

Institut für klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH

Evaluierung des Pap-Tests zur Früherkennung des Zervixkarzinoms in Tirol

Zeitraum 2012 bis 2013

**Evaluierung des Pap-Tests
zur Früherkennung
des Zervixkarzinoms in Tirol
(Zeitraum 2012 bis 2013)**

IMPRESSUM UND KONTAKT

IET – Institut für klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

www.iet.at

Assoc.Prof. PD Dr. Willi Oberaigner

Tel-Nr: ++43-512-504-22310

Fax-Nr: ++43-512-504-22315

E-Mail: office@iet.at

Berichterstellung (Autoren in alphabetischer Reihenfolge):

MMag. Dr. Sabine Geiger-Gritsch (Institut für klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH)

Assoc. Prof. PD Dr. Willi Oberaigner (Institut für Klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH)

Dr. Peter Obrist (Pathologielabor Dr. Obrist Dr. Brunhuber OG. Zams/Tirol)

Dr. Andrea Waitz-Penz (Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Innsbruck und Fachgruppenobfrau für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe der Ärztekammer Tirol)

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Andreas Widschwendter (Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Innsbruck und Oberarzt an der Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Innsbruck)

Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes:

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung, wie z.B. Gynäkologe/Gynäkologin, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter in gleicher Weise.

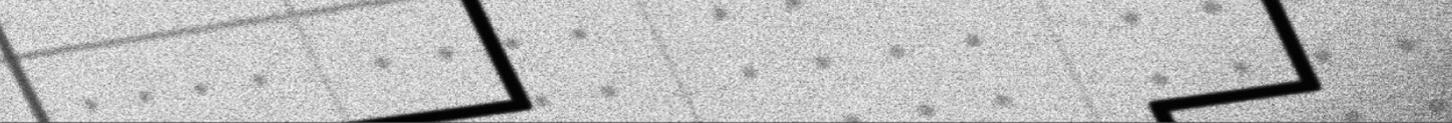
Anmerkung zur Dezimalschreibweise:

Aus technischen Gründen (Statistikprogramm STATA 13) wird im Bericht durchgängig ein Punkt als Dezimaltrennzeichen an Stelle eines Kommas verwendet.

Innsbruck, August 2016

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
DANKSAGUNG	5
ZUSAMMENFASSUNG	7
EXECUTIVE SUMMARY	9
1 EINLEITUNG	11
2 METHODEN	15
2.1 Datengewinnung	15
2.2 Zytologische Daten	16
2.3 Histologische Daten.....	16
2.4 Verbindung der zytologischen mit den histologischen Daten.....	17
2.5 Berechnung der Teilnahmerate.....	18
2.6 Einteilung der Zervixkarzinome nach „Entdeckt in Screening“	19
2.7 Statistische Analyse	19
3 ERGEBNISSE	21
4 DISKUSSION	23
4.1 EU-Qualitätsindikatoren.....	25
5 SCHLUSSBEMERKUNG	27
6 TABELLEN	29
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	39
GLOSSAR	41
TABELLENVERZEICHNIS	45
LITERATURVERZEICHNIS	47



DANKSAGUNG

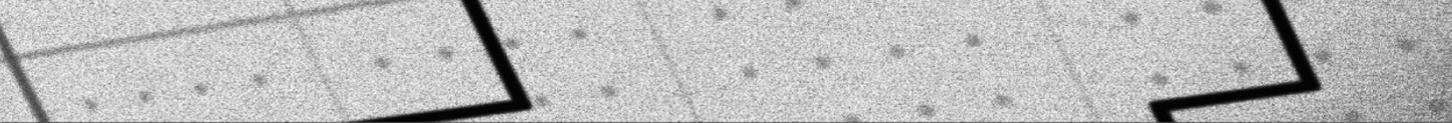
Ein besonderer Dank gilt dem Pathologielabor Dr. Obrist/Dr. Brunhuber OG in Zams, dem Pathologie- und Zytodiagnostiklabor Dr. Soleiman in Hall in Tirol, dem Morphologischen Labor der Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Innsbruck (Ao.Univ.-Prof. Dr. Müller-Holzner / Dr. Soleiman) sowie der Abteilung für Pathologie und Mikrobiologie des Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus in Schwarzach im Pongau (Prim. Doz. Dr. Hittmair) für die Bereitstellung der zytologischen und/oder histopathologischen Daten im Rahmen dieses Projektes.

Danken möchten wir auch allen Gynäkologinnen und Gynäkologen Tirols für die Unterstützung bei der Durchführung dieses Projektes.

Weiters gilt unser Dank Herrn Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr. Widschwendter für das wertvolle Einbringen von Expertenwissen bei der Beurteilung zahlreicher Einzelfälle.

Bedanken möchten wir uns auch bei der Tiroler Gebietskrankenkasse für die Bereitstellung von anonymisierten und aggregierten Abrechnungsdaten eines Zytologielabors, ohne diese die Berechnung der Teilnahmerate nur unvollständig möglich gewesen wäre.

An dieser Stelle möchten wir auch den Mitarbeitern des Instituts für klinische Epidemiologie Herrn Helmut Mühlböck für die Datenaufbereitung und Codierung, Herrn Alois Harrasser für die Unterstützung bei der Datenanalyse sowie Frau Sandra Brekalo und Frau Patricia Gscheidlinger für das Mitwirken beim Erstellen der Tabellen und beim Formatieren des Berichts danken.



ZUSAMMENFASSUNG

In Tirol erkrankten in den letzten Jahren ca. 35 Frauen pro Jahr an einem invasiven Zervixkarzinom und 260 Frauen an einem Carcinoma in situ (CIS bzw. zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad III – CIN III). Pro Jahr verstarben in Tirol ca. 10 Frauen an einem Zervixkarzinom. Über die Inzidenzstatistik des Tumorregisters Tirol ist außerdem bekannt, dass die Inzidenz der invasiven Zervixkarzinome und auch die Mortalität des Zervixkarzinoms in Tirol rückläufig sind.

Verschiedene Studien (v.a. Beobachtungsstudien) und die Praxis in Ländern wie Finnland oder Schweden belegten, dass durch gut organisierte und qualitätsgesicherte Programme zur Früherkennung des Zervixkarzinoms mittels Pap-Test die Zahl der Neuerkrankungen deutlich gesenkt werden kann. Der Rat der Europäischen Union hat im Jahre 2003 die Einführung eines organisierten Pap-Screenings für alle Mitgliedstaaten empfohlen. In Tirol bzw. auch in anderen Bundesländern Österreichs können Frauen ab 18 Jahren im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung einen Pap-Test in Anspruch nehmen. Der Pap-Abstrich wird von der gesetzlichen Krankenkasse bezahlt, allerdings handelt es sich dabei national um ein nicht organisiertes (opportunistisches) Programm ohne Einladung der Frauen und ohne zentrale Dokumentation und Qualitätssicherung.

Ziel dieser Studie war es, den Pap-Abstrich als Methode zur Früherkennung des Zervixkarzinoms in Tirol mittels Daten für die Jahre 2012 und 2013 retrospektiv zu evaluieren. Die in der vorliegenden Studie bearbeiteten Fragestellungen sind von hohem Public Health Interesse, da es weder in Tirol noch in Österreich aussagekräftige Daten auf Bevölkerungsebene über die bestehende Situation des Zervixkarzinom Screenings mittels Pap-Test gibt.

Für die vorliegende Studie wurden die Daten der Jahre 2012 und 2013 zu den durchgeführten Gebärmutterhalsabstrichen (Pap-Test, Pap-Abstrich) bei Frauen im Alter von 10 bis 79 Jahren mit Wohnsitz in Tirol retrospektiv analysiert. Da die Befundung der Pap-Abstriche in zytologischen bzw. die Befundung der Gewebeproben in pathologischen Laboren erfolgt, wurde die vorliegende retrospektive Analyse des Pap-Tests in Tirol basierend auf den Daten der zuständigen Zytologie- und Pathologie-Labore anstelle der Daten der einzelnen Gynäkologen durchgeführt, wodurch eine effizientere Datenanalyse möglich war. Für die Evaluierung wurden deshalb pseudonymisierte Daten der Zytologie-Labore, der Pathologie-Institute und des Tumorregisters Tirol verwendet und hinsichtlich Teilnahmerate, Verteilung der PAP-Ergebnisse, Abstrichqualität, Anteil der Frauen mit einer weiteren Abklärung von auffälligen zytologischen Befunden und Verteilung der histologischen Ergebnisse u.a. der Diagnose Zervixkarzinom bei auffälligen Befunden ausgewertet.

Insgesamt wurden 273 026 Zytologie-Befunde in die finale Analyse für den Zeitraum 2012 bis 2013 für Tirol aufgenommen. Jeweils etwas über 20% der Befunde entfielen auf die Altersbereiche 20-29, 30-39 und 40-49, ca. 18% auf die Altersgruppe 50-59, ca. 9% auf die Altersgruppe 60-69 und ca. 5% auf die Altersgruppe 70-79 Jahre. Der Großteil aller Befunde (86%) hatte eine repräsentative Abstrichqualität, bei Dünnschicht-Technik lag der Anteil der repräsentativen Abstrichqualität bei 92%.

Die Pap-Einteilung der Befunde zeigt, dass ca. 98% der Befunde mit Pap I/II, 1.4% mit Pap IIID, jeweils 0.1% mit Pap III, Pap IIIG und Pap IV und nur vereinzelte Fälle (N=20) mit Pap V klassifiziert wurden. Für alle Befunde mit Pap V und für 90% der Befunde mit Pap IV lag eine Histologie vor. 4% der Befunde mit Pap IV wurden mit einer weiteren Zytologie in kurzen Abständen kontrolliert. Bei den Befunden mit Pap IIIG lag bei 59% eine Histologie vor, bei 31% fanden wir einen weiteren Zytologie-Befund in kurzem Abstand. Bei 14% der Befunde mit Pap III und 24% der Befunde mit Pap IIID konnten wir einen Histologie-Befund recherchieren.

Von den 20 Befunden mit Pap V wurde bei sieben (35%) ein Zervixkarzinom diagnostiziert, bei sechs (30%) eine CIN III, bei drei ein Endometriumkarzinom, bei einem Fall eine VAIN/VIN, bei einem Fall ein Vulvakarzinom und bei zwei Fällen ergab die Histologie keinen bösartigen Befund. Von den 341 Befunden mit Pap IV wurde bei 5% ein Zervixkarzinom diagnostiziert, bei 76% eine CIN III, bei 13% eine CIN II und bei 2% eine CIN I. Von den 82 Befunden mit Pap IIIG waren vier (5%) ein Zervixkarzinom, sechs (7%) eine CGIN, fünf (6%) eine CIN III, fünf (6%) eine CIN II und zwei eine CIN I.

Die Einjahres-Teilnahmerate lag für Tirol in den Altersgruppen 20 bis 49 bei 55%, im Altersbereich 50 bis 59 bei 47%, im Altersbereich 60-69 bei 35% und im Altersbereich 70-79 bei knapp unter 25%. Die Zweijahresteilnahmerate für Tirol lag in den Altersgruppen 20-39 bei 76-78%, in den Altersgruppen 40-59 bei 63-69%, in der Altersgruppe 60-69 bei 48% und in der Altersgruppe 70-79 bei 34%.

Die vorliegende retrospektive Analyse von zytologischen Pap-Abstrich-Daten sowie histologischen Befunddaten der Jahre 2012 und 2013 stellt eine erste Erfassung der Ist-Situation des opportunistischen Früherkennungsprogramms für Zervixkarzinom in Tirol dar. Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählt der bevölkerungsbezogene Ansatz zur Datengewinnung, wodurch relevante Daten (bis auf ein Zytologie-Labor) zusammengetragen werden konnten. Durch die Verwendung von zytologischen und histologischen Daten in Verbindung mit einem Krebsregister konnte ein genaues Abbild der Vorgehensweise bei auffälligem Pap-Befund und der weiteren Abklärung bzw. Behandlung für ein Bundesland erhalten werden. Limitierend auf die Interpretation der Ergebnisse wirkt sich die fehlende Information zum Screeningstatus (Vorsorge-Pap-Abstrich oder kurativer Pap-Abstrich) des Pap-Tests aus, dadurch können die Teilnahmerate und ev. andere Ergebnisse beeinflusst werden. Zudem konnte das Ziel der Studie, vollständige bevölkerungsbezogene Daten zum Pap-Abstrich für Tirol zu analysieren, nicht ganz erreicht werden, da ein Labor die Detaildaten nicht zur Verfügung gestellt hat und somit in der Analyse ca. 20 000 Befunde pro Jahr fehlen.

