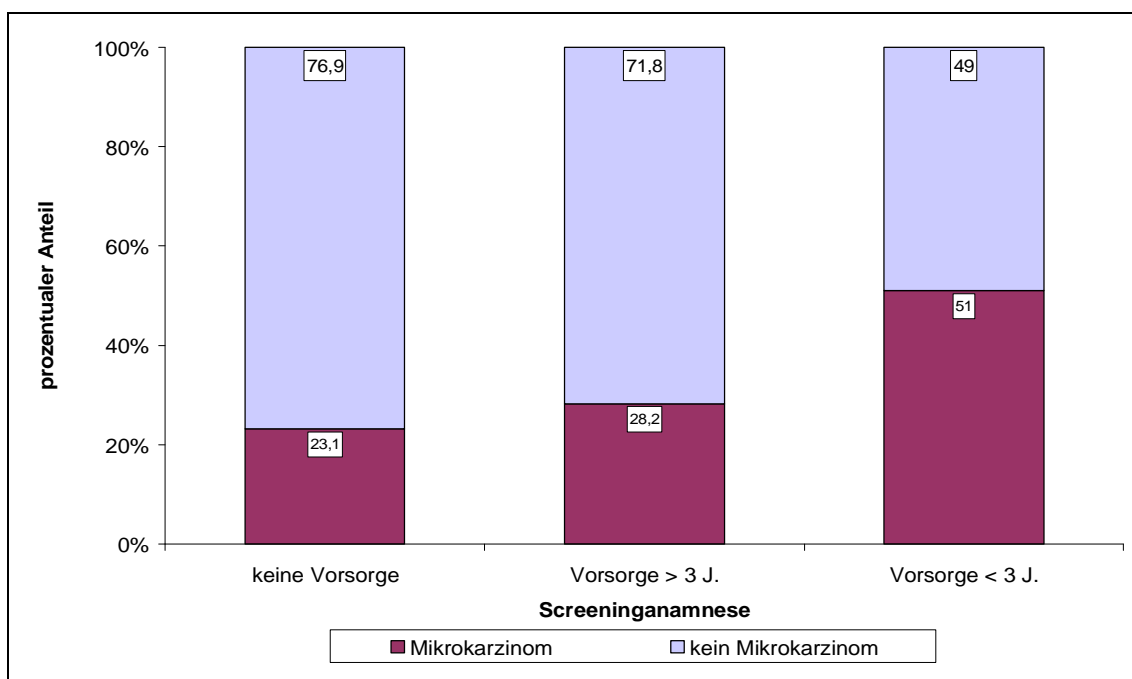


Abbildung 29: Prozentualer Anteil von Mikro-Ca in Abhängigkeit von der Screeninganamnese (n=659)

3.2.12 Zeitintervall zwischen Zytologischem Befund und histologischer Abklärung in den Beobachtungszeiträumen

Orientierend wurden für alle Fälle der Jahre 1983, 1993 und 2002 die Zeitintervalle zwischen der zytologischen Untersuchung und der histologischen Abklärung ermittelt (insgesamt 79 Patientinnen). Zwischen den drei Zeitperioden ergab sich kein signifikanter Unterschied des Zeitabstandes zwischen zytologischer und histologischer Untersuchung (Kruskal-Wallis: $p = 0,7180$) (Tabelle 18).

Bei 39,2% der Frauen ($n=31$) erfolgte die histologische Klärung innerhalb von 8 Tagen nach dem zytologischen Ergebnis, bei weiteren 20,2% der Patientinnen ($n=16$) wurde der Befund innerhalb von 14 Tagen abgeklärt und bei weiteren 26,5% ($n=21$) innerhalb eines Monats. Nur bei 14,1% ($n=11$) wurde eine Operation erst nach mehr als einem Monat durchgeführt. Bei Zeitabstand 0 Tage erfolgte die Abstrichentnahme während einer Operation bei akuter Symptomatik.

Jahr	MW \pm SD	Median	Min. – Max.
1983	16,1 \pm 18,3	11,5	0 – 86
1993	22,6 \pm 28,6	14,0	0 – 119
2002	13,5 \pm 10,8	8,0	0 – 32

Tabelle 18: Zeitabstand (Tage) zwischen zytologischer und histologischer Untersuchung in ausgewählten Jahren des Untersuchungszeitraums (1983, 1993 und 2002)

4 Diskussion

Für eine sinnvolle Korrektur und Verbesserung des Vorsorgeprogramms für das Zervixkarzinom ist eine Analyse der Ursachen der persistierenden Inzidenz und Mortalität notwendig. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) Berlin, traten in Deutschland im Jahre 2000 noch etwa 6588 Fälle von invasivem Zervixkarzinom auf. Davon verstarben 1882 Frauen tumorbedingt (4). Damit ist das Zervixkarzinom vom zweithäufigsten Karzinom der Frau vor Einführung des Screenings auf die 9. Stelle zurückgefallen, mit einem Anteil von ca. 2,3% aller Krebssterbefälle bei Frauen in Deutschland (4). Eine weitere Verbesserung ist nur möglich, wenn die Screeningversager sorgfältig analysiert werden. Wegen des Fehlens eines zentralen Krebsregisters für Deutschland, der föderalen Struktur und der strengen Datenschutzbestimmungen stellen selbst die oben genannten Zahlen des Robert-Koch-Instituts nur Schätzungen dar, die auf regionalen und punktuellen Erhebungen basieren (4, 23, 24). Seit 1985 wurde auch für den Regierungsbezirk Münster ein Epidemiologische Krebsregister (EKR Münster) aufgebaut (19)

