

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus der
Klinik für Frauenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Sven Becker

betreut am
Spital Ulster

**Therapie und Outcome gynäkologischer Tumoren bei
HIV-infizierten Patientinnen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Noelle-Dominique Albrecht

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2022

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus der
Klinik für Frauenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Sven Becker

betreut am
Spital Ulster

Therapie und Outcome gynäkologischer Tumoren bei HIV-infizierten Patientinnen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Noelle-Dominique Albrecht

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr. Ahmed El-Balat
Korreferentin:	Prof. Dr. Maria Vehreschild
Tag der mündlichen Prüfung:	12.07.2023

Inhaltsverzeichnis

1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
2. TABELLENVERZEICHNIS	7
3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
4. EINLEITUNG	10
4.1 HIV UND AIDS	10
4.1.1 Epidemiologie	10
4.1.2 Ätiologie	12
4.1.3 Diagnostik	13
4.1.4 Klassifikation	14
4.1.5 Therapie	14
4.1.6 Malignome	16
4.1.6.1 Vulvakarzinom	17
4.1.6.1.1 Vulvakarzinom und HIV	17
4.1.6.2 Vaginalkarzinom	18
4.1.6.3 Zervixkarzinom	19
4.1.6.3.1. Zervixkarzinom und HIV	22
4.1.6.4 Endometriumkarzinom	23
4.1.6.4.1 Endometriumkarzinom und HIV	25
4.1.6.5 Ovarialkarzinom	25
4.1.6.5.1 Ovarialkarzinom und HIV	26
4.2 HINTERGRUND UND ZIEL DER DISSERTATION	27
5. METHODEN	28
5.1 STUDIENDESIGN	28
5.2 VARIABLEN UND DATENERHEBUNG	28
5.3 STATISTIK	29
5.4 LITERATURRECHERCHE	30
6. ERGEBNISSE	31
6.1 PATIENTINNEN-CHARAKTERISTIKA	31

6.1.2 Genussmittel und Medikamente -----	35
6.1.3 Komorbiditäten-----	36
6.2 HIV-STATUS -----	38
6.2.1 HIV-Klassifikation -----	38
6.2.2 Infektiologische Parameter -----	43
6.2.3 HIV-Therapie-----	45
6.4 TUMORCHARAKTERISTIKA-----	53
6.5 TUMORTHERAPIE -----	57
6.5.1 Therapie des Vulvakarzinoms -----	62
6.5.2 Therapie des Vaginalkarzinoms -----	63
6.5.3 Therapie des Zervixkarzinoms -----	63
6.5.4 Therapie des Endometriumkarzinoms-----	64
6.5.5 Therapie des Ovarialkarzinoms-----	64
6.5.6 Zusammenhangsanalyse-----	65
6.6 FOLLOW-UP UND OVERALL-SURVIVAL-----	66
7. DISKUSSION-----	68
8. ZUSAMMENFASSUNG -----	78
9. SUMMARY -----	80
10. LITERATURVERZEICHNIS -----	82
11. ANHANG-----	97
12. DANKSAGUNG-----	101
13. SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG-----	102

1. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: HIV-PRÄVALENZEN UND NEUINFEKTIONEN IN DEUTSCHLAND -----	11
ABBILDUNG 2: HIV-PRÄVALENZEN UND NEUINFEKTIONEN WELTWEIT -----	12
ABBILDUNG 3: ALTER DER PATIENTINNEN BEI HIV-DIAGNOSE UND MALIGNOM-DIAGNOSE -----	31
ABBILDUNG 4: ABSTAND ZWISCHEN DER HIV-DIAGNOSE UND DER MALIGNOM-DIAGNOSE -----	32
ABBILDUNG 5: ABSTAND ZWISCHEN DER HIV-DIAGNOSE UND DEM AUFTRETEN EINES GYNÄKOLOGISCHEN MALIGNOMS UNTERTEILT NACH TUMORENTITÄT -----	34
ABBILDUNG 6: BMI-VERTEILUNG-----	35
ABBILDUNG 7: ALKOHOLABUSUS, ABBILDUNG 8: NIKOTINABUSUS-----	35
ABBILDUNG 9: HSV-INFEKTION, ABBILDUNG 10: PCP-INFEKTION -----	37
ABBILDUNG 11: CANDIDA-INFEKTION, ABBILDUNG 12: TBC-INFEKTION -----	37
ABBILDUNG 13: CDC-STADIEN-----	38
ABBILDUNG 14: PROZENTUALE VERTEILUNG DER CDC-STADIEN -----	39
ABBILDUNG 15: HIV-TRANSMISSIONS-RISIKO -----	40
ABBILDUNG 16: CD ₄ ZELLEN/μL ZUM ZEITPUNKT DER MALIGNOMDIAGNOSE -----	41
ABBILDUNG 17: CD ₄ -ZELLZAHL UNTERTEILT NACH TUMORENTITÄT-----	42
ABBILDUNG 18: VIRUSLAST UNTERHALB DER NACHWEISGRENZE ZUM ZEITPUNKT DER MALIGNOMDIAGNOSE -----	43
ABBILDUNG 19: TOXOPLASMOSE-STATUS, ABBILDUNG 20: LUES-STATUS -----	44
ABBILDUNG 21: CMV-STATUS , ABBILDUNG 22: HCV-IgG-STATUS -----	44
ABBILDUNG 23: ANTI-HBC-STATUS, ABBILDUNG 24: HBs-ANTIGEN-STATUS-----	45
ABBILDUNG 25: ZEITRAUM ZWISCHEN DER HIV-DIAGNOSE UND DEM HAART-START ---	46
ABBILDUNG 26: ABSTAND ZWISCHEN DER HIV-DIAGNOSE UND DER HAART ENTSPRECHEND DER TUMORENTITÄT -----	47
ABBILDUNG 27: PROZENTUALE VERTEILUNG DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIESCHEMATA -----	49
ABBILDUNG 28: EINSATZ ZWEIER NRTI , ABBILDUNG 29: EINSATZ EINES NNRTI -----	50
ABBILDUNG 30: EINSATZ EINES PROTEASEINHIBITORS, ABBILDUNG 31: EINSATZ VON RITONAVIR	

ABBILDUNG 32: EINSATZ EINES INTEGRASEINHIBITORS -----	51
ABBILDUNG 33: LEITLINIENGERECHTE HIV-THERAPIE-----	52
ABBILDUNG 34: TUMORENTITÄT -----	53
ABBILDUNG 35: T-STADIUM DES GYNÄKOLOGISCHEN MALIGNOMS-----	55
ABBILDUNG 36: LYMPHKNOTENSTATUS -----	55
ABBILDUNG 37: HIV-STADIUM UNTERTEILT NACH TUMORENTITÄT -----	57
ABBILDUNG 38: OP-----	58
ABBILDUNG 39: ART DER OPERATIVEN VERSORGUNG-----	59
ABBILDUNG 40: LYMPHKNOTENEXSTIRPATION -----	60
ABBILDUNG 41: DURCHFÜHRUNG EINER RADIATIO ODER CHEMOTHERAPIE -----	61
ABBILDUNG 42: DURCHFÜHRUNG EINER LEITLINIENGERECHTEN MALIGNOM-THERAPIE --	62
ABBILDUNG 43: VERGLEICH DER EINHALTUNG LEITLINIENKONFORMER THERAPIEN IN DER KONTROLLGRUPPE UND DER HIV-GRUPPE -----	66
ABBILDUNG 44: OVERALL-SURVIVAL -----	67

2. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 CDC-KLASSIFIKATION ⁹ -----	97
TABELLE 2 KLINISCHE KATEGORIEN DER CDC-KLASSIFIKATION ⁹ -----	97
TABELLE 3 RISIKOFAKTOREN DES ZERVIXKARZINOMS ⁵³ -----	20
TABELLE 4 DIE RADIKALE HYSTEREKTOMIE KLASSIFIZIERT NACH PIVER-RUTHLEDGE ET AL. 1974. ⁷² -----	21
TABELLE 5 RISIKOFAKTOREN UND PROTEKTIVE FAKTOREN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS ¹⁰³⁻¹¹² -----	24
TABELLE 6 RISIKOFAKTOREN UND PROTEKTIVE FAKTOREN DES OVARIALKARZINOMS ¹²⁴ -	26

3. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	-----	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrom</i>
ART	-----	<i>antiretrovirale Therapie, antiretrovirale Therapie, antiretrovirale Therapie</i>
CDC	-----	<i>Center for Disease Control</i>
CIN	-----	<i>zervikale intraepitheliale Neoplasie</i>
CIS	-----	<i>Carcinoma in situ</i>
CMV	-----	<i>Zytomegalievirus</i>
COX-1	-----	<i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	-----	<i>Cyclooxygenase-2</i>
EBV	-----	<i>Ebstein-Bar-Virus</i>
FIGO	-----	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
HAART	-----	<i>hochaktive antiretrovirale Therapie</i>
HCV	-----	<i>Hepatitis-C-Virus</i>
HIV	-----	<i>Humaner Immunodefizienz-Virus</i>
HNPCC	-----	<i>hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom</i>
HPV	-----	<i>Humanes-Papilloma-Virus</i>
HSV	-----	<i>Herpes-simplex-Virus</i>
MSI	-----	<i>Mikrosatelliteninstabilität</i>
NADM	-----	<i>Nicht-AIDS-definierende Malignome</i>
NNRTI	-----	<i>nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>
Non-ADGM	-----	<i>nicht-AIDS-definierende gynäkologische Malignome</i>
NRTI	-----	<i>nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>
OP	-----	<i>Operation</i>
Pap	-----	<i>Papanicolaou</i>
PCOS	-----	<i>Polyzystisches Ovarialsyndrom</i>
PGE2	-----	<i>Prostaglandin E2</i>
RKI	-----	<i>Robert-Koch-Institut</i>
STDs	-----	<i>sexual transmitted diseases</i>
STIKO	-----	<i>Ständige Impfkommission</i>

UCT----- *Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen*
VaIN----- *vaginale intraepitheliale Neoplasie*
VIN----- *vulväre intraepitheliale Neoplasie*
WHO----- *World Health Organization*

4. Einleitung

4.1 HIV und AIDS

4.1.1 Epidemiologie

Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) zufolge, ist das humane Immunodefizienz-Virus (HIV) in Deutschland weit verbreitet und die Zahl der HIV-Infizierten seit 1980 stetig ansteigend. Aus diesen Daten geht hervor, dass die Gesamtprävalenz Ende 2019 bei 90.700 HIV-Infizierten (0,1% der Gesamtbevölkerung) lag, unterteilt in 73.100 Männer (80%) und 17.600 Frauen (20%), und die Inzidenz bei 2.600 Menschen (Inzidenzrate von 0,026 pro 100.000).¹ Dass etwa 13.900 (15%) dieser HIV-Infizierten Menschen keine antiretrovirale Therapie (ART) erhielten, ist durch die 10.800 bis dato nicht diagnostizierten Patient*innen zu erklären.² Seit Beginn der Dokumentation durch das RKI konnten in Deutschland bereits 29.500 Menschen identifiziert werden, die an einer HIV-Infektion verstarben.² Somit lag die Letalität 2019 bei 0,3% (380 Menschen) und die Mortalitätsrate bei 0,458 pro 100.000 Personen.² Im Gegensatz zu großen Teilen Afrikas, wird Deutschland nicht als Hochprävalenzregion gewertet, obgleich eine Häufung in Großstädten wie Frankfurt am Main, München oder Hamburg zu verzeichnen ist.³