Trotz der nicht-organisierten Form des Früherkennungsprogramms zeigt sich eine gute Versorgung der Frauen in Tirol zumindest bis zum Alter von 50 Jahren. Die Ergebnisse unterstreichen jedenfalls, wie wichtig eine zentrale Dokumentation und Qualitätssicherung in diesem Bereich wäre. Besonders aus gesundheitspolitischer Perspektive wäre eine regelmäßige Evaluierung des Früherkennungsprogramms in Tirol die wesentliche Basis, um Verbesserungspotentiale aufzeigen und Maßnahmen zeitnah umsetzen zu können. Eine Weiterführung der vorliegenden Untersuchung für die Folgejahre wäre wünschenswert, allerdings ist dies ohne zusätzliche Ressourcen sowie ohne gesundheitspolitische und medizinische Unterstützung nicht realisierbar.

EXECUTIVE SUMMARY

In Tyrol, in recent years approximately 35 women per year were diagnosed with invasive cervical cancer and 260 women with a carcinoma in situ (CIS or cervical intraepithelial neoplasia grade III - CIN III). About ten women with cervical cancer die per year in Tyrol. Statistics from the Tyrolean Cancer Registry show that the incidence and mortality of invasive cervical cancer in Tyrol are declining.

A number of observational studies and clinical practice in countries like Finland and Sweden show that the number of new cases can be significantly reduced by well-organized and quality-assured programmes for the early detection of cervical cancer using a Pap test. The Council of the European Union recommended the introduction of organized Pap smear screening for all Member States in 2003. In Tyrol and also in other Austrian states women 18 years and older can have a Pap test done annually that is paid for by their compulsory health insurance carrier. In Austria, there is only an opportunistic screening program without personal invitation and without central documentation or quality assurance.

The aim of this study was to evaluate the Pap test as a method for the early detection of cervical cancer in Tyrol using data for the years 2012 and 2013. The questions investigated in this study are of major public health interest, because to date no population-level data are available on the existing situation of the cervical cancer screening by Pap test either for Tyrol or for all of Austria.

The present retrospective study analysed the Pap tests undertaken in women aged 10 to 79 years living in Tyrol for the years 2012 and 2013. Due to the fact that Pap smears are examined in cytodiagnostic laboratories and tissue samples in pathology laboratories, this retrospective analysis was based on data obtained from laboratories instead of data from individual gynaecologists, thus allowing more efficient data analysis. For this purpose, we used pseudonymized data from cytology laboratories, pathology departments and the Tyrolean Cancer Registry to evaluate participation rates, distribution of Pap results, smear quality, proportion of women requiring further clarification of conspicuous cytological findings, and distribution of histological results including the diagnosis of cervical cancer in conspicuous pathological findings.

In total 273 026 cytological reports on Pap smears taken in Tyrol during the period 2012-2013 were included in the final analysis. About 20% of the Pap tests were conducted in the age groups 20-29, 30-39 and 40-49 respectively, 18% in the age group 50-59, approximately 9% in the age group 60-69 and about 5% in the age group 70-79. The majority of all findings (86%) showed the smear to be of representative smear quality.

The distribution according to Pap classification shows approximately 98% of the findings being Pap I/II, 1.4% Pap IIID, 0.1% Pap III, Pap IIIG, Pap IV each and only a few cases (N = 20) being Pap V. For all Pap V smears and for 90% of the findings classified as Pap IV a histological result was available. Of the Pap IV smears 4% were rechecked by cytology at short intervals. Of the Pap IIIG smears, 59% had an

additional histological report and 31% were rechecked by cytology at short intervals. For 14% of the Pap III smears and for 24% of the Pap IIID smears a histological result was available. Of the 20 Pap V cases, seven (35%) were diagnosed with cervical cancer, six (30%) with CIN III, three with endometrial cancer, one with VAIN/VIN, one with vulvar carcinoma and in two cases the histology showed no malignant findings. Of the 341 results classified as Pap IV, cervical cancer was diagnosed in 5%, CIN III in 76%, CINII in 13% and CIN I in 2%. Of the 82 results classified as Pap IIIG, four (5%) were diagnosed as cervical cancer, six (7%) as CGIN, five (6%) as CIN III, five (6%) as CIN II and two as CIN I.

The one-year participation rate for Tyrol was 55% in the age group 20 to 49, 47% in the age group 50 to 59, 35% in the age group 60-69 and slightly below 25% in the age group 70-79. The two-year participation rate for Tyrol was 76%-78% in the age group 20-39, 63%-69% in the age group 40-59, 48% in the age group 60-69 and 34% in the age group 70-79.

The present retrospective analysis of Pap smear data as well as histological data for the years 2012 and 2013 is a first comprehensive report of the actual opportunistic screening program for cervical cancer in Tyrol. The population-based approach is one of the strengths of this study. By using cytological and histological data in connection with a cancer registry, a precise picture of the standard practice in cervical cancer screening was obtained for one Austrian state. A limitation of the study is the missing information concerning the reason for the Pap test, e.g. screening or curative, which could possibly influence interpretation of the results. Furthermore, the objective of the study to obtain population-based data on Pap smear for all of Tyrol was not achieved, because one laboratory refused to provide detailed data and thus approximately 20 000 Pap smear results per year are missing from the analysis.

Despite the opportunistic organisation form of the screening program, the study shows an adequate supply of women in Tyrol with a Pap test, at least up to the age of 50 years. At any rate, the results underline the importance of central documentation and quality assurance in this area. Especially from a public health perspective, regular evaluation of the screening programme in Tyrol could be the basis for identifying potential for improvement and for the ability to implement remedial measures promptly. Continuation of the present study for subsequent years would be desirable, but needs additional resources.

1 EINLEITUNG

Von bösartigen Neuerkrankungen des Gebärmutterhalses (Zervixkarzinom) waren 2012 in Österreich insgesamt 405 Frauen (2% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen) bzw. sieben von 100 000 Frauen betroffen. 146 Frauen (1.5% aller weiblichen Krebssterbefälle) bzw. zwei von 100 000 starben daran¹. In Tirol erkrankten in den letzten Jahren ca. 35 Frauen pro Jahr an einem invasiven Zervixkarzinom und 260 Frauen an einem Carcinoma in situ (CIS bzw. zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad III – CIN III). Das durchschnittliche Alter der Frauen mit einem invasiven Zervixkarzinom lag bei 51 Jahren, 44% der Patientinnen waren jünger als 50. Pro Jahr verstarben in Tirol ca. 10 Frauen an einem Zervixkarzinom². Über die Inzidenzstatistik des Tumorregisters Tirol (TRT) ist außerdem bekannt, dass die Inzidenz der invasiven Zervixkarzinome und auch die Mortalität in Tirol rückläufig sind. Ein Vergleich der Tiroler altersstandardisierten Raten (Daten der Jahre 2008-2012 und Verwendung des Europa-Standards für die Vergleichbarkeit) mit den Daten für verschiedene EU-Länder der European Cancer Observatory (ECO) Datenbank der IARC zeigte, dass die altersstandardisierte Inzidenzrate des invasiven Zervixkarzinoms in Tirol bei 8.2 pro 100 000 und damit niedriger als der europäischen Durchschnitt (EU-27: 11.3 pro 100 000) lag, allerdings noch deutlich höher als z.B. in Finnland oder der Schweiz (4.9 pro 100 000 bzw. 4.2 pro 100 000 Frauen)²⁻⁴. Dies zeigte sich auch für die altersstandardisierte Mortalitätsrate (Tirol: 2.6 pro 100 000 Frauen; EU-27: 3.7 pro 100 000; Finnland: 1.4 pro 100 000; Schweiz: 1.6 pro 100 000). Ein Grund für diese unterschiedlichen Inzidenz- und Mortalitätsraten könnte in der heterogenen Organisation der Früherkennungsmaßnahmen in den einzelnen Ländern liegen.

Verschiedene Studien (v.a. Beobachtungsstudien)⁵ und die Praxis in Ländern wie Finnland oder Schweden belegten, dass durch gut organisierte und qualitätsgesicherte Programme zur Früherkennung des Zervixkarzinoms mittels Pap-Test die Zahl der Neuerkrankungen deutlich gesenkt werden kann. Beim Pap-Test (Pap-Abstrich, Krebsabstrich), benannt nach dem griechischen Arzt George Papanicolaou, handelt es sich um einen Zellabstrich von Muttermund und Gebärmutterhalskanal, der anschließend zytologisch beurteilt wird. Mit diesem Verfahren können entzündliche Veränderungen der Zellen oder mögliche Vorstufen des Karzinoms genauso wie Krebszellen erkannt werden, auch wenn noch keine Beschwerden bestehen. Ziel ist es, Krebsvorstufen zu erkennen und zu behandeln, um die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms zu verhindern.

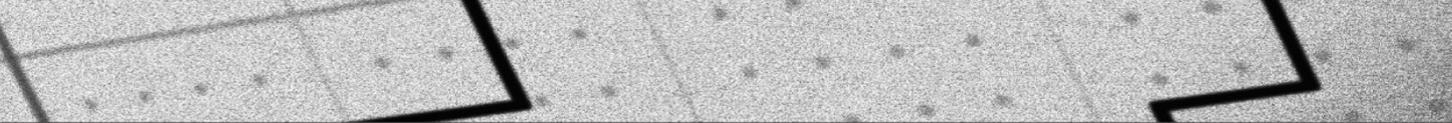
Ein organisiertes Screening-Programm mittels Pap-Test wurde bisher in einer Reihe europäischer Länder flächendeckend umgesetzt, in vielen anderen EU-Ländern aber entweder überhaupt nicht oder es existiert ein opportunistisches Screening (d.h. ein nicht organisiertes Programm) wie in Deutschland oder Österreich^{6, 7}, obwohl der Rat der Europäischen Union im Jahre 2003 die Einführung eines organisierten Pap-Screenings für alle Mitgliedstaaten empfohlen hat⁸. Weiters unterscheiden sich in diesen Ländern bei Anwendung desselben Tests die Modalitäten des angebotenen Screenings auf Zervixkarzinom beträchtlich, d.h. das empfohlene Untersuchungsintervall schwankt zwischen einem und fünf Jahren und auch die Altersspanne,

innerhalb der untersucht werden soll, ist in internationalen Leitlinien teils sehr unterschiedlich (Start im Alter 20 bis 30 Jahren bzw. Screening-Ende im Alter von 60 bis 65 Jahren)^{9,10}.