In den übrigen Staaten der Europäischen Union beruhen viele Angaben über Krebsinzidenz und Krebsmortalität ebenfalls nur auf Schätzungen. Im Jahre 1990 waren nur etwa 44% der Fälle in Krebsregister aufgenommen (10). Nach Einschätzung internationaler Experten muss ein epidemiologisches Krebsregister einen Vollzähligkeitsgrad von mindestens 90% erreichen, um seine Aufgaben erfüllen zu können. Für das Jahr 2001 wird die relative Vollzähligkeit des EKR Münster auf 80-90% geschätzt (19). In Anbetracht der vom Gemeinsamen Bundesausschuss der KV und Krankenkassen eingeleiteten Überprüfung der Früherkennung des Zervixkarzinoms (35) ist es deshalb dringend notwendig, aktuelle Daten zu erheben. Bisher liegen zu diesem Thema seit August 2004 nur Daten von Marquardt et al. aus Mecklenburg-Vorpommern vor (14, 43, 44). Die Analyse von 2,5Mio. Abstrichen

des KV-Bezirks Mecklenburg-Vorpommern ergab, dass die Rate auffälliger Abstriche bei 1,3% liegt. Aufschlussreich sind in dieser Studie auch die Daten zur Screeninganamnese der Jahre 2000-2003. Insgesamt traten in diesem KV-Bezirk 331 invasive Zervixkarzinome auf. Bei 57% war die Screeninganamnese leer, d.h. es war in den voraus-gegangenen 5 Jahren keine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung erfolgt. Bei 27% war die Vorsorgeanamnese unregelmäßig, d.h. nicht jährlich erfolgt. Nur in 16% der Fälle waren die Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom in den vorausgehenden Jahren regelmäßig untersucht worden. In dieser Gruppe von 53 Karzinomen waren die erfassten Fälle zu mehr als der Hälfte Mikrokarzinome und damit 100%ig heilbar (43, 44).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Screeninganamnese von Patientinnen mit Zervixkarzinom aus dem Regierungsbezirk Weser-Ems im Zeitraum von 1973-2002.

Insgesamt wurde in 827 Fällen ein invasives Karzinom nachgewiesen. Hiervon wurden folgende 45 Fälle für die weitere Untersuchung nicht berücksichtigt:

1. Histologischer Nachweis eines Corpuskarzinoms
2. Rezidiv eines Zervixkarzinoms
3. Kein eindeutiger histologischer Befund

Von den verbleibenden 782 Patientinnen wurden Daten in die Auswertung aufgenommen. Im Gegensatz zu der bereits genannten regionalen, populationsbasierten Studie von Marquardt et al. (2004) aus Mecklenburg-Vorpommern (43, 44) handelt es sich bei unserer Untersuchung um eine laborbasierte, punktuelle Studie. Trotzdem zeigen die Daten ähnliche Ergebnisse wie die Studie von Marquardt et al..

Bei 659 der 782 Patientinnen konnten Daten zur Screeninganamnese gewonnen werden. Als Grundlage dieser Information dienten die Angaben auf den Krebsvorsorgescheinen. Bei fehlenden Angaben wurde dem behandelnden Arzt ein Fragebogen zugesandt, um Zusatzinformationen zu ermitteln. Übrig blieben 123 Patientinnen mit unbekannter Vorgeschichte. Von den 659 Patientinnen mit bekannter Vorgeschichte präsentierten sich fast 77% mit ihrem Befund ihrem Gynäkologen, ohne dass regelmäßige Voruntersuchungen durchgeführt wurden (65% wurden noch nie vorher untersucht und bei 11,8% lag die letzte Untersuchung mehr als 3 Jahre zurück). Der Anteil von Mikrokarzinomen in der Gruppe mit Vorsorge innerhalb von 3 Jahren vor der Tumordiagnose betrug 51%.

Möglicherweise sind im Einzelfall die anamnestischen Angaben nicht absolut korrekt, da sich die Untersuchung über einen Zeitraum von 30 Jahren erstreckt. Trotzdem ergibt sich aus den vorgelegten Daten die Schlussfolgerung, dass die Mehrzahl der verbleibenden Fälle von invasivem Zervixkarzinom bei Frauen auftreten, die nicht an der Vorsorge teilnehmen.

Im Vergleich mit der Untersuchung von Marquardt et al. (2004), deren Daten die Jahre 2000-2003 umfassen, erstreckt sich unsere Untersuchung über nahezu den gesamten Zeitraum der bestehenden Krebsvorsorge in Deutschland seit 1971. Damit ergibt sich die Möglichkeit einer Longitudinalanalyse des Screeningverhaltens in der Region des Regierungsbezirkes Weser-Ems. Diese longitudinale Analyse ergibt, dass sich im gesamten Zeitraum des bestehenden Programms in Deutschland das Screeningverhalten nicht wesentlich geändert hat. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch in Zukunft eine bestimmte Anzahl an invasiven Zervixkarzinomen bestehen bleibt, wenn sich am Screeningverhalten der Frauen keine Änderung erzielen lässt. Zusätzliche Untersuchungen durch neue Techniken oder Intervallverkürzungen in der bereits untersuchten Population führen lediglich zu höheren Kosten, ohne dass eine Senkung der Mortalität und Inzidenz zu erreichen ist (58). Berichte aus