In Tirol bzw. auch in anderen Bundesländern Österreichs können bereits seit 1974 Frauen ab 18 Jahren im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung (VU) einen Pap-Test in Anspruch nehmen und seit 2005 sieht das österreichische Vorsorgeuntersuchungsprogramm NEU¹¹ den Pap-Abstrich bei allen Frauen im Alter zwischen 19 und 69 Jahren im Abstand von 3 Jahren vor, wenn die drei ersten Abstriche im 1-Jahres-Intervall unauffällig waren⁹. Der Pap-Abstrich wird von der gesetzlichen Krankenkasse bezahlt, allerdings handelt es sich dabei national um ein nicht organisiertes (opportunistisches) Programm ohne Einladung der Frauen und ohne zentrale Dokumentation und Qualitätssicherung, weshalb keine validen Aussagen über die Qualität der Inanspruchnahme des Pap-Tests im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms möglich sind. Daten über die Teilnahme sind derzeit fast ausschließlich über Gesundheitsbefragungen abrufbar und es ist bekannt, dass diese Befragungen zu einer Überschätzung der tatsächlichen Teilnehmerate führen¹². Im letzten Bericht zur Österreichischen Gesundheitsbefragung aus dem Jahr 2014 gaben 92% der befragten Frauen ab 15 Jahren an, einen Gebärmutterhalsabstrich schon jemals in Anspruch genommen zu haben und mehr als die Hälfte der Frauen dieser Altersgruppe (54%) gaben an, dass diese Untersuchung im Jahr vor der Befragung durchgeführt worden sei¹³. Im Handbuch der IARC (International Agency for Research on Cancer) zum Thema Zervixkarzinom Screening wird eine Teilnehmerate für Österreich von ca. 60% angegeben, wobei sich diese Aussage auf eine Untersuchung von Breitenecker et al. im Jahre 2000 bezieht^{14, 15}. Weitere Informationen zum Pap-Test sind zudem aus einer Evaluierung der Vorsorgeuntersuchung NEU mittels Leistungsdaten der Sozialversicherungsträger bekannt. Im Rahmen einer Folgekostenanalyse (FOKO) zum Projekt „Evaluation und Qualitätssicherung der Vorsorgeuntersuchung NEU“ des Instituts für Gesundheitsförderung und Prävention in Graz aus dem Jahre 2010 wurde die Abrechnung spezifischer Untersuchungsprogramme (u.a. der Pap-Abstrich) im Anschluss an die VU-Inanspruchnahme analysiert. Die Ergebnisse zeigen einen hohen Anteil kurativ abgerechneter Pap-Abstriche im Vergleich zu Vorsorge-Pap-Abstrichen¹⁶. Zudem wurden seitens des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger und der Wiener Gebietskrankenkasse in den Jahren 2006 und 2007 unter dem Titel „Qualitätsoffensive Pap-Abstrich“ zwei Projekte mit dem Anspruch einer wissenschaftlichen Evaluation der Pap-Abstrichuntersuchung in Österreich und einer praxisorientierten Qualitätsverbesserung initiiert¹⁷. Ziel des Hauptverbandprojektes „QUOPAP – Qualitätsoffensive Pap-Abstrich“ war es, im Sinne der Patientensicherheit die Pap-Abstrichuntersuchung zu evaluieren. Mit Hilfe einer externen Studie sollte untersucht werden, ob es Mängel in der Qualität und der Effizienz der Krebsfrüherkennung mittels Pap-Abstrich in Österreich gibt, um in einem weiteren Schritt allenfalls notwendige Maßnahmenvorschläge und Umsetzungsempfehlungen zur Qualitätsverbesserung erarbeiten zu können. Im Oktober 2006 startete auch die Wiener Gebietskrankenkasse in Zusammenarbeit mit den beiden Fachgruppen Frauenheilkunde & Geburtshilfe sowie Pathologie der Wiener Ärztekammer eine Qualitätsinitiative zur Optimierung des Pap-Abstrichs¹⁷. Beide Projekte weisen auf Handlungsbedarf (z.B. Qualitätssicherung bei der Entnahme des Pap-Abstrichs und Erstellung des Testergebnisses, Erhebung von Daten zur Qualitätsbeurteilung, Intensivierung der Kommunikation zwischen den

Pathologen, den Biomedizinischen Analytikern und den zuweisenden Gynäkologen sowie bessere und gezieltere Information der Frauen) beim existierenden Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms mittels Pap-Abstrich in Österreich hin^{18, 19}. Eine im Jahre 2013 publizierte Studie von Rásky et al. zur Qualität des Pap-Abstrichs hat anhand von 15 Laboren in Österreich, welche sich an einem freiwilligen Programm zur Selbstkontrolle beteiligten, die von den Gynäkologen in den Jahren 2004 bis 2008 eingesandten Pap-Zellproben hinsichtlich Abstrich- und Befundungsqualität analysiert²⁰. Die Ergebnisse weisen auf bestehende Mängel v.a. bei der Pap-Abstrich-Abnahme hin und die Studie zeigt insgesamt, wie wichtig eine durchgehende Qualitätssicherung in der Früherkennung des Zervixkarzinoms wäre²¹. Obwohl in Österreich bereits Leitlinien zur Verbesserung der Qualität in der gynäkologischen Zytodiagnostik²² von der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie und der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie und Leitlinien für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri²³ existieren, ist die Situation in Österreich weiterhin unbefriedigend. Einen wesentlichen Beitrag zur Ableitung von Verbesserungsmaßnahmen könnte die Erfassung der Ist-Situation liefern.

Ziel dieser Studie war es deshalb, den Pap-Abstrich als Methode zur Früherkennung des Zervixkarzinoms in Tirol mittels Daten für die Jahre 2012 und 2013 retrospektiv zu evaluieren. Die pseudonymisierten Daten der Zytologie-Labore, der Pathologie-Institute und des Tumorregisters Tirol wurden hinsichtlich Teilnehmerate, Verteilung der PAP-Ergebnisse, Abstrichqualität, Anteil der Frauen mit einer weiteren Abklärung von auffälligen zytologischen Befunden und Verteilung der histologischen Ergebnisse u.a. der Diagnose Zervixkarzinom bei auffälligen Befunden analysiert. Die in der vorliegenden Studie bearbeiteten Fragestellungen sind von hohem Public Health Interesse, da es weder in Tirol noch in Österreich aussagekräftige Daten auf Bevölkerungsebene über die bestehende Situation des Zervixkarzinom Screenings mittels Pap-Test gibt.



2 METHODEN

2.1 DATENGEWINNUNG

Für die vorliegende Studie wurden die Daten der Jahre 2012 und 2013 zu den durchgeführten Gebärmutterhalsabstrichen (Pap-Test, Pap-Abstrich) bei Frauen im Alter von 10 bis 79 Jahren mit Wohnsitz in Tirol retrospektiv analysiert. Der Pap-Abstrich wird in der Regel im Rahmen einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung durchgeführt, dabei wird vom Gynäkologen Zellmaterial entnommen, welches anschließend in einem zytologischen Labor begutachtet und basierend auf den Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie und der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie²² befundet wird. Die Erstellung des zytologischen Befundes basiert auf der Anwendung einer verbindlichen Nomenklatur und Klassifikation (Anwendung der Münchner Nomenklatur und soweit wie möglich Korrelation zur Bethesda – Klassifikation)^{23, 24} und das Ergebnis wird vom Labor dem zuweisenden Gynäkologen zurückgemeldet. Die weitere Abklärung von auffälligen zytologischen Befunden (Pap III, IV, V) erfolgt weitgehend nach der Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri, welche von der AGK (Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie in der ÖGGG) und der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie in der ÖGGG) im Jahre 2005 erstellt wurde²³. In bestimmten Fällen kann eine Gewebentnahme (u.a. Biopsie) zur histologischen Abklärung notwendig sein. Die histopathologische Befundung der Gewebeprobe erfolgt in Pathologie-Laboren.

Da die Befundung der Pap-Abstriche in zytologischen bzw. die Befundung der Gewebeproben in pathologischen Laboren erfolgt, wurde die vorliegende retrospektive Analyse des Pap-Tests in Tirol basierend auf den Daten der zuständigen Zytologie- und Pathologie-Labore anstelle der Daten der einzelnen Gynäkologen durchgeführt. Diese Vorgehensweise hatte den Vorteil, dass die Daten nur von insgesamt fünf Laboren anstelle von über 90 Gynäkologen eingeholt werden mussten und so eine effizientere Datenanalyse möglich war. Die Zustimmung zur Verwendung dieser gynäkologischen Daten der Labore wurde mit den Tiroler Gynäkologen vertraglich geregelt. Um die Evaluierung unter Einhaltung der Datenschutzbestimmungen durchführen zu können, wurden die Daten der Labore so aufbereitet, dass weder auf den einsendenden Gynäkologen noch auf die untersuchte Frau zurückgeschlossen werden konnte. Es wurden nur pseudonymisierte Daten der Frauen (Pseudonymisierung auf Basis der Sozialversicherungsnummer) verwendet und diese verschlüsselt an das Institut für klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH (IET, Auswertungsstelle) übermittelt. Diese Pseudonymisierung ermöglicht es, Daten verschiedener Quellen (Zytologie-Labore, Pathologie-Labore und Tumorregister) zu verbinden, um den Untersuchungsverlauf einer Frau verfolgen zu können ohne die Frau zu identifizieren. Diese Vorgehensweise ermöglichte es, die derzeitige Situation des opportunistischen Früherkennungsprogramms vom Zervixkarzinom mittels Pap-Test für die Jahre 2012 und 2013 in Tirol zu evaluieren.

Die Durchführung dieser retrospektiven Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck genehmigt.

2.2 ZYTOLOGISCHE DATEN

Die Daten zu den zytologischen Befundergebnissen der Pap-Abstriche wurden von vier Zytologie-Laboren Tirols eingeholt (ein Labor lehnte die Übermittlung der Detaildaten zu den Pap-Abstrichen ab). Übermittelt wurden pseudonymisierte Daten in Form strukturierter Datensätze, welche das Geburtsjahr der Frau (zur Berechnung des Alters), die Postleitzahl des Wohnsitzes der Frau (zur Zuordnung Region Tirol und Erstellung einer Bezirksverteilung), das Untersuchungsdatum (Datum des Pap-Abstrichs), das Ergebnis des Pap-Tests (Pap 0 bis V) sowie die Abstrichqualität beinhalteten. Es wurden nur Daten von Tiroler Frauen und nur Daten zu Zervix-Abstrichen in die Analyse eingeschlossen. Dabei wurde Tirol definiert durch entweder Wohnsitz in Tirol (über die Postleitzahl: 6000-6699 und 99xx und 9782) oder bei fehlender Angabe bei der Frau (dies betrifft nur 1.7% der Befunde) durch Postleitzahl des Einsenders in Tirol. Pro Frau und Tag wurde nur ein Pap-Test Ergebnis (der auffälligste Pap-Befund) ausgewertet. An das IET wurden insgesamt 282 017 Datensätze (Zytologische Befunddaten) übermittelt, davon ausgeschlossen wurden

- 3 435 Datensätze, da das Alter nicht im Bereich 10 bis 79 Jahre lag
- 977 Datensätze, da kein Pseudonym aufgrund fehlender Sozialversicherungsnummer vorlag und somit eine Zuordnung zu den Histologie-/Tumordaten nicht möglich ist
- 8 Datensätze mit der Kategorie „Abstrichqualität nicht beurteilbar“
- 46 Datensätze mit der Kategorie „Abstrichqualität ohne nähere Angabe (onA)“
- 3 137 Datensätze, da es sich um Mehrfachmeldungen pro Frau und Tag handelte
- 834 Datensätze von Frauen für die bereits eine Karzinommeldung vor dem übermittelten Pap-Abstrich Ergebnis vorlag (sind nicht Teil der Zielgruppe des Früherkennungsprogramms, da bereits ein Zervixkarzinom diagnostiziert wurde)

In die finale Analyse wurden daher **273 580 Datensätze der Zytologie-Labore** eingeschlossen.

2.3 HISTOLOGISCHE DATEN

Die histopathologischen Befundergebnisse der Gewebeproben bei auffälligem, abklärungsbedürftigem Pap-Test-Ergebnis wurden von den entsprechenden für Tirol relevanten Pathologie-Laboren (vier Labore) über die bereits etablierte Methode des Tumorregisters Tirol (TRT) eingeholt. Übermittelt wurden alle Pathologie-Befunde unter Angabe des Geburtsjahres der Frau (zur Berechnung des Alters), der Postleitzahl des Wohnsitzes der Frau (zur Zuordnung Region Tirol und Erstellung der Bezirksverteilung), das Untersuchungsdatum (Datum der Gewebeentnahme), Methode

der Gewebeentnahme (Biopsie, Konisation, Kürettage, Hysterektomie) sowie das histologische Ergebnis (Befund). Im Unterschied zu den zytologischen Daten handelte es sich hier um unstrukturierte Datensätze, d.h. dass die Informationen zu Methode der Gewebeentnahme und zum histologischen Ergebnis als Freitext übermittelt wurden und erst im Rahmen der Datenaufbereitung am IET codiert wurden. Für diese aufwändige Textanalyse konnten bereits etablierte Verfahren des Tumorregisters verwendet und auf die langjährige methodische Erfahrung am IET in diesem Bereich zurückgegriffen werden. An das IET wurden insgesamt 121 601 Datensätze (histologische Befunddaten ohne Einschränkung auf gynäkologische Herkunft) übermittelt, davon ausgeschlossen wurden

- 103 193 Datensätze, da das entnommene Gewebematerial nicht gynäkologischer Herkunft war
- 5 989 Datensätze ohne Angabe eines histologischen Befundes
- 1 350 Datensätze mit fehlender Angabe des Gewebetyps
- 5 137 Datensätze, da es sich um mehrere Ergebnisse pro Befundnummer handelte (eingeschlossen wurde jeweils das schwerwiegendste Befundergebnis)
- 245 Datensätze, da es sich um mehrere Befunde pro Frau und Tag handelte (eingeschlossen wurde jeweils das schwerwiegendste Befundergebnis)

In die finale Analyse wurden daher **5 687 Datensätze** der Pathologie-Labore eingeschlossen. Für diese Datensätze wurde der Befundtext mittels etabliertem Text-Analyseprogramm des TRT in die folgenden Kategorien eingeteilt: Zervixkarzinom, CGIN (cervicale glanduläre intraepitheliale Neoplasie), CIN III/CIS, CIN II, CIN I, VAIN/VIN (vaginale intraepitheliale Neoplasie), Endometriumkarzinom, Karzinom der Vagina/Vulva, keine Neoplasie, Sonstiges (u.a. Entzündungen). Um die Genauigkeit zu erhöhen wurden Datensätze mit nicht eindeutig zuordenbarem Freitext von einer Expertengruppe pro Einzelfall ausgewertet und der jeweiligen Kategorie zugeordnet.

2.4 VERBINDUNG DER ZYTOLOGISCHEN MIT DEN HISTOLOGISCHEN DATEN

Aufgrund der Vorgaben der Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri sind histologische Abklärungen nur bei den Pap-Gruppen III bis V vorgesehen. Eine Verbindung der Zytologie-Daten mit den Histologie-Daten wurde deshalb nur für diese Pap-Test-Ergebnisse vorgenommen und nur für zytologische Befunde mit Pap III, IIID, IIIG, IV und V analysiert. Es wurden nur jene Histologie-Befunde in den Auswertungsdatensatz übernommen, die eine Verbindung mit den Zytologie-Daten (über das Pseudonym) aufwiesen. Die Verbindung der verschiedenen Datenquellen erfolgte über das Pseudonym und die Zuordnung eines Histologie-Befundes wurde primär über eine zeitliche Abfolge des Zytologie-Befundes und des Histologie-Befundes (Zeitfenster -1 bis 180 Tage zwischen Pap-Test und histologischem Befund) vorgenommen. Da es keine direkte Verbindung zwischen den

zytologischen und histologischen Daten der Labore gab, war diese zeitliche Näherungsregel die einzige Möglichkeit die verschiedenen Untersuchungen einer Frau zu verbinden und dadurch eine Analyse zu ermöglichen. Über das Pseudonym einer Frau und die zeitlichen Zusammenhänge der Untersuchungen konnte der Behandlungsverlauf pro Frau dargestellt werden.

Im ersten Schritt wurde das weitere Vorgehen nach einem abklärungsbedürftigen Pap-Testergebnis mit „Histologie“ festgelegt, wenn ein Histologie-Befund im Zeitfenster Zytologie-Datum minus einem Tag (wegen eventueller Tippfehler in der Erfassung des Zytologie-Datums) bis zum nächsten Zytologie-Datum bzw. Zytologie-Datum plus 180 Tage bzw. bis zum Datum des nächsten Histologie-Befunds existiert. Falls in diesem Zeitfenster mehrere Histologie-Befunde vorlagen, wurde der „schlechteste“ Histologie-Befund zugeordnet (in der Reihenfolge Karzinom, CIN III, CIN II, CIN I, sonstige HPV assoziierte Veränderungen). Im zweiten Schritt wurden für Befunde mit Pap III/IV/V alle zugeordneten Histologie-Befunde einzeln überprüft und gegebenenfalls die automatisch erfolgte Zuordnung korrigiert, da es sich um z.T. sehr komplexe Behandlungsabläufe mit mehreren Pap- und Histo-Befunden in kurzen Zeitabständen handelte. Konnte kein Histologie-Befund zugeordnet werden, wurde das weitere Vorgehen mit „weiterer PAP in kurzer Zeit“ festgelegt, falls bis zum Zeitpunkt Zytologie-Datum plus sechs Monate ein weiterer Zytologie-Befund dokumentiert wurde. In Fällen, die in zeitlicher Nähe zum Studienbeginn bzw. Studienende lagen und für die kein Histologie-Befund zugeordnet werden konnte, wurde ein Zytologie-Befund nach dem 1.7.2013 als „Studienende“ eingestuft, weil die Histologie-Abklärung bzw. ein weiterer abklärender Zytologie-Befund nach dem Studienende (31.12.2013) vorliegen könnte. Analog wurde wegen der möglicherweise fehlenden Vorgeschichte ein Zytologie-Befund bis 31.6.2012 als „Studienbeginn“ eingestuft. Falls weder die Regeln der Zuordnung für vorliegende Histologie, noch die Regeln für weitere Pap-Tests in kurzem Zeitabstand, noch Studienbeginn bzw. Studienende zutrafen, wurde die Kategorie „Keine Daten über das weitere Vorgehen vorliegend“ vergeben. Alle zytologischen Befunde mit Pap III, IIID, IIIG, IV und V, für die programmatisch nach den obigen Regeln keine Einteilung getroffen werden konnte, wurden individuell anhand der vorliegenden Datenhistorie gegebenenfalls in Rücksprache mit einem Expertenteam analysiert.

2.5 BERECHNUNG DER TEILNAHMERATE

Die Teilnehmerate wurde als Einjahres- und als Zweijahres-Teilnehmerate berechnet. Bei der Berechnung pro Jahr wurde pro Frau und Jahr nur ein Zytologie-Befund gezählt (auch wenn mehrere Befunde vorlagen), analog wurde für die Berechnung der Zweijahres-Teilnehmerate im gesamten Zeitraum (also zwei Jahre) pro Frau nur ein einziger Befund gezählt. Die entsprechende Anzahl der Zytologie-Befunde wurde durch die Bevölkerungszahl für Tirol laut Tiroler Landesstatistik für das Jahr 2012²⁵ dividiert, jeweils für bestimmte Altersgruppen. Neben Teilnehmeraten für einzelne Altersgruppen haben wir zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Programmen auch eine Teilnehmerate für den Altersbereich 18 bis 64 Jahre berechnet: das österreichische Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms sieht zwar eine untere Altersgrenze von 18 Jahren vor, jedoch keine Obergrenze. Daher haben wir für die Berechnung der Teilnehmerate eine Obergrenze von 64

definiert, da in einer Reihe von Programmen in europäischen Ländern und auch in den USA das Alter 64 Jahre als Obergrenze festgelegt ist⁹.

Da ein Zytologie-Labor, welches einen großen Anteil der Pap-Abstriche für zwei Tiroler Bezirke befundet, nicht die zytologischen Einzeldaten zur Verfügung gestellt hat, floss die Anzahl der zytologischen Befunde pro Bezirk und Altersgruppe in anonymisierter und aggregierter Form aus Abrechnungsdaten der Tiroler Gebietskrankenkasse (TGKK) in die Berechnung der Teilnahmeraten ein.

2.6 EINTEILUNG DER ZERVIXKARZINOME NACH „ENTDECKT IN SCREENING“

Da bei den zytologischen Daten zum Pap-Abstrich die Angabe der Screeninginformation (Vorsorge-Pap-Abstrich versus kurativer Pap-Abstrich) fehlt, wurde unabhängig von den Zytologie-Daten der Labore für alle im Jahre 2012 und 2013 in Tirol neudiagnostizierten invasiven Zervixkarzinome bei Frauen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren, die vom Tumorregister Tirol (TRT) registriert wurden, erhoben, ob das Zervixkarzinom im Rahmen einer Screening-Untersuchung mittels Pap-Test bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert wurde oder ob die Diagnose aus anderen Gründen (z.B. Blutungen, Zufallsbefund) gestellt wurde. Dazu wurden die Informationen zu den Zervixkarzinomen aus dem TRT mit der zuständigen behandelnden (onkologischen bzw. gynäkologischen) Abteilung besprochen und anhand des dokumentierten Behandlungsverlaufs der jeweiligen Gruppe zugeordnet.

2.7 STATISTISCHE ANALYSE

Die Daten der Labore wurden als STATA Datensatz am IET für die Auswertung angelegt. Alle Analysen wurden mittels STATA Version 13²⁶ durchgeführt. Es wurden keine statistischen Testverfahren angewandt.

3 ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 273 580 Zytologie-Befunde in die Analyse für den Zeitraum 2012 bis 2013 für Tirol aufgenommen. Davon hatten 161 einen nicht auswertbaren Pap-Befund und 393 einen Befund mit Pap 0, diese Fälle wurden aus der Analyse ausgeschlossen, sodass **final 273 026 Befunde ausgewertet** werden konnten.

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Zytologie-Befunde nach Altersgruppe und Befundjahr. Jeweils etwas über 20% der Befunde entfielen auf die Altersbereiche 20-29, 30-39 und 40-49, ca. 18% auf die Altersgruppe 50-59, ca. 9% auf die Altersgruppe 60-69 und ca. 5% auf die Altersgruppe 70-79 Jahre. 3% der Befunde wurden bei Frauen im Alter 10-19 Jahren gestellt (nur 28 Befunde davon waren bei Frauen unter 15 Jahre). Diese insgesamt 273 026 Befunde wurden bei 158 173 Frauen erstellt. Etwas weniger als die Hälfte der Frauen hatte nur einen Pap-Test im genannten Zeitraum, ca. 41% zwei und ungefähr 1% der Frauen 5 oder mehr Befunde (Tabelle 2).

In Tabelle 3 ist die Abstrichqualität aller Zytologie-Befunde dargestellt. Der Großteil aller Befunde (86%) hatte eine repräsentative Abstrichqualität, bei Dünnschicht-Technik lag der Anteil der repräsentativen Abstrichqualität bei 92% (Tabelle 4). Nur in einem Labor wurde im Jahr 2013 die Dünnschicht-Zytologie angewandt, der Anteil mit Dünnschicht-Technik lag bei 42% der Befunde (Tabelle 5).

Die Pap-Einteilung der Befunde zeigt, dass ca. 98% der Befunde mit Pap I/II, 1.4% mit Pap IIID, jeweils 0.1% mit Pap III, Pap IIIG und Pap IV und nur vereinzelte Fälle (N=20) mit Pap V klassifiziert wurden (Tabelle 6). Der Anteil der Befunde mit Pap IIID ist im Alter 20-39 Jahre mit über 2% deutlich höher (Tabelle 7). Fast 90% der Befunde mit Pap IV und IIID, etwas über die Hälfte der Befunde mit Pap III und IIIG und zirka 2/3 der Befunde mit Pap I/II wurden bei Frauen mit Alter unter 50 erstellt (Tabelle 8).

Das weitere Vorgehen nach einem Zytologie-Befund beschreiben wir in Tabelle 9 nur für Befunde mit einem Pap-Ergebnisse III bis V, da für Pap I/II als unauffällige Befunde keine weitere Abklärung notwendig ist. Für alle Befunde mit Pap V und für 90% der Befunde mit Pap IV lag eine Histologie vor. Bei den Befunden mit Pap IV ist zu berücksichtigen, dass eine weitere Abklärung bis zu sechs Monate dauern kann und es deshalb gegen Ende des Jahres 2013 (Ende Studienzeitraum) möglich ist, dass noch keine Histologie für die Analyse vorliegt (dies betrifft 4.5% der Befunde mit Pap IV, welche in Tabelle 9 mit „Studienende“ gekennzeichnet sind). 4% der Befunde mit Pap IV wurden mit einer weiteren Zytologie in kurzen Abständen kontrolliert. Bei den Befunden mit Pap IIIG lag bei 59% eine Histologie vor, bei 31% fanden wir einen weiteren Zytologie-Befund in kurzem Abstand. Bei 14% der Befunde mit Pap III und 24% der Befunde mit Pap IIID konnten wir einen Histologie-Befund recherchieren, bei 7% der Befunde mit Pap III und 15% der Befunde mit Pap IIID lagen keine weiteren Daten vor (Tabelle 9).

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf jene Zytologie-Befunde mit Pap-Ergebnis III bis V, für die eine weitere Abklärung mittels Histologie-Befund durchgeführt wurde (N=1406): Von den 20 Befunden mit Pap V wurde bei sieben (35%) ein Zervixkarzinom diagnostiziert, bei sechs (30%) eine CIN III, bei drei ein Endometriumkarzinom, bei einem Fall ein VAIN/VIN, bei einem Fall ein Vulvakarzinom und bei zwei Fällen ergab die Histologie keinen bösartigen Befund. Von den 341 Befunden mit Pap IV wurde bei 5% ein Zervixkarzinom diagnostiziert, bei 76% eine CIN III, bei 13% eine CIN II und bei 2% eine CIN I. Von den 82 Befunden mit Pap IIIG waren vier (5%) ein Zervixkarzinom, sechs (7%) eine CGIN, fünf (6%) eine CIN III, fünf (6%) eine CIN II und zwei eine CIN I. Weiters ergab die Histologie bei 10 Fällen (12%) ein Endometriumkarzinom. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

In Tabelle 11 sind die Verfahren im Zuge der weiteren Abklärung dargestellt (je nach Entscheidung des Arztes konnten z.T. auch mehrere Verfahren zur Anwendung gelangen). Von den 20 Befunden mit Pap V wurde 13-mal (65%) eine Biopsie, zweimal eine Konisation, dreimal eine Kürettage und dreimal eine Hysterektomie durchgeführt. Bei den 341 Befunden mit Pap IV erfolgte 232-mal (68%) eine Konisation, 45-mal (13%) eine Biopsie, 47-mal (14%) eine Kürettage und 12-mal (4%) eine Hysterektomie. Bei den 82 Befunden mit Pap IIIG wurde 44-mal (54%) eine Kürettage, 10-mal (12%) eine Biopsie und je 11-mal (13%) eine Konisation bzw. eine Hysterektomie durchgeführt (Tabelle 11).