anderen Ländern zur Screeninganamnese der Frauen mit invasivem Zervixkarzinom liegen nur sporadisch vor. Neben den regionalen Unterschieden spielt auch die Art des Screeningprogramms eine Rolle. Organisierte Programme sind nicht von vornherein effizienter, erreichen aber eine deutlich höhere Teilnahmerate (9, 27, 28). In Finnland konnte die altersstandardisierte Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms 30 Jahre nach Beginn des organisierten Screenings 1960 von ca. 15/100.000 auf 2,8-4,5/100.000 gesenkt werden (3). Durch unterschiedliche Inzidenzraten in den europäischen Ländern vor Einführung der Zervixzytologie resultieren variierende Rückgangsraten, was die Vergleichbarkeit erschwert. Trotz des deutlichen Rückgangs der Inzidenz befindet sich Deutschland im europäischen Vergleich weiterhin im oberen Drittel, zusammen mit Dänemark und Norwegen (6, 21, 41). In den USA ermittelten Sawaya et al. (1999), dass in etwa der Hälfte der Fälle Neuerkrankungen ohne Voruntersuchungen aufgetreten sind. Bei weiteren 10% lag die letzte Vorsorgeuntersuchung mehr als 5 Jahre zurück. Bei rund 25% handelt es sich um Screeningversager (Fehler bei der Probengewinnung und der zytologischen Befundung) (66). Janerich et al. (1995) ermittelten ähnliche Zahlen in einer regionalen Studie in Connecticut. Bei etwa einem Drittel der Frauen wurde niemals eine Vorsorgezytologie durchgeführt und bei einem weiteren Drittel lag sie mehr als 5 Jahre vor Auftreten des Karzinoms zurück (33).

Die Struktur des deutschen Vorsorgeprogramms ist praktisch seit 1971 unverändert, lediglich 1982 wurde das Berechtigungsalter von 30 auf 20 Jahre herabgesetzt (SGB V, §25). Die Anforderungen zur Qualifikation, zytologische Untersuchungen im Rahmen der Krebsfrüherkennung durchführen zu dürfen, sind in den Leitlinien fixiert (5, 15). Zur Überprüfung der gegenwärtig gültigen Bestimmungen hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen mit der

Bekanntmachung vom 3.12.2003 den Arbeitsausschuss Prävention beauftragt, das Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ zu beraten (35). Trotz der vorhandenen Strukturen handelt es sich im Prinzip um ein opportunistisches Programm, d.h. dass nur die Patienten untersucht werden, die auf eigene Initiative den Gynäkologen oder Allgemeinarzt aufsuchen. Übereinstimmend ergeben sich aus den Untersuchungen der KBV, Marquardt et al. (2004), Klug (2003) und Quaas et al. (1998), dass die Teilnehmerrate an der jährlichen Untersuchung in Deutschland bei nur etwa 50% liegt (36, 37, 43, 44, 57). Ein typisches Charakteristikum eines opportunistischen Programms ist eine gleichzeitig bestehende Über- bzw. Unterversorgung verschiedener Populationsgruppen. Bei Frauen, die regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen durchführen lassen, besteht die Gefahr des „Overscreenings“, indem durch Erhöhung der Untersuchungszahl die Rate falsch-positiver Befunde steigt. Dies betrifft insbesondere junge Frauen, die im Rahmen von Schwangerschaft und Empfängnisregelung den Frauenarzt aufsuchen (26, 29, 59, 60, 84). Während bei einer Frau in Finnland im Rahmen der Vorsorge im Laufe ihres Lebens durchschnittlich etwa 7 Zervixabstriche entnommen werden (bei einem Screeningintervall von 5 Jahren), erhält eine Frau in Deutschland bei vollständiger Vorsorge etwa 50 Zervixabstriche (83). Nicht oder nur unregelmäßig untersucht werden demgegenüber vor allem ältere, postmenopausale Frauen als auch Frauen aus niedrigeren sozialen Schichten, obwohl diese ein erhöhtes Risiko haben, an einem Zervixkarzinom zu erkranken (22, 25, 46, 37). Im Gegensatz dazu wird bei einem sogenannten organisierten Vorsorgeprogramm über eine zentrale Datenerfassung eine gezielte Einladung der Patienten vorgenommen. Ergebnisse aus Norwegen und England zeigen, dass damit eine Rekrutierung der Screeningpopulation von über 80% zu erzielen ist, was als Voraussetzung für ein erfolgreiches Programm angesehen wird (16, 53). In einem derartig organisierten Programm ergibt sich eventuell auch die Möglichkeit, aufgrund der langen Laufzeiten der Vorstufen der Karzinome (56) die Intervalle auszudehnen.

Nach den Empfehlungen des Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), sollten bei Frauen ab 21 Jahren oder 3 Jahre nach dem ersten Geschlechtsverkehr zunächst jährliche Zervixabstriche entnommen werden. Nach 3 aufeinanderfolgenden, unauffälligen Zervixabstrichen innerhalb von 5 Jahren kann das Untersuchungsintervall maximal 3 Jahre verlängert werden. Ab dem 65. Lebensjahr kann bei unauffälliger Screeninganamnese und Ausschluss weiterer Risikofaktoren auf die Entnahme von Zervixabstrichen verzichtet werden, lediglich bei einem neuen Sexualpartner wird die Fortsetzung empfohlen. (32, 34).

Im Rahmen dieser Diskussion muss auch auf die Möglichkeiten der Qualitätssicherung hingewiesen werden. Etwa 60-70% der falsch-negativen Befunde sind Folge einer unzureichenden Abstrichtechnik, ca. 20% gehen zu Lasten des zytodiagnostischen Labors und in nur ca. 10 % liegen nicht detektierbare Läsionen vor (39, 48, 49, 50). Die folgenden, wesentlichen Forderungen der internen Qualitätssicherung wurden u.a. von Engelhardt im Oktober 2004 während des 13. Internationalen Freiburger Tutorials für zervikale Neoplasie formuliert (18):

1. Standardisierte Anfertigung und Vorbereitung des Abstrichpräparates (40, 45).
2. Durchführung der zytologischen Untersuchungen nach den Leitlinien der Bundesärztekammer (15).
3. Regelmäßige ärztliche Fortbildungen bzw. Rezertifizierungsprüfungen.
4. Verwendung einer standardisierten apparativen Ausstattung und ggf. Qualitätskontrolle durch Laborbegehungen.
5. Einsatz von ausgebildeten und geprüften Zytologieassistenten, Bearbeitung von maximal 10 Fällen/Stunde und regelmäßige interne und externe Fortbildungen.

6. Korrelation der positiven Befunde mit den histologischen Ergebnissen und ggf. Zweitbefundung bei zytologisch positiven und histologisch negativen Befunden.
7. 10jährige Aufbewahrungsfrist für Präparate und Befunde.

Wünschenswert wäre eine externe Qualitätssicherung, die durch die Ärztliche Qualitätssicherungsstelle und die Qualitätssicherungskommission Zytologie übernommen wird, wie sie bereits in Mecklenburg-Vorpommern besteht (2). Ihre Aufgabe ist die Auswertung der jährlich einzureichenden Zytologie-Jahressammelstatistik – einem Tätigkeitsbericht aller auf dem Gebiet der gynäkologischen Zytologie tätigen Ärzte oder Fachbiologen.

Die konventionelle Zytologie ist in letzter Zeit aufgrund mangelhafter Sensitivität in Kritik geraten (37, 68), obwohl bekannt ist, dass wiederholte Untersuchungen zu einem deutlichen Anstieg der Sensitivität führen (52). Als Alternative werden neue Technologien wie zum Beispiel die Dünnschichtpräparation (liquid-based cytology) und die computergestützte Untersuchung der Abstriche zunehmend propagiert. Bei der Dünnschichtpräparation (z.B. ThinPrep[®], AutoCytePREP[®]) wird das zytologische Probematerial nach der Entnahme nicht ausgestrichen, sondern in ein Transport- und Fixationsmedium verbracht. Im Labor wird die Probe automatisch aufgearbeitet und die für die Beurteilung relevanten Zellen werden in einer dünnen Schicht (Mono-Layer-Präparat) auf einen Objektträger übertragen. Danach wird das Präparat nach den üblichen Standardverfahren gefärbt und mikroskopisch untersucht. Bei der computergestützte Untersuchung (z.B. PAPNET[®], AutoPap[®]) werden die Krebszellen in Zervixabstrichen durch einen Zytoautomaten mit Hilfe eines TV-Bildanalyse-Systems erkannt. Für beide Entwicklungen ist bisher wissenschaftlich keine Überlegenheit gegenüber dem konventionellen Pap-Test belegt, bei deutlich erhöhten Kosten (51). Eine epidemiologische Datenanalyse von Siebert et. al. (2003) konnte keine Evidenz für eine Überlegenheit von computergestützten Auswertungen oder von

Dünnschichtpräparationen gegenüber dem konventionellen Pap-Test gewinnen, da die diagnostische Genauigkeit und Zuverlässigkeit der neuen Technologien noch nicht hinreichend genau bestimmt worden sind (75). Jedoch wird durch die Dünnschichtpräparation die Qualität der Präparate verbessert. (29, 30, 47, 75) Des weiteren wird die Frage des primären HPV-Screenings diskutiert. Zur Zeit läuft eine große Studie, die sich mit der Wertigkeit des HPV-Screenings beschäftigt (38, 55, 58, 68, 69, 70, 71). In der Entwicklung sind u.a. auch molekularbiologische Methoden, mit deren Hilfe möglicherweise das Progressionsrisiko von schweren Dysplasien der Zervix eingeschätzt werden kann (72).

Zusammenfassend wird in Deutschland eine Verringerung der Inzidenz des Zervixkarzinoms letztlich nur durch eine Änderung der Programmstruktur mit deutlicher Erhöhung der Teilnehmerate möglich sein. Daneben ist eine Steigerung der Qualität der konventionellen Zytologie erforderlich.

1. Amtsblatt der Europäischen Union: Empfehlung des Rates vom 2. Dezember 2003 zur Krebsfrüherkennung, L 327 (2003) 46: 34-38
2. Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern: Durchführungsrichtlinie für die externe Qualitätssicherung gynäkologische Zytologie (1999) Ärztebl. Mecklenburg-Vorpommern;7: 268-269
3. Anttila A, Nieminen P: Cervical cancer screening programme in Finland (2000) Eur J Cancer;36: 2209-2214
4. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland. 4. erweiterte, aktualisierte Ausgabe (Verantwortliche Autoren: Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H) (2004) Saarbrücken
5. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Interdisziplinäre Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Aktualisierung 05.2004
6. Bauer S: Vergleich gynäkologischer Krebsfrüherkennungsprogramme in vier europäischen Ländern – Durchführung und Effizienz, Magisterarbeit, Institut für Medizinische Soziologie der Universität Düsseldorf, (1995) Düsseldorf
7. Beckmann MW, Ackermann S: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms, Interdisziplinäre S2-Leitlinie 2004 – eine Zusammenfassung (2004) Frauenarzt;45: 422-431

8. Bender HG, Illig L, Otto P, Robra BP, Schrage R, Weißbach L: Das deutsche Krebsfrüherkennungsprogramm – ein Beitrag für die Praxis. Zentralinstitut der KV, Publikationsreihe Diagnose–Therapie, Band 6. (1987) Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
9. Black ME, Yamada J, Mann V: A systematic literature review of the effectiveness of community-based strategies to increase cervical cancer screening (2002) Can J Public Health;93: 386-393
10. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM: Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990 (1997) Eur J Cancer;33: 1075-1107
11. Bonfiglio TA: Atypical squamous cells of undetermined significance: a continuing controversy (2002) Cancer;96: 125-127
12. Boyle P, Maisonneuve P, Autier P: Update on cancer control in women (2000) Int J Gynecol Obstet;70: 263-303
13. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995 (2002) Eur J Cancer;38: 99-166
14. Büttner HH, Marquardt K, Broschewitz U, Barten M: Zytologische Krebsvorsorge am Gebärmutterhals: Erste Ergebnisse einer 6-Jahres-Analyse in Mecklenburg-Vorpommern (2004) Ärztebl. Mecklenburg-Vorpommern;3: 77-79