In Tabelle 12 ist der positiv prädiktive Wert (Zervixkarzinom, CIN III, CIN II) für die Konisation dargestellt. Dieser war bei Pap IV 98%, bei Pap IIID 87% und bei Pap III 75%.

In Tabelle 13 und 14 sind die Einjahres- und Zweijahres-Teilnahmeraten nach Altersgruppe und Bezirk für Tirol dargestellt. Die Einjahres-Teilnahmerate lag für Tirol in den Altersgruppen 20 bis 49 bei 55%, im Altersbereich 50 bis 59 bei 47%, im Altersbereich 60-69 bei 35% und im Altersbereich 70-79 bei knapp unter 25%. Die Zweijahresteilnahmerate für Tirol lag in den Altersgruppen 20-39 bei 76-78%, in den Altersgruppen 40-59 bei 63-69%, in der Altersgruppe 60-69 bei 48% und in der Altersgruppe 70-79 bei 34%. Bei den 15- bis 19-jährigen Frauen war die Zweijahresteilnahmerate bei fast 40%. Für die gesamte Altersgruppe von 18 bis 64 Jahren (Kerngruppe des Früherkennungsprogramms) ergibt sich eine Einjahres-Teilnahmerate von knapp über 50% und eine Zweijahresteilnahmerate von fast 70%. Die Unterschiede in der Teilnahmerate zwischen den Tiroler Bezirken für diese zusammengefasste Altersgruppe sind nicht sehr groß: Im Altersbereich 18 bis 64 liegt die Zweijahresteilnahmerate in den östlichen Bezirken Kitzbühel und Kufstein bei ca. 63% und in den anderen Bezirken zwischen 68% und 75%.

Unabhängig von der Analyse der Zytologie- und Histologie-Befunde wurde für die 2012 und 2013 neudiagnostizierten Zervixkarzinome, die vom Tumorregister Tirol dokumentiert werden, recherchiert, ob der Tumor im Rahmen des Früherkennungsprogramms entdeckt wurde oder nicht. Von den 53 neudiagnostizierten invasiven Zervixkarzinomen bei Frauen im Alter von 20 bis 79 Jahren wurden 23 (43%) nicht durch Screening entdeckt, wobei dieser Anteil stark altersabhängig ist (Tabelle 15).

4 DISKUSSION

Die vorliegende retrospektive Analyse von zytologischen Pap-Abstrich-Daten sowie histologischen Befunddaten der Jahre 2012 und 2013 stellt eine erste Erfassung der Ist-Situation des opportunistischen Früherkennungsprogramms für Zervixkarzinom in Tirol dar.

Die Analyse von über 270 000 zytologischen Pap-Abstrich-Daten zeigt eine Einjahres-Teilnahmerate von über 50% und eine Zweijahresteilnahmerate von knapp unter 70% im Altersbereich 18 bis 64 Jahren und ist damit vergleichbar mit anderen Ländern ohne organisierte Programme^{14, 18} und liegt wegen des opportunistischen Ansatzes ohne Informations- und Einladungssystem über den Erwartungen. Einschränkend muss zu der vorliegenden Berechnung der Teilnahmerate erwähnt werden, dass für die ausgewerteten zytologischen Befunde keine Information zum Screening-Status (Vorsorge-Pap-Abstrich oder kurativer Pap-Abstrich) vorlag. Deshalb wurden alle Zytologie-Befunde gezählt. Dieses einzig mögliche Vorgehen hat die Konsequenz, dass wir die Teilnahmerate zu einem gewissen Maße überschätzt haben, da ein nicht zu quantifizierender Teil der Zytologie-Befunde erfahrungsgemäß diagnostische Befunde sind, die keiner Screening-Untersuchung entsprechen. Weiters wurden von einem Zytologie-Labor (ca. 20 000 Pap-Befunde pro Jahr) keine pseudonymisierten Detaildaten zur Verfügung gestellt. In die Berechnung der Teilnahmerate flossen deshalb nur für dieses Labor Daten der Tiroler Gebietskrankenkasse (ausschließlich anonymisierte und aggregierte Daten) ein. Da diese Daten ausschließlich aggregiert waren und alle anderen Daten mit Pseudonym vorlagen, könnte die Zusammenführung der beiden Datenblöcke zu einer Überschätzung der Teilnahmerate führen, und zwar für Frauen, die z.B. sowohl bei einem niedergelassenen Gynäkologen als auch in einem Krankenhaus zur Untersuchung waren. Der dadurch verursachte Fehler in der Berechnung der Teilnahmerate wird aber als gering eingestuft.

Zum Thema Inanspruchnahme des Pap-Abstrichs liegen für Österreich bzw. andere Bundesländer einige Untersuchungen vor. Eine österreichweite Querschnittsstudie aus dem Jahr 2005 hat Frauen im Alter von 20–69 Jahren über Wissen, Einstellungen und Inanspruchnahme in Bezug auf Zervixkarzinom befragt¹². Die Ergebnisse wurden mit Daten einer identen Studie aus dem Jahr 1995 verglichen²⁷ und zeigten, dass im Jahr 2005 88.0% mindestens einmal am Screening teilgenommen haben (1995: 76.2%). Insgesamt wurden 52.6% aller Befragten als optimal gescreent eingestuft, wobei die Teilnahmerate abhängig vom Wohnort und der Schulbildung der Frauen ist. Weitere Informationen sind aus Publikationen von Breitenecker et al. erhältlich, wonach Frauen, die noch nie beim Pap-Abstrich waren, eher älter sind und einer sozioökonomisch niedrigen Schicht angehören^{28, 29}. In einem Bericht des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger zum Projekt „Qualitätsoffensive Pap-Abstrich“ wird zudem eine aktuelle Umfrage bei den Gebietskrankenkassen in Österreich erwähnt, wonach nur die Bundesländer Salzburg und Steiermark beim Pap-Abstrich annähernd eine 60%-Teilnahmerate in der Altersgruppe der 20-49-jährigen Frauen erreichen. Mit Ausnahme von Oberösterreich, mit Werten unter 50%, erreichen die restlichen Bundesländer in dieser Altersgruppe knapp 40% der Frauen. Daten aus Vorarlberg lagen dazu nicht vor¹⁸. Obwohl in Vorarlberg ein Zervixkarzinom-Screening Programm mit Einladungssystem der Frauen existiert¹⁵,

ergaben die Recherchen zu diesem Bericht für Vorarlberg, dass keine Berichte mit einer Teilnahmerate veröffentlicht wurden (persönliche Kommunikation).

Die vorliegende Studie zur Beurteilung des existierenden Systems in Tirol ergab auch einen geringen Anteil von 0.1% an Pap III Befunden, einen niedrigen Anteil an auffälligen Pap-Ergebnissen (III-V) von ca. 1.8%, eine 90%ige bzw. 100%ige histologische Abklärung der Pap-Befunde IV und V, einen relativ geringen Anteil von 12.9% an fehlenden Informationen über die weitere Vorgehensweise bei auffälligen Pap-Befunden sowie einen hohen PPV für die Konisation und lässt auf eine zufriedenstellende Qualität des Programms in Tirol schließen. Zur Aufteilung nach Pap-Ergebnissen liegen keine bevölkerungsbezogenen Daten aus anderen Bundesländern oder Österreich vor.

Differenziert zeigte sich das Ergebnis der Analyse der Zervixkarzinome aus dem TRT, wonach insgesamt ca. 43% der Zervixkarzinome nicht im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung entdeckt wurden: während im Alter bis 50 Jahre weniger als 20% der Zervixkarzinome nicht im Rahmen der Früherkennung entdeckt wurden, liegt dieser Anteil ab dem Alter 50 Jahre bei über 70%. Eine in Kärnten erfolgte Nachuntersuchung von invasiven Zervixkarzinomfällen von 2000 bis 2002 (insgesamt 132 Patientinnen) zeigte auch, dass bei 50% der Patientinnen in den fünf Jahren davor keine gynäkologisch-zytologischen Abstriche ermittelt werden konnte^{18, 30}. Aus einer internationalen Untersuchung von Leyden et al. geht zudem hervor, dass mehr als 50% aller Frauen mit Zervixkarzinomen nie einen Pap-Abstrich hatten³¹.

Ebenso verbesserungswürdig ist das Ergebnis zur Abstrichqualität (86% als repräsentativ und 14% als eingeschränkt beurteilt). Dies entspricht dem Ergebnis einer Studie von Rásky et al. aus dem Jahre 2013²⁰, wonach in elf der 15 Labore bei den eingesandten Abstrichen die Qualitätsvorgaben der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie hinsichtlich des Anteils an als „Eingeschränkt beurteilbar“ klassifizierten Pap-Einsendungen als nicht erreicht angegeben wurden. In diesen Laboren wurden $\geq 10\%$ der von Gynäkologen eingesendeten Pap-Abstriche eines Jahres hinsichtlich ihrer Qualität als „Eingeschränkt beurteilbar“ klassifiziert. Im Vergleich dazu konnten für ein Tiroler Zytologie-Labor auch Daten zur Dünnschicht-Zytologie versus konventionelle Zytologie analysiert werden. Bei der Dünnschicht-Zytologie lag die Abstrichqualität deutlich höher bei fast 92%. Die Dünnschichttechnik wurde in diesem Labor 2013 erstmalig eingeführt und kann laut Aussage des Labors durch Erfahrungsgewinn in Abnahme und Analyse die Beurteilbarkeit von Pap-Abstrichen auf über 95% verbessern. Eine definitive Beurteilung, inwieweit die Dünnschichtzytologie effektiver und effizienter ist als der konventionelle Abstrich, war aber nicht Teil dieser Analyse. Da der Erfolg der Zytologie in Screeningprogrammen zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs stark von der Abstrichqualität abhängig ist, können Projekte, welche die Abstrichqualität evaluieren und die Ergebnisse von Abstrichinstrumenten auswerten, bei der Verbesserung hilfreich sein. Ein Beispiel zur Qualitätsverbesserung wird in einer Arbeit von Regitnig et al. vorgestellt³².

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählt erstens der methodisch bevölkerungsbezogene Ansatz zur Datengewinnung, wodurch relevante Daten (bis auf ein Zytologie-Labor) zusammengetragen werden konnten. Durch die Verwendung von zytologischen und histologischen Daten in Verbindung mit einem Krebsregister konnte ein genaues Abbild der Vorgehensweise bei auffälligen Pap-

Befunden und der weiteren Abklärung bzw. Behandlung für ein Bundesland erhalten werden. Zweitens ist es die erste tirolweite und bevölkerungsbezogene Analyse zur Inanspruchnahme des Pap-Tests und es wurde eine breite Altersgruppe ausgewertet, sodass auch Daten für die 60- bis 79jährigen Frauen vorliegen. Weiters konnte durch die Verwendung pseudonymisierter Daten die „Historie“ einer Frau analysiert werden, insbesondere wie oft Frauen den Pap-Abstrich innerhalb des Studienzeitraumes in Anspruch nahmen. Immerhin fast die Hälfte der Frauen ließ zumindest einmal pro Jahr einen Pap-Test durchführen und für die Hälfte der Frauen, die einen Pap-Abstrich in den Jahren 2012 und 2013 in Anspruch nahmen, liegen mindestens zwei Befunde vor.

Limitierend auf die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie wirkt sich erstens die fehlende Information zum Screeningstatus (Vorsorge-Pap-Abstrich oder kurativer Pap-Abstrich) des Pap-Tests aus, dadurch können die Teilnehmerate und ev. andere Ergebnisse beeinflusst werden. Wir haben zwar Pap-Befunde bei Frauen mit „Status Post Zervixkarzinom“ (dabei wurden die Daten über die neudiagnostizierten Zervixkarzinome des Tumorregisters Tirol berücksichtigt) als „diagnostisch“ eingestuft, dies waren aber insgesamt relativ wenige Fälle (N=834). Allerdings könnte die Analyse des weiteren Vorgehens nach Befunden mit Pap III bis V und die im weiteren Verlauf gestellten Diagnosen durch die fehlende Screening-Information beeinflusst werden. Zweitens konnte das Ziel der Studie, vollständige bevölkerungsbezogene Daten zum Pap-Abstrich für Tirol zu analysieren, nicht erreicht werden, da ein Labor die Detaildaten nicht zur Verfügung gestellt hat und somit in der Analyse ca. 20 000 Befunde pro Jahr fehlen. Drittens lagen für die Analyse nur Daten über zwei Jahre vor. Um eine bessere Beurteilung der Diagnostik und Behandlung zu ermöglichen, wäre ein jedenfalls längerer Zeitraum (mindestens über 3 Jahre) sinnvoll. Überdies gestaltete sich die Datenanalyse, v.a. der histopathologischen Daten, aufgrund der Tatsache, dass die Befunde nicht in den Laboren codiert werden und daher nur als Freitext vorliegen, als sehr aufwändig. Da sich Fehler bei der Codierung der Histologie-Befunde auf wichtige Ergebnisse der Studie direkt auswirken würden, wurden für alle Befunde mit Pap III/IV/V die Histologie-Codes einzeln überprüft. Dadurch wird die Auswirkung von Codierungsfehlern als relativ gering eingeschätzt, allerdings erhöht sich der Aufwand bei der Aufbereitung der Daten. Auch bei der Zuordnung der Histologie-Befunde zu den Zytologie-Befunden, welche in einem ersten Schritt auf der Identifizierung der Frau über das Pseudonym und einer Zeitregel basiert, mussten, um Auswertungsfehler zu vermeiden, Korrekturen vorgenommen werden. Da die automatische Zuordnung zwischen Zytologie- und Histologie-Befund über eine Zeitregel nur in ca. 85% korrekt erfolgte, mussten die restlichen 15% individuell entschieden werden (zum Teil nach Rücksprache mit Experten). Dabei stellte sich auch heraus, dass bei der Beurteilung der Einzelfälle detailliertes Wissen über die medizinischen Abläufe notwendig ist. Obwohl es in Österreich Leitlinien für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri²³ gibt, ist die Aufbereitung und Analyse der vorliegenden Daten sehr komplex.

4.1 EU-QUALITÄTSINDIKATOREN

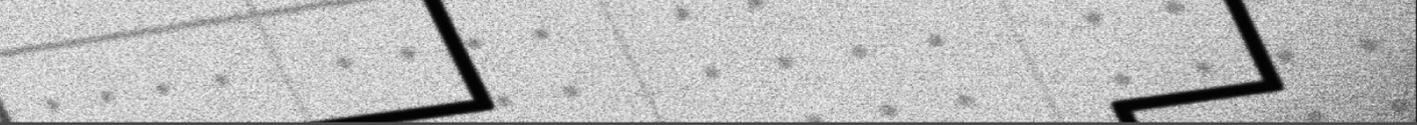
In den EU-Guidelines zum Zervixkarzinom-Screening¹⁰ gibt es eine Darstellung von Performance-Indikatoren, die die Beurteilung der Qualität eines Pap-basierten Screening-Programmes ermöglichen

sollen. Die Daten der vorliegenden Studie wurden auch verwendet, um die Qualität anhand dieser Performance-Indikatoren zu beurteilen. Die Berechnung der einzelnen Indikatoren mit den Tiroler Daten war zum Teil möglich, u.a. der Teilnahmerate, der Pap-Verteilung, der Behandlung von CIN II/CIN III und der Anteil an Hysterektomie. Ein Teil der Indikatoren war aufgrund des fehlenden Einladungssystems im opportunistischen Setting, aufgrund der fehlenden Screening-Information (Vorsorge-Pap-Abstrich versus kurativer Pap-Abstrich) bei den analysierten Daten und aufgrund der fehlenden Information zur Kolposkopie, welche in Tirol bei den Gynäkologen dokumentiert wird und daher bei den Labor-Daten nicht vorliegt, nicht auswertbar.

5 SCHLUSSBEMERKUNG

Die vorliegende Analyse der Daten zum Pap-Abstrich für die Jahre 2012 und 2013 zeigt trotz der nicht-organisierten Form des Früherkennungsprogramms eine gute Versorgung der Frauen in Tirol zumindest bis zum Alter von 50 Jahren. Die Teilnehmerate ist bei Frauen ab 60 Jahren deutlich niedriger und der Anteil der nicht im Screening entdeckten Zervixkarzinome steigt bereits ab dem Alter von 50 Jahren (trotz kleiner Fallzahlen) auf über 70% an. Die Ergebnisse unterstreichen, wie wichtig eine zentrale Dokumentation und Qualitätssicherung in diesem Bereich wäre. Besonders aus gesundheitspolitischer Perspektive wäre eine regelmäßige Evaluierung des Früherkennungsprogramms in Tirol die wesentliche Basis, um Verbesserungspotentiale aufzeigen und Maßnahmen zeitnah umsetzen zu können. Die Erfahrungen aus der Dokumentation und Evaluierung des Mammographie-Screening-Programms in Tirol belegen eindrucksvoll die Notwendigkeit, Früherkennungsprogramme laufend zu evaluieren und die Qualität in öffentlich zugänglichen Berichten darzustellen.

Eine Weiterführung der vorliegenden Untersuchung für die Folgejahre wäre wünschenswert, allerdings ist dies ohne zusätzliche Ressourcen sowie ohne gesundheitspolitische und medizinische Unterstützung nicht realisierbar. Informationen zum Screening-Status, zur Kolposkopie und Daten zu Intervallkarzinomen sollten zusätzlich erhoben werden. Ziel sollte es sein, regelmäßig Daten für Tirol so zu erfassen und zu evaluieren, dass die Qualitätsindikatoren der EU-Guidelines¹⁰ berechnet, mit anderen Programmen verglichen und auch die Erweiterung des Pap-Screenings um derzeit diskutierte Methoden wie z.B. Dünnschichtzytologie bzw. HPV-Screening beurteilt werden können.



6 TABELLEN

Tabelle 1: Zytologie-Befunde nach Altersgruppen

Alter	Jahr		Gesamt
	2012	2013	
10-19 ¹⁾	4 418 (3.3%)	4 204 (3.1%)	8 622 (3.1%)
20-29	27 644 (20.3%)	27 717 (20.2%)	55 361 (20.3%)
30-39	29 800 (21.9%)	30 223 (22.0%)	60 023 (22.0%)
40-49	31 447 (23.1%)	30 690 (22.4%)	62 137 (22.8%)
50-59	23 345 (17.2%)	24 604 (18.0%)	47 949 (17.6%)
60-69	12 460 (9.2%)	12 466 (9.1%)	24 926 (9.1%)
70-79	6 839 (5.0%)	7 169 (5.2%)	14 008 (5.1%)
Gesamt	135 953 (100.0%)	137 073 (100.0%)	273 026 (100.0%)

¹⁾ Nur 28 Befunde entfallen auf die Altersgruppe 10-14 Jahre

Tabelle 2: Anzahl Zytologie-Befunde pro Frau in den Jahren 2012/2013

Anzahl Befunde pro Frau	Häufigkeiten
1	72 950 (46.1%)
2	64 186 (40.6%)
3	14 527 (9.2%)
4	5 031 (3.2%)
≥5	1 479 (0.9%)
Gesamt	158 173 (100.0%)

Tabelle 3: Zytologie-Befunde: Abstrichqualität nach Jahr

Abstrichqualität	2012	2013	Gesamt
Repräsentativ	115 430 (84.9%)	119 387 (87.1%)	234 817 (86.0%)
Eingeschränkt	20 523 (15.1%)	17 686 (12.9%)	38 209 (14.0%)
Gesamt	135 953 (100.0%)	137 073 (100.0%)	273 026 (100.0%)

Tabelle 4: Zytologie-Befunde: Abstrichqualität bei Dünnschicht-Zytologie versus konventioneller Zytologie

Abstrichqualität	Konventionelle Zytologie	Dünnschicht-Zytologie	Gesamt
Repräsentativ	204 185 (85.2%)	30 632 (91.9%)	234 817 (86.0%)
Eingeschränkt	35 493 (14.8%)	2 716 (8.1%)	38 209 (14.0%)
Gesamt	239 678 (100.0%)	33 348 (100.0%)	273 026 (100.0%)

Tabelle 5: Anteil Dünnschicht-Zytologie in einem Labor (Jahr 2013)

Dünnschicht	Häufigkeiten
nein	46 866 (58.4%)
ja	33 344 (41.6%)
Gesamt	80 210 (100.0%)

Tabelle 6: Zytologie-Befunde: Verteilung der Pap-Befunde nach Jahr

Pap	2012	2013	Gesamt
I	1456 (1.1%)	483 (0.4%)	1939 (0.7%)
II	132109 (97.2%)	134385 (98.0%)	266494 (97.6%)
III	142 (0.1%)	132 (0.1%)	274 (0.1%)
IIID	1989 (1.5%)	1792 (1.3%)	3781 (1.4%)
IIIG	64 (0.0%)	76 (0.1%)	140 (0.1%)
IV	188 (0.1%)	190 (0.1%)	378 (0.1%)
V	5 (0.0%)	15 (0.0%)	20 (0.0%)
Gesamt	135953 (100.0%)	137073 (100.0%)	273026 (100.0%)

Tabelle 7: Zytologie-Befunde: Anteil der Pap-Befunde pro Altersgruppe

Pap	Alter in Zehnjahresgruppen							Summe
	10-19 ¹⁾	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
I	106 (1.2%)	431 (0.8%)	497 (0.8%)	413 (0.7%)	314 (0.7%)	125 (0.5%)	53 (0.4%)	1939 (0.7%)
II	8422 (97.7%)	53285 (96.3%)	58104 (96.8%)	60894 (98.0%)	47219 (98.5%)	24690 (99.1%)	13880 (99.1%)	266494 (97.6%)
III		31 (0.1%)	62 (0.1%)	60 (0.1%)	61 (0.1%)	33 (0.1%)	27 (0.2%)	274 (0.1%)
IIID	94 (1.1%)	1534 (2.8%)	1172 (2.0%)	631 (1.0%)	281 (0.6%)	43 (0.2%)	26 (0.2%)	3781 (1.4%)
IIIG		3 (0.0%)	29 (0.0%)	38 (0.1%)	43 (0.1%)	15 (0.1%)	12 (0.1%)	140 (0.1%)
IV		77 (0.1%)	159 (0.3%)	98 (0.2%)	23 (0.0%)	15 (0.1%)	6 (0.0%)	378 (0.1%)
V				3 (0.0%)	8 (0.0%)	5 (0.0%)	4 (0.0%)	20 (0.0%)
Gesamt	8622 (100%)	55361 (100%)	60023 (100%)	62137 (100%)	47949 (100%)	24926 (100%)	14008 (100%)	273026 (100%)

¹⁾ Nur 28 Befunde entfallen auf die Altersgruppe 10-14 Jahre

Tabelle 8: Zytologie-Befunde: Anteil der Altersgruppe pro Pap-Befund

Pap	Alter in Zehnjahresgruppen							Gesamt
	10-19 ¹⁾	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
I	106 (5.5%)	431 (22.2%)	497 (25.6%)	413 (21.3%)	314 (16.2%)	125 (6.4%)	53 (2.7%)	1939 (100%)
II	8422 (3.2%)	53285 (20.0%)	58104 (21.8%)	60894 (22.9%)	47219 (17.7%)	24690 (9.3%)	13880 (5.2%)	266494 (100%)
III		31 (11.3%)	62 (22.6%)	60 (21.9%)	61 (22.3%)	33 (12.0%)	27 (9.9%)	274 (100%)
IIID	94 (2.5%)	1534 (40.6%)	1172 (31.0%)	631 (16.7%)	281 (7.4%)	43 (1.1%)	26 (0.7%)	3781 (100%)
IIIG		3 (2.1%)	29 (20.7%)	38 (27.1%)	43 (30.7%)	15 (10.7%)	12 (8.6%)	140 (100%)
IV		77 (20.4%)	159 (42.1%)	98 (25.9%)	23 (6.1%)	15 (4.0%)	6 (1.6%)	378 (100%)
V				3 (15.0%)	8 (40.0%)	5 (25.0%)	4 (20.0%)	20 (100%)
Gesamt	8622 (3.2%)	55361 (20.3%)	60023 (22.0%)	62137 (22.8%)	47949 (17.6%)	24926 (9.1%)	14008 (5.1%)	273026 (100%)