15. Bundesärztekammer: Leitlinie zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms (beschlossen vom Vorstand der BÄK am 17.12.1993) (1994) Dtsch Ärztebl;91: A-365-368
16. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J et al.: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme (1993) Eur J Cancer;29A Suppl 4: S1–38
17. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D et al.: Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study (2003) Lancet;362:1871-1876
18. Engelhardt W: Strukturvertrag Bayern. 13. Internationales Freiburger Tutorial für zervikale Neoplasie, Freiburg 10.2004
19. Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster: Krebserkrankungen im Regierungsbezirk Münster, Band 3: Bericht für die Jahre 1998-2002 (2004) Münster
20. ECCSN (European Cervical Cancer Screening Network): Euroean guidelines for quality assurance in cervical screening (2003)
21. Ferlay J, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide (2001) IARCpress, Lyon

22. Forsmo S, Jacobsen BK, Stalsberg H: Cervical neoplasia in pap smears: Risk of cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) after negative or no prior smears in a population without a mass screening programme (1996) *Int J Epidemiol*;25: 53-58
23. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen: Sonderbericht: Das Gemeinsame Krebsregister 1995–1999, Schriftenreihe des GKR (04.2001) Berlin
24. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Herausgeber): Krebsinzidenz 1999, Jahresbericht (2002) Berlin
25. Gram IT, Macaluso M, Stalsberg H: Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III, and cancer of the cervix uteri following a negative Pap-smear in an opportunistic screening (1998) *Acta Obstet Gynecol Scand*;77: 228-232
26. Grimes DA, Schulz KF: Uses and abuses of screening tests (2002) *Lancet*;359: 881-884
27. Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adami H-O: International Incidence of invasive cervical cancer before cytological screening (1997) *Int J Cancer*;71: 159-165
28. Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Wilander E, Bergstrom R, Adami HO: Efficiency of organised and opportunistic cytological screening for cancer in situ of the cervix (1995) *Br J Cancer*;72: 498-505

29. Hartmann KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D: Agency for Healthcare Research and Quality: Screening for cervical cancer, systematic evidence review, Number 25, 01.2002
30. Hartmann KE, Nanda K, Hall S, Myers E: Technologic advances for evaluation of cervical cytology: Is newer better? (2001) *Obstet Gynecol Surv*;56: 765-774
31. IARC (International Agency for Research on Cancer): Press Release No 151 (03.05.2004) Lyon
32. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement): Health Care Guideline. Cervical cancer screening, Eleventh Edition (06.2005) Minnesota
33. Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz PE, Lowell DM, Meigs JW, Merino MJ et al.: The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut (1995) *Am J Public Health*;85: 791-794
34. Kainz C, Gitsch G, Heinzl H, Breitenecker G: Incidence of cervical smears indicating dysplasia among austrian women during the 1980s (1995) *Br J Obstet Gynaecol*;102: 541-544
35. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ein Beratungsthema zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) vom 3. 12. 2003 (2004) *Dtsch Ärztebl*;101: A67

36. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Fachbereich Bedarfsplanung und Bundesarztregister, 1999: Beteiligung an den Früherkennungsuntersuchungen in der GKV seit 1972 (01.2000) Berlin
37. Klug S, Blettner M: Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven (2003) Dtsch Ärztebl;100: A132-136
38. Koutsky L: Epidemiology of genital human papillomavirus infection (1997) Am J Med;102: 3-8
39. Kühn W: Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken? (2003) Frauenarzt;44: 60-66
40. Link M, Link H: Krebsfrüherkennung. 9 goldene Regeln zur Qualitätsverbesserung der Exfoliativzytologie für den Anwender (2001) Frauenarzt;42: 856-857, 956-957, 1106-1107, 1268-1270, 1384-1385. (2002) Frauenarzt;43: 44-47, 137-140, 269-271
41. Linos A, Riza E: Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union (2000) Eur J Cancer;36: 2260-2265
42. Levi F, Luccini F, Negri E, La Vecchia C: Cancer mortality in the European Union, 1988-1997: the fall may approach 80.000 deaths a year (2002) Int J Cancer;98: 636-637
43. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M: Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland (2004) Frauenarzt;45: 812-815

44. Marquardt K, Broschewitz U, Büttner HH, Barten M: Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland. 13. Internationales Freiburger Tutorial für zervikale Neoplasie (10.2004) Freiburg
45. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC: Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis (1999) [published erratum appears in Lancet 2000 Jan 29;355: 414]. Lancet.;354: 1763-1770
46. Massad LS, Cejtin HE, Abu-Rustum NR: Presentation and screening history of indigent women with cervical cancer: Implications for prevention (2000) J Low Genit Tract Dis;4:208-211
47. McCrory DC, Mather DB, Bastian L: Evaluation of cervical cytology: Evidence Report Number 5, Summary Agency for Health Care Policy and Research (1999) Rockville
48. Mitchell HS, Giles GG: Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology (1996) Med J Aust;164: 270-273
49. Mitchell H, Medley G: Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses (1995) Cytopathology;6: 368-375
50. Muth C: Systematisches Qualitätsmanagement von Gebärmutterhalsabstrichen beim Screening auf Zervixkarzinome. Magisterarbeit im Ergänzungsstudiengang Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen, Medizinische Hochschule Hannover (2003) Hannover

51. Myers ER, McCrory DC, Subramanian S, McCall N, Nanda K, Datta S et al.: Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening (2000) *Obstet Gynecol*;95: 645-652
52. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al.: Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review (2000) *Ann Intern Med*;132: 810-819
53. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO: The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000 – changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer (2002) *J Med Screen*;9: 86-91
54. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE: The cervical cancer epidemic that screening has prevented in UK (2004) *Lancet*;364: 249-256
55. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B et al.: Inclusion of HPV-Testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: Results for 8466 patients (2003) *Br J Cancer*;88: 1570-1577
56. Plaxe SC, Saltzstein SL: Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening (1999) *Gynecol Oncol*;75: 55-61
57. Quaas J, Heinrich J: Screening auf Zervixkarzinom – ein rückblickender Vergleich zwischen den neuen und alten Bundesländern (1998) *Zentralbl Gynäkol*;120: 437-443