¹⁾ Nur 28 Befunde entfallen auf die Altersgruppe 10-14 Jahre

Tabelle 9: Weiteres Vorgehen bei Pap III-V; Basis sind alle Zytologie-Befunde mit Pap III-V

Pap	Histologie	Weitere Zytologie in kurzem Abstand	Studienbeginn ¹⁾	Studienende ²⁾	Keine Daten über das weitere Vorgehen ³⁾	Gesamt
III	39 (14.2%)	174 (63.5%)	8 (2.9%)	34 (12.4%)	19 (6.9%)	274 (100.0%)
IIID	924 (24.4%)	1551 (41.0%)	244 (6.5%)	495 (13.1%)	567 (15.0%)	3781 (100.0%)
IIIG	82 (58.6%)	44 (31.4%)	3 (2.1%)	9 (6.4%)	2 (1.4%)	140 (100.0%)
IV	341 (90.2%)	15 (4.0%)	2 (0.5%)	17 (4.5%)	3 (0.8%)	378 (100.0%)
V	20 (100.0%)	0	0	0	0	20 (100.0%)
Gesamt	1406 (30.6%)	1784 (38.8%)	257 (5.6%)	555 (12.1%)	591 (12.9%)	4593 (100.0%)

¹⁾ Für Zytologie-Befunde im ersten Halbjahr 2012 ist eine definitive Beurteilung des weiteren Vorgehens nur möglich, wenn die Vorgeschichte komplett bekannt ist. Wir haben aber keine Daten vor dem 1.1.2012, daher ist keine endgültige Beurteilung möglich

²⁾ Für Zytologie-Befunde im letzten Halbjahr 2013 ist die Beobachtungszeit zu kurz, um ein definitives weiteres Vorgehen eruieren zu können

³⁾ Diese Fälle im Zeitraum Juli 2012 bis Juni 2013 wurden überprüft, laut Recherche liegt kein Histologie-Befund bzw. kein weiterer Zytologie-Befund vor

Tabelle 10: Histologie-Ergebnis nach Pap III-V; Basis sind alle Fälle mit Histologie als weiteres Vorgehen (N=1406)

Pap	Zervix-Karzinom	CGIN	CIN III, CIS	CIN II	CIN I	VAIN /VIN	Endometrium-Karzinom	Karzinom Vagina, Vulva	Kein bösartiger Befund	Sonstiges	Gesamt
III	2 (5.1%)	1 (2.6%)	9 (23.1%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)		3 (7.7%)		12 (30.8%)	4 (10.3%)	39 (100.0%)
IIID	5 (0.5%)	1 (0.1%)	174 (18.8%)	398 (43.1%)	229 (24.8%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)		87 (9.4%)	27 (2.9%)	924 (100.0%)
IIIG	4 (4.9%)	6 (7.3%)	5 (6.1%)	5 (6.1%)	2 (2.4%)		10 (12.2%)		48 (58.5%)	2 (2.4%)	82 (100.0%)
IV	17 (5.0%)	1 (0.3%)	259 (76.0%)	43 (12.6%)	8 (2.3%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%) ¹⁾	5 (1.5%)		341 (100.0%)
V	7 (35.0%)		6 (30.0%)			1 (5.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%) ²⁾	2 (10.0%)		20 (100.0%)

¹⁾ zwei Vaginalkarzinome

²⁾ ein Vulvakarzinom

Tabelle 11: Diagnostik/Therapie nach Pap III-V; Basis sind Fälle mit Histologie als weiteres Vorgehen (N=1406)

Pap	N	Biopsie	Konisation	Kürettage	Hysterektomie ¹⁾	Keine Information
III	39	10 (25.6%)	12 (30.8%)	7 (17.9%)	3 (7.7%)	8 (20.5%)
IIID	924	481 (52.1%)	290 (31.4%)	138 (14.9%)	12 (1.3%)	49 (5.3%)
IIIG	82	10 (12.2%)	11 (13.4%)	44 (53.7%)	11 (13.4%)	15 (18.3%)
IV	341	45 (13.2%)	232 (68.0%)	47 (13.8%)	12 (3.5%)	24 (7.0%)
V	20	13 (65.0%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)

¹⁾ keine Unterteilung in Hysterektomie nach Wertheim bzw. einfache Hysterektomie möglich

Bemerkung: Für eine Frau können mehrere Prozeduren durchgeführt worden sein, also kann die Summe über alle Prozeduren über 100% liegen (Mehrfachantworten)

Tabelle 12: Positiv Prädiktiver Wert (PPV) von Konisation (nach Pap)¹⁾

Pap	PPV
III	75.0% (9/12)
IIID	86.9% (252/290) ²⁾
IV	98.3% (228/232)

¹⁾ Positiv prädiktiver Wert (PPV): Als „positiv“ wurden Zervixkarzinom, CIN III oder CIN II definiert; Für Pap V gab es nur 2 Fälle, deshalb nicht in Tabelle angeführt

²⁾ Beim Pap IIID geht fast immer eine mehrfache Wiederholung des Abstrichs und gemäß Leitlinien auch eine Biopsie der Konisation voraus. Dieser PPV bezieht sich nicht auf den einmaligen (oder erstmaligen) Pap IIID

Tabelle 13: Einjahres-Teilnahmerate nach Altersgruppe und Bezirk¹⁾; Basis: Alter 15-79

Jahr	Alter	Tirol	lbk	Imst	lbk-Land	Kitz-bühel	Kufstein	Landeck	Lienz	Reutte	Schwaz
2012	15-19	24.3	20.8	27.7	23.8	25.7	22.5	26.9	29.7	17.2	25.4
	20-29	55.4	44.8	61.7	58.6	53.4	51.6	66.7	69.2	61.9	58.1
	30-39	59.3	61.6	62.9	60.6	51.1	53.0	64.3	62.0	61.7	59.1
	40-49	52.1	53.7	56.4	55.0	42.5	46.4	55.4	54.3	49.6	53.5
	50-59	46.8	48.9	51.5	50.6	37.4	41.0	53.0	46.6	42.7	46.9
	60-69	34.6	35.1	39.2	36.2	28.6	32.0	39.5	32.5	33.9	35.0
	70-79	23.2	28.8	25.2	23.1	16.9	20.7	24.4	19.1	24.1	23.2
	18-64²⁾	51.3	49.9	56.0	53.8	43.7	46.2	57.5	54.9	50.3	52.3
2013	15-19	23.6	18.4	28.6	23.2	27.2	23.3	24.5	29.3	14.0	24.8
	20-29	54.9	42.0	63.5	58.5	53.8	51.2	67.0	69.0	64.3	58.7
	30-39	59.4	61.5	64.1	59.8	50.2	53.1	66.0	63.4	65.8	58.7
	40-49	52.3	53.6	55.9	53.9	42.8	48.9	56.2	54.6	53.5	52.2
	50-59	47.5	49.0	50.7	50.4	39.1	42.2	55.0	47.9	48.5	45.8
	60-69	34.4	35.1	40.3	35.0	30.1	31.5	39.7	31.9	35.1	33.9
	70-79	23.7	27.8	26.6	23.8	17.3	21.9	25.1	20.3	24.0	23.9
	18-64²⁾	51.4	49.1	56.7	53.3	44.4	47.0	58.5	55.4	54.0	51.6

¹⁾ für 1.7% der Zytologie-Befunde kann der Bezirk nicht berechnet werden
(Eingrenzung auf Tirol nur über den Einsender)

²⁾ Kerngruppe des Früherkennungsprogrammes

Tabelle 14: Zweijahres-Teilnahmerate nach Altersgruppe und Bezirk¹⁾; Basis: Alter 15-79

Alter	Tirol	lbk	Imst	lbk-Land	Kitz-bühel	Kufstein	Landeck	Lienz	Reutte	Schwaz
15-19	38.6	32.2	43.2	38.0	42.9	38.2	39.6	46.1	25.7	40.8
20-29	76.0	63.9	80.5	79.1	75.8	72.7	87.6	89.4	84.9	80.4
30-39	78.1	83.5	79.4	78.6	69.9	71.7	81.1	79.3	81.9	77.8
40-49	69.0	71.1	73.1	71.8	58.4	63.2	70.8	72.1	68.4	70.2
50-59	63.2	65.9	68.5	67.4	53.4	55.4	70.6	62.6	61.5	62.2
60-69	47.8	48.0	55.1	49.8	42.2	43.8	54.9	44.3	48.0	47.6
70-79	33.6	39.8	38.0	33.8	26.1	29.5	35.2	29.2	34.1	33.2
18-64²⁾	69.1	68.3	73.3	71.5	61.6	63.6	74.9	72.4	69.4	70.3

¹⁾ für 1.7% der Zytologie-Befunde kann der Bezirk nicht berechnet werden
(Eingrenzung auf Tirol nur über den Einsender)

²⁾ Kerngruppe des Früherkennungsprogrammes

Tabelle 15: Invasive Zervixkarzinome in Tirol im Altersbereich 20-79 Jahre, die im Tumorregister Tirol dokumentiert wurden, eingeteilt nach „Entdeckt in Screening“^{1) 2)}

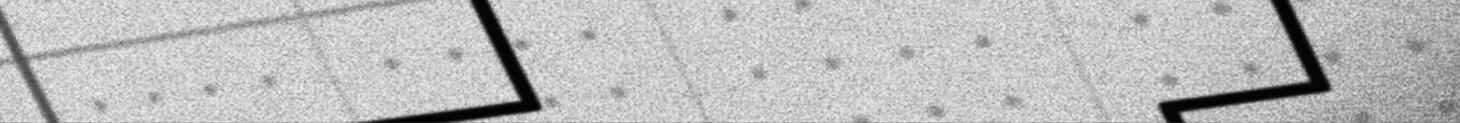
Alter	Nicht in Screening entdeckt	In Screening entdeckt
20-29		3 (100.0%)
30-39	2 (16.7%)	10 (83.3%)
40-49	3 (20.0%)	12 (80.0%)
50-59	7 (70.0%)	3 (30.0%)
60-69	6 (85.7%)	1 (14.3%)
70-79	5 (83.3%)	1 (16.7%)
Gesamt	23 (43.4%)	30 (56.6%)

¹⁾ Bemerkung: für vier Zervixkarzinome konnte keine Einteilung getroffen werden

²⁾ Die Einstufung, ob ein inzidenten Zervixkarzinom im Rahmen einer Screening-Untersuchung entdeckt wurde, haben die behandelnden Abteilungen auf Grund der in der Abteilung vorliegenden Daten vorgenommen. Die Einstufung wurde komplett unabhängig von den analysierten Zytologie-Daten vorgenommen (wir haben bei den Zytologie-Daten keine Information, ob der Abstrich im Rahmen einer Screening-Untersuchung entnommen wurde).