58. Quaas J, Schneider V: Was würde ein primäres HPV-Screening in Deutschland kosten? (2004) *Frauenarzt*;45: 708-712
59. Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT: Outcomes of screening to prevent cancer: Analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented (2003) *Brit Med J*;326: 1-5
60. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF: Detection rates for abnormal cervical smears: What are we screening for? (1995) *Lancet*;345: 1469-1473
61. Riethdorf L, Ramirez-Ponas J, Kühler-Obarius C: Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien (1999) *Pathologe*;20: 34-41
62. Robra BP, Berghof B: Experiences with a nationwide cancer screening programme for cervical cancer in the Federal Republic of Germany. In Goertler K, Feichter GE, Witte S (eds): *New Frontiers in Cytology* (1988) Springer, Berlin Heidelberg New York
63. Robra BP: Evaluation des deutschen Krebsfrüherkennungsprogramms. Struktur, Prozeß, Resultate und Entwicklungsperspektiven. Schriftenreihe Gesundheit-Arbeit-Medizin, Band 12 (1993) Wirtschaftsverlag, Bremerhaven
64. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E: Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group (1996) *Br J Cancer*;73: 1001-1005

65. Sawaya GF, Grimes DA: New techniques in cervical cytology screening: A word of caution (1999) *Obstet Gynecol*;94: 307-310
66. Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE: Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology (2000) *Obstet Gynecol*;96: 219-223
67. Schenck U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany (2000) *Eur J Cancer*;36: 2221-2226
68. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne-Haid R, Nindl I et al.: Screening for high-grade intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy (2000) *Int J Cancer*;89: 529-534
69. Schneider A, Dürst M, Klug SJ Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L: Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms (2001) *Onkologe*;7: 814–826
70. Schneider A, Hoyer H, Dürst M: Bedeutung des Nachweises von humanen Papillomviren für die Vorsorge (2001) *Dtsch Arztebl*;98: A2517–2521
71. Schneider A, Scheungraber C, Hoyer H, Dürst M: Früherkennung des Zervixkarzinoms: Zytologie oder HPV-Test? (2002) *Gynäkologe*;35: 181-192
72. Schneider V: CIN Prognostication: Will molecular techniques do the trick? (2003) *Acta Cytol*;47: 115-116

73. Schneider V, Henry MR, Jimenez-Ayala M, Turnbull LS, Wright TC: Cervical cancer screening, screening errors and reporting (2001) Acta Cytol;45: 181-192
74. Schrage R: Die Krebsfrüherkennung bei der Frau., Ergebnisse Dokumentation und Wertung der gesetzlichen Früherkennungsmaßnahmen (1982) Fischer-Verlag, Stuttgart New York
75. Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B: Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen – Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd 35 (2003) Asgard-Verlag, St. Augustin
76. Soost HJ: Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytodiagnostik – Münchner Nomenklatur II (1990) Gynäkol Praxis;14: 433
77. Soost HJ: Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau – eine 10-Jahres Studie. Zentralinstitut der KV, Wissenschaftliche Reihe, Band 37 (1987) Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
78. Soost HJ: Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie. Zentralinstitut der KV, Wissenschaftliche Reihe, Band 13 (1979) Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
79. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and genetic of tumors of the breast and female genital organs. WHO Classifications of Tumors (2003) IARC Press, Lyon

80. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991 (1993) *Acta Cytol*;37: 115-124
81. UICC (International Union Against Cancer): TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage (Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F Hrsg) (2002) Springer, Berlin Heidelberg New York
82. USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force): Guide to Clinical Preventive Services, Second Edition: Screening for Cervical Cancer (1996) Washington
83. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, Ronco G, Dik J, Habbema F: Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness (2000) *Eur J Cancer*;36: 2177-2188
84. Weymayr C, Koch K: Mythos Krebsvorsorge. Schaden und Nutzen der Früherkennung (2003) Eichborn-Verlag Frankfurt/Main
85. zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis (2000) *J Natl Cancer Inst*;92: 690–698

Ich danke

- meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben.
- meiner Frau Grit und meinen Kindern für die Geduld bei der Anfertigung dieser Arbeit.
- Herrn Dr. med. Folkert Hinrichs und allen Mitarbeiterinnen des Zytodiagnostischen Labors in Leer für die sorgfältig archivierten Daten und die große Hilfsbereitschaft.
- Herrn Prof. Dr. med. Christian Witting für die Überlassung der Arbeit, sowie die kontinuierliche Betreuung und Unterstützung.
- Herrn Prof. Dr. med. Ralph Lellé für die wissenschaftliche Betreuung.
- Herrn PD Dr. med. Volker Schneider für seine fachliche Hilfe.

Anlage 1: Formblatt Krebsfrüherkennung - Frauen

Krebsfrüherkennung - Frauen

Kontrollieren Sie Rückfragen

Name, Name des Praktikers: _____

Kategorie: gynäkologisch dermatologisch

Teilspätsitz: Vorklinik Geburt

Geburtsjahr: Tag der Untersuchung:

Anamnese

Wurde bereits eine Krebsfrüherkennung durchgeführte durchgeföhrt? ja nein

Wenn ja: Zuletzt im Jahr (Erstbesuch) _____

Uter. Nr. des letzten zyt. Bef.: _____ Gruppe: _____

Cyt. Gyn. Strahlen- oder Chemotherapie des Genitales: ja nein

welcher? warum? _____

Zahl der Schwangerschaften einschl. Fehlgeburten

Jetzt:

Letzte Periode: ja nein

Stress: ja nein

Pain. gyn. Blutungen: ja nein

z.B.: Zwischen den normalen Regeln, Dauer- oder Schmierblutung im Klimakterium, in der Postmenopause, bei Verkehr. Blut- oder brüchlicher Ausfluss

Sonstige Anamnese: ja nein

UJP: ja nein

Ovarialstimulation: ja nein

Sonstige Hormon-Anwendung: ja nein

welcher? warum? _____

Befund

Vulva: ja nein

Inspektion auffällig: ja nein

Perle und Vagina: ja nein

Scheidenstellung auffällig: ja nein

Innere Genitale:

Gyn. Inspektion auffällig: ja nein

Inguinale Lymphknoten vergrößert: ja nein

Blut. unbet. Befundungsbefund: ja nein

Haut:	Wachstum, Vergrößerung oder Entzündung eines Pigmentflecks oder Kratzer: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Zusätzl. ab 30. Lebensjahr
Mamma:	Inspektion / Tastbefund auffällig: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Zusätzl. ab 50. Lebensjahr
Rektum/Kolon:	Abgang von Blut oder Schleim im Stuhl: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Zusätzl. ab 50. Lebensjahr
	Stuhlfest: zurückgefallen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	Stuhlfest: positiv: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

Krebsfrüherkennung - Frauen

Zytologischer Befund

Unters.-Nr.: _____ Eingangsdatum: _____

Ausgangsdatum: _____

Ergebnis:

zervikale Zellen: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gruppe I a: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gruppe II: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gruppe III: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gruppe IV: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gruppe V: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gruppe VI: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Zellmerkmale nicht verwertbar: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Diagnostik: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Prostitutionsgrad: _____

Empfehlung: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

histologische Klärung: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Bemerkungen: _____

Zusatznotiz: _____

Lebensjahr bei zytologischer Untersuchung: _____

Gyn. Diagnose: _____

Weitere Diagnostik

wegen Krebsverdachts erforderlich: ja nein

tats. Krebsverdacht: ja nein

Krebsverdacht bei:	Ergebnis		
	histologisch gesichert	Verd. nicht bestätigt	Diagnostik nicht abgeschlossen
Mamma: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	Mamma-Co: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9
Cervix: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	Dysplasie - m. Dysplasie - / CIS Invasives Co: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9
Corpus: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	Corpus Co: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9
Öst. Genital: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	Öst. das Öst. Genit.: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9
Rektum/Kolon: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	Rektum-Co Zellen-Co (groß) Adenoma (>10mm) kleinst. Adenoma (<10mm): <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9
Haut: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	Melanom sonst. Malignom der Haut: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9

RR: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Diagnose: _____

Grund: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

bei sowohl vorderer Dysplasie als auch Invasivität

Zustimmung für Zytologen: _____


Verteileranzahl: _____

Lebensjahr: _____

4.001.000.000

Anlage 2:

Befundbogen Zytodiagnostisches Labor Dr. Hinrichs/ Dr.Thomasius

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">AOK</td> <td style="width: 10%;">LKK</td> <td style="width: 10%;">BKK</td> <td style="width: 10%;">IKK</td> <td style="width: 10%;">VdAK</td> <td style="width: 10%;">AEV</td> <td style="width: 10%;">Knappschaft</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Name, Vorname des Versicherten</td> </tr> <tr> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: right;">geb. am</td> </tr> <tr> <td>Kassen-Nr.</td> <td colspan="2">Versicherten-Nr.</td> <td colspan="4">Status</td> </tr> <tr> <td>Heiligaard-Nr.</td> <td colspan="2">VK gültig bis</td> <td colspan="4">Datum</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Klinischer Befund</p> <p>Letzte PAP - Gr. _____ am _____</p> <p>Gyn. Operationen: _____</p> <p>Letzte Regel: _____</p> <p>Ovulationshemmer/IUP _____</p> <p>Sonst. Hormonbehandlg. _____</p> <p>Rö.-Ra. Bestrahlung: _____</p> <p>Klin. Diagnose: _____</p> <p><u>Kolposkopischer Befund:</u> _____</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div> <p style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> Arztstempel Datum und Unterschrift </p>	AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knappschaft	Name, Vorname des Versicherten													geb. am	Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.		Status				Heiligaard-Nr.	VK gültig bis		Datum				<p>E-Nr. _____</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Zytodiagnostisches Labor Dr. med. Folkert Hinrichs, FIAC Dr. med. Theda Thomasius Telefon 0491 / 4558 Bergmannstraße 42 - Postfach 1709 26767 LEER</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Zytologischer Befund</p> <p>Funktionsbeurteilung _____</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">endocervic. Z.</td> <td style="width: 25%;">Ery</td> <td style="width: 25%;">Döderlein</td> <td style="width: 25%;">Pilze</td> </tr> <tr> <td>endometr. Z.</td> <td>Leuko</td> <td>bakt. Mischflora</td> <td>Tricho</td> </tr> <tr> <td>bakt. Zytolyse</td> <td>Histio</td> <td>Kokkenflora</td> <td>Detritus</td> </tr> </table> <p>Malignitätsbeurteilung Gruppe nach PAP</p> <p style="text-align: right;">Verdacht auf:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">unverdächtig</td> <td style="width: 25%;">I / II <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 25%;">Leichte / mäßige Dysplasie</td> <td style="width: 25%;">III D <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>zweifelhaft</td> <td>III <input type="checkbox"/></td> <td>schwere Dysplasie / Ca in situ</td> <td>IV a <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>nicht verwertbar</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Ca in situ / Micro Ca</td> <td>IV b <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Wiederholung</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>invas. Cervix Ca / andere Ca</td> <td>V <input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p>Bemerkungen: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p style="text-align: right; margin-top: 20px;">Unterschrift</p>	endocervic. Z.	Ery	Döderlein	Pilze	endometr. Z.	Leuko	bakt. Mischflora	Tricho	bakt. Zytolyse	Histio	Kokkenflora	Detritus	unverdächtig	I / II <input type="checkbox"/>	Leichte / mäßige Dysplasie	III D <input type="checkbox"/>	zweifelhaft	III <input type="checkbox"/>	schwere Dysplasie / Ca in situ	IV a <input type="checkbox"/>	nicht verwertbar	<input type="checkbox"/>	Ca in situ / Micro Ca	IV b <input type="checkbox"/>	Wiederholung	<input type="checkbox"/>	invas. Cervix Ca / andere Ca	V <input type="checkbox"/>
AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knappschaft																																																										
Name, Vorname des Versicherten																																																																
						geb. am																																																										
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.		Status																																																													
Heiligaard-Nr.	VK gültig bis		Datum																																																													
endocervic. Z.	Ery	Döderlein	Pilze																																																													
endometr. Z.	Leuko	bakt. Mischflora	Tricho																																																													
bakt. Zytolyse	Histio	Kokkenflora	Detritus																																																													
unverdächtig	I / II <input type="checkbox"/>	Leichte / mäßige Dysplasie	III D <input type="checkbox"/>																																																													
zweifelhaft	III <input type="checkbox"/>	schwere Dysplasie / Ca in situ	IV a <input type="checkbox"/>																																																													
nicht verwertbar	<input type="checkbox"/>	Ca in situ / Micro Ca	IV b <input type="checkbox"/>																																																													
Wiederholung	<input type="checkbox"/>	invas. Cervix Ca / andere Ca	V <input type="checkbox"/>																																																													