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich
CGIN	Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
ECO	European Cancer Observatory
EU	European Union
FOKO	Folgekostenanalyse
HPV	Humanpathogener Papilloma-Virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
IET	Institut für klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Pap	Papanicolaou George, Dr. (Namen jenes griechischen Arztes, der im Jahre 1928 den Krebsabstrich des Gebärmutterhalses entwickelt hat)
PPV	Positive Predictive Value
TGKK	Tiroler Gebietskrankenkasse
TRT	Tumorregister Tirol
VAIN	Vaginale Intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulval Intraepithelial Neoplasia
VU	Vorsorgeuntersuchung



GLOSSAR

Biopsie

ist ein Fachausdruck aus der Medizin für die Entnahme und Untersuchung von Material (meist Gewebe) aus einem lebenden Organismus. Das entnommene Gewebe (das Biopat) wird vom Pathologen unter dem Mikroskop untersucht

Carcinoma in situ

als Carcinoma in situ (CIS) wird ein Frühstadium eines epithelialen Tumors ohne invasives Tumorwachstum bezeichnet, welcher ausschließlich intraepithelial wächst

Cervix uteri

die Cervix uteri ist der Gebärmutterhals, also der untere Teil der Gebärmutter, der die Öffnung zur Scheide, den Muttermund, enthält. Die Zervix stellt die Verbindung der Gebärmutter in die Scheide dar

Dünnschichtzytologie

Die Dünnschichtzytologie, auch Flüssigkeitszytologie oder flüssigkeitsbasierte Zytologie genannt, ist eine spezielle Methode zur Abstrichentnahme und Abstrichaufbereitung, insbesondere bei der Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses. Die Methode ist eine technische Weiterentwicklung des bisherigen Pap-Tests (bei dem der Zellabstrich direkt auf ein Glasplättchen ausgestrichen wird). Bei der Dünnschichtzytologie werden die Abstriche in ein kleines Gefäß mit Flüssigkeit ausgeschüttelt und somit eine Zelllösung hergestellt. Dabei werden Verunreinigungen wie Blut, Schleim und Entzündungszellen entfernt und erst im Anschluss die Zellen in einer dünnen Schicht auf einem Objektträger verteilt

Gebärmutterhalsabstrich

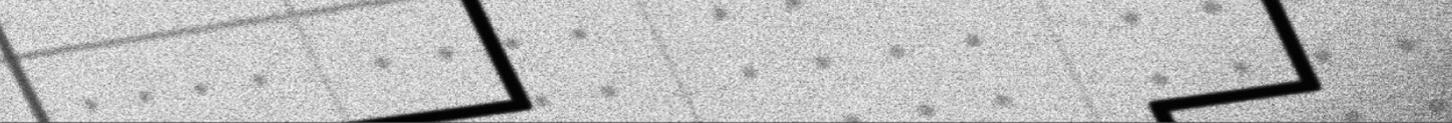
Siehe Pap-Test

Histologie

In der Histologie werden Gewebeproben untersucht. Dazu werden mikrometerdünne, gefärbte Gewebsschnitte hergestellt und mikroskopisch beurteilt

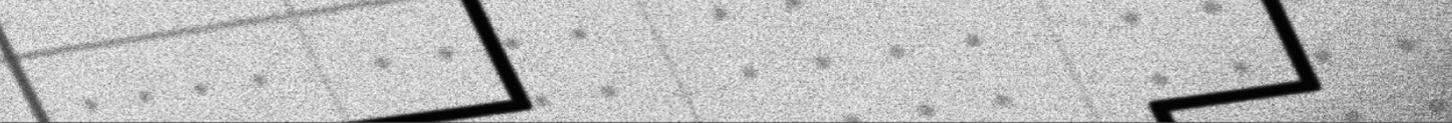
HPV-Screening	Test auf Humane Papillomviren (HPV, auch humane Papillomaviren); einige HPV-Typen können bösartige Veränderungen hervorrufen, u.a. Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) bei Frauen
Hysterektomie	als Hysterektomie bezeichnet man in der Medizin die operative Entfernung der Gebärmutter. Synonym ist die Bezeichnung Uterusexstirpation
Inzidenz	die Inzidenz bezeichnet in der Epidemiologie die Häufigkeit von Neuerkrankungen an einer Krankheit
Konisation	bei einer Konisation handelt es sich um einen zumeist ambulant durchführbaren operativen Eingriff am Muttermund einer erwachsenen Frau. Dabei wird mit einem Skalpell, mittels Laser oder einer elektrischen Schlinge ein Gewebekegel (Konus, daher der Name Konisation) aus der Zervix (Gebärmutterhals) entnommen, der einen Teil der Portiooberfläche (Muttermundoberfläche) und des Zervikalkanals enthalten sollte. Grund der Konisation ist gewöhnlich ein auffälliger Befund im Pap-Test, der sich unbehandelt zu Gebärmutterhalskrebs entwickeln könnte.
Krebsabstrich	Siehe Pap-Test
Kürettage	die Kürettage (auch in der französischen Ursprungsschreibung: die Curetage; wörtlich: die Auskratzung, Ausschabung) ist ein medizinischer Begriff, der die operative Entfernung eines Gewebes durch Ausschabung bezeichnet. Die Ausschabung der Gebärmutter Schleimhaut wird auch Abrasio uteri (synonyme Kurzform: Abrasio) genannt
Pap-Test, Pap-Abstrich, Krebsabstrich	Der Pap-Test wurde von dem griechischen Arzt George Papanicolaou entwickelt und 1928 vorgestellt. Er beruht auf der Beurteilung von gefärbten Zellabstrichen vom Muttermund der Frau und dient der Früherkennung eines Gebärmutterhalskrebses. Mittels Watteträger (vorzugsweise mit einem speziell dafür

	entwickelten Spatel, dem sogenannten Szalay-Spatel, welcher der spezifischen Form der Portio entspricht, oder einer kleinen Bürste) werden aus dem Gebärmutterhals (Spatel für Portiooberfläche und Bürste für Zervikalkanal) Zellen entnommen und auf einem Objektträger ausgestrichen. Nach der Fixierung mit 96%igem Alkohol erfolgt das Färben mittels Hämatoxylin nach Harris und Orange G, sowie nach einer aufsteigenden Alkoholreihe mittels einer speziellen Färbelösung (diverse Modifikationen). Im gefärbten Abstrich kann man nun mikroskopisch die Morphologie der Zellen beurteilen
Screening	Suche nach Krankheiten in einer definierten Bevölkerungsgruppe mittels eines systematischen Testverfahrens zur Früherkennung von Krankheiten
Vaginale Intraepitheliale Neoplasie	VIN, Form der Gewebeveränderung der Vagina-Schleimhaut (Scheiden-Schleimhaut)
Zervikale Glanduläre Intraepitheliale Neoplasie	CGIN, drüsige Präkanzerosen der Zervix
Zervikale Intraepitheliale Neoplasie	CIN, Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms
Zervix	Gebärmutterhals (Cervix uteri)
Zervixkarzinom	Gebärmutterhalskrebs
Zytodiagnostik	Unter dem Begriff „Zytologie“ versteht man in der Medizin die mikroskopische Untersuchung von Zellen aus unterschiedlichen Bereichen des Körpers. Die morphologische Begutachtung von Zellveränderungen kann Aufschlüsse über krankhafte Prozesse liefern
Zytologie	Siehe Zytodiagnostik



TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Zytologie-Befunde nach Altersgruppen.....	29
Tabelle 2: Anzahl Zytologie-Befunde pro Frau in den Jahren 2012/2013.....	29
Tabelle 3: Zytologie-Befunde: Abstrichqualität nach Jahr	30
Tabelle 4: Zytologie-Befunde: Abstrichqualität bei Dünnschicht-Zytologie versus konventioneller Zytologie	30
Tabelle 5: Anteil Dünnschicht-Zytologie in einem Labor (Jahr 2013).....	30
Tabelle 6: Zytologie-Befunde: Verteilung der Pap-Befunde nach Jahr	31
Tabelle 7: Zytologie-Befunde: Anteil der Pap-Befunde pro Altersgruppe	32
Tabelle 8: Zytologie-Befunde: Anteil der Altersgruppe pro Pap-Befund	33
Tabelle 9: Weiteres Vorgehen bei Pap III-V; Basis sind alle Zytologie-Befunde mit Pap III-V	34
Tabelle 10: Histologie-Ergebnis nach Pap III-V; Basis sind alle Fälle mit Histologie als weiteres Vorgehen (N=1406)	35
Tabelle 11: Diagnostik/Therapie nach Pap III-V; Basis sind Fälle mit Histologie als weiteres Vorgehen (N=1406)	36
Tabelle 12: Positiv Prädiktiver Wert (PPV) von Konisation (nach Pap) ¹⁾	36
Tabelle 13: Einjahres-Teilnahmerate nach Altersgruppe und Bezirk ¹⁾ ; Basis: Alter 15-79	37
Tabelle 14: Zweijahres-Teilnahmerate nach Altersgruppe und Bezirk ¹⁾ ; Basis: Alter 15-79	37
Tabelle 15: Invasive Zervixkarzinome in Tirol im Altersbereich 20-79 Jahre, die im Tumorregister Tirol dokumentiert wurden, eingeteilt nach „Entdeckt in Screening“ ^{1) 2)}	38



LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistik Austria. [cited; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/index.html] (last access: 01.07.2016)
2. Oberaigner W, Mühlböck H, Harrasser L. Tumorregister Tirol Bericht für das Diagnosejahr 2013. Innsbruck: IET-Bericht; 2016.
3. IARC. EUCAN. [cited; Available from: <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>] (last access: 01.07.2016)
4. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. Collegium antropologicum. 2007; **31 Suppl 2**: 17-22.
5. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Systematic reviews. 2013; **2**: 35.
6. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. Eur J Cancer. 2009; **45**(15): 2685-708.
7. Becker N, Brenner H, Klug SJ, Schilling FH, Spix C. Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung. Onkologe. 2006; **12**: 1136-45.
8. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003; **14**(7): 973-1005.
9. Pongratz R, Staber C, Fischer T, Goltz A, Soffried J, Dreyer-Spath I, et al. Evidenzformierte Entscheidungskultur (EiEk) - Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung mittels Pap-Abstrichs. Graz: Steiermärkische Gebietskrankenkasse; 2014.
10. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Brussels: IARC; 2008.
11. Vorsorgeuntersuchung NEU. Wien: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; 2016.
12. Haidinger G, Waldhoer T, Vutuc C. Self-reported Pap smear screening in Austria. Wien Med Wochenschr. 2008; **158**(7-8): 222-6.
13. Österreichische Gesundheitsbefragung 2014: Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation. Wien: Statistik Austria; 2015.
14. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC; 2005.
15. Breitenecker G, Wiener H, Stani J. Cervical cancer screening in Austria. Eur J Cancer. 2000; **36**(17): 2189-90.
16. Kvas A. FOKO-Statistische Analyse. Projekt „Evaluation und Qualitätssicherung der Vorsorgeuntersuchung Neu“. Graz: Institut für Gesundheitsförderung und Prävention GmbH; 2010.
17. Schröder J, Wilfing C, Regitnig P. Qualitätsoffensive Pap-Abstrich. Schwerpunkt Vorsorge. 2008: 19-20.

18. Rasky E. Qualitätsoffensive Pap-Abstrich – Phase I–1. Analyse der relevanten wissenschaftlichen Literatur und Erhebung der Richtlinien, Normen und Standards zu Pap-Abstrich in den USA, Europa und in Österreich. Graz: Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie. Medizinische Universität Graz; 2006.
19. Regitnig P, Wilfing C. WGKK-Projekt zur Pap-Abstrich-Optimierung. Graz: Wiener Gebietskrankenkasse; 2008.
20. Rasky E, Regitnig P, Schenouda M, Burkert N, Freidl W. Quality of screening with conventional Pap smear in Austria - a longitudinal evaluation. *BMC public health*. 2013; **13**: 998.
21. Rasky E, Regitnig P. Verlässlichkeit des Pap-Abstrichs. *Das österreichische Gesundheitswesen - ÖKZ*. 2014; (55): 11-3.
22. Regitnig P, Breitenecker G, Dinges HP, Freibauer C, Höbling W, Lax S, et al. Leitlinie zur Qualität in der gynäkologischen Zytologie: ARGE QS, Österreichische Gesellschaft für Zytologie und Österreichische Gesellschaft für Pathologie; 2013.
23. Breitenecker G, Girardi F, Joura EA, Kohlberger P, Reich O, Widschwendter A. Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri. *Speculum*. 2005; (3): 20-5.
24. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann HH, et al. Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix. *Münchener Nomenklatur III. Frauenarzt*. 2013; **54**(11): 1042-8.
25. Landesstatistik Tirol. [cited; Available from: <https://www.tirol.gv.at/statistik-budget/statistik/wohnbevoelkerung/> (last access: 01.07.2016)
26. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, Tx, StataCorp LP.; 2013.
27. Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T, Ahmad F, Breitenecker G. Prevalence of self-reported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1999; **111**(9): 354-9.
28. Breitenecker G, Dinges HP, Regitnig P, Wiener H, Vutuc C. Cytopathology in Austria. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2004; **15**(2): 113-8.
29. Breitenecker G. [Cervical cancer screening: past--present--future]. *Der Pathologe*. 2009; **30 Suppl 2**: 128-35.
30. Regitnig P, Dinges HP, Ropp E, Fladerer H, Moinfar F, Breitenecker G. [Reevaluation of cytological smears in patients with cervical cancer. Regional quality assurance program with the cooperation of the Austrian Society for Cytology, the Carinthian Medical Association and the Carinthian Ministry of Health]. *Der Pathologe*. 2007; **28**(5): 339-45.
31. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; **97**(9): 675-83.
32. Regitnig P, Nader A, Wiener H. [Quality of conventional PAP smears. Quality assessment and motivation for improvement]. *Der Pathologe*. 2012; **33**(4): 293-300.