Anlage 3: Anschreiben an die behandelnden Kollegen**ZYTODIAGNOSTISCHES LABOR***Dr. med. Falkert Hinrichs, FIAC - Dr. med. Theda Thomastus*

An Frau/Herrn
Dr. med. XXXX
Fachärztin/Facharzt für Gynäkologie
XXXX
12345 XXX

26. Juni 2003

Sehr verehrte Frau Kollegin/sehr geehrter Herr Kollege!

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie möchten wir die Entwicklung des Portiokarzinoms seit Einführung der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung darstellen. Dafür werden die Daten der letzten 30 Jahre unseres zytologischen Labors ausgewertet.

Wir versuchen darzulegen, daß es durch die Einführung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung 1971 zu einer erheblichen Reduzierung der Mortalität an Portiokarzinom-Erkrankungen gekommen ist. Durch die routinemäßige Vorsorge-Zytologie ist es zu einer Verschiebung in die Vorstufen des Portiokarzinoms gekommen.

Von besonderem Interesse ist die Frage, warum bedauerlicherweise immer noch invasive Portiokarzinome festgestellt werden müssen. Die Frage ist, ob diese betroffenen Frauen jemals an einer Vorsorgeuntersuchung teilgenommen haben, und falls ja, wie häufig zytologische Abstriche im Laufe der Jahre entnommen wurden.

Zur Vervollständigung der gynäkologischen Anamnese benötigen wir Angaben über zytologische Vorbefunde der Patientinnen.

Wir bitten Sie um Ihre Unterstützung, indem Sie die Fragebögen ausfüllen und mit dem beiliegenden Umschlag an uns zurücksenden.

Vielen Dank, mit freundlichen kollegialen Grüßen,

Dr. med. F. Hinrichs

Anlage 4: Fragebogen zur Screeninganamnese

ZYTODIAGNOSTISCHES LABOR
Dr. med. Folkert Hinrichs, HAC - Dr. med. Theda Thomaskus

Fragebogen:

Frau _____, geboren am _____,
wurde am _____ an einem Portio-Ca behandelt.

Letzter zytologischer Abstrich am _____, Ergebnis Pap _____

Wurde vor dem o.g. Datum ein Abstrich von der Portio entnommen?

1. nein

2. ja, in folgenden Jahren: _____
Ergebnisse der Untersuchungen: Pap _____

3. Patientendaten nicht verfügbar

4. Patientin unbekannt

Bemerkungen: _____

Anlage 5:

		1973-2002
Zervixabstriche		2198524
extragenitale Zytologie	Mamma	20962
	Lunge	5263
	Ergüsse	3759
	Sonstige	8245
	Schilddrüse	3513
	Urin	61308
	Gesamt	103050

1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982
11737	18069	21229	27842	35075	37218	36949	39630	40870	40271
0	39	25	258	562	473	355	379	323	498
0	10	56	92	92	214	209	162	158	111
0	41	68	58	71	60	105	95	122	98
0	10	18	13	11	27	31	61	64	129
0									
0	22	23	8	52	309	508	586	674	879
0	122	190	429	788	1083	1208	1283	1341	1715

1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992
42640	45421	49270	54042	58256	65746	79103	91290	101056	106918
872	725	680	756	665	791	830	920	1008	1135
133	159	176	164	160	172	264	302	228	223
108	130	119	149	131	139	276	218	160	148
126	274	420	491	221	247	276	323	398	396
				216	235	288	312	394	329
1075	1398	1589	1820	2208	2762	2757	3271	3551	3284
2314	2686	2984	3380	3601	4346	4691	5346	5739	5515

1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
109274	116449	126031	126501	128446	123426	119890	118569	112044	115262
1112	1248	1150	1075	1069	1114	1027	303	866	704
241	255	242	241	269	215	211	148	182	174
174	155	128	138	138	135	118	142	190	145
414	412	424	451	537	490	458	434	557	532
332	323	277	263	265	192	87			
3289	3764	4106	3873	4260	3726	3121	2906	2659	2828
5562	6157	6327	6041	6538	5872	5022	3933	4454	4383

Gesamtzahl aller zytologischen Untersuchungen des Zytodiagnostischen Labors Dr. Hinrichs/ Dr.Thomasius im Zeitraum 1973-2002