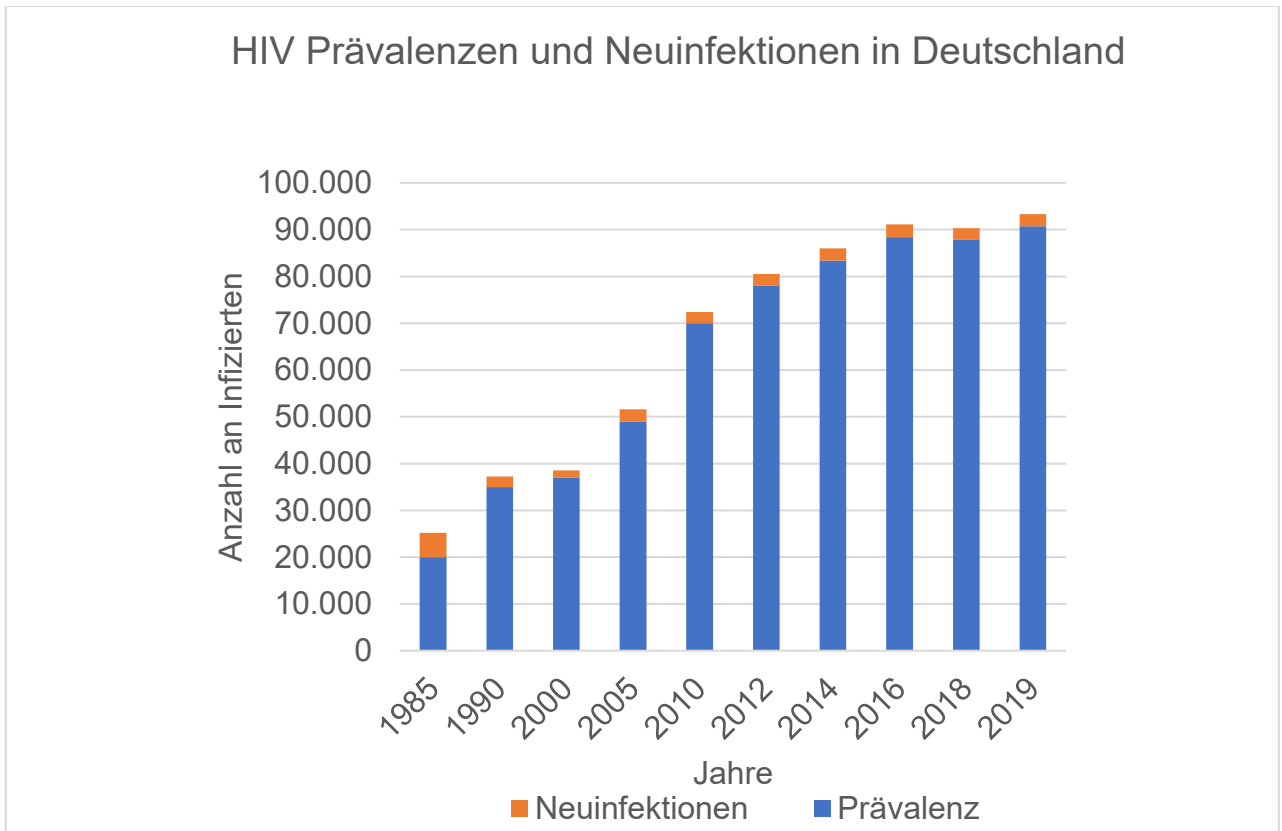


Abbildung 1: HIV-Prävalenzen und Neuinfektionen in Deutschland^{1,2}

Vergleicht man die deutschlandweiten Zahlen mit den Daten weltweit, so lag die Prävalenz 2019 weltweit bei 38 Millionen Menschen, die Inzidenz bei 1,7 Millionen Neuinfektionen (Inzidenzrate von 17 pro 100.000) und die Mortalität bei 690.000 Menschen, wobei lediglich 15.460.000 Millionen (67%) der HIV-Infizierten eine ART erhielten.³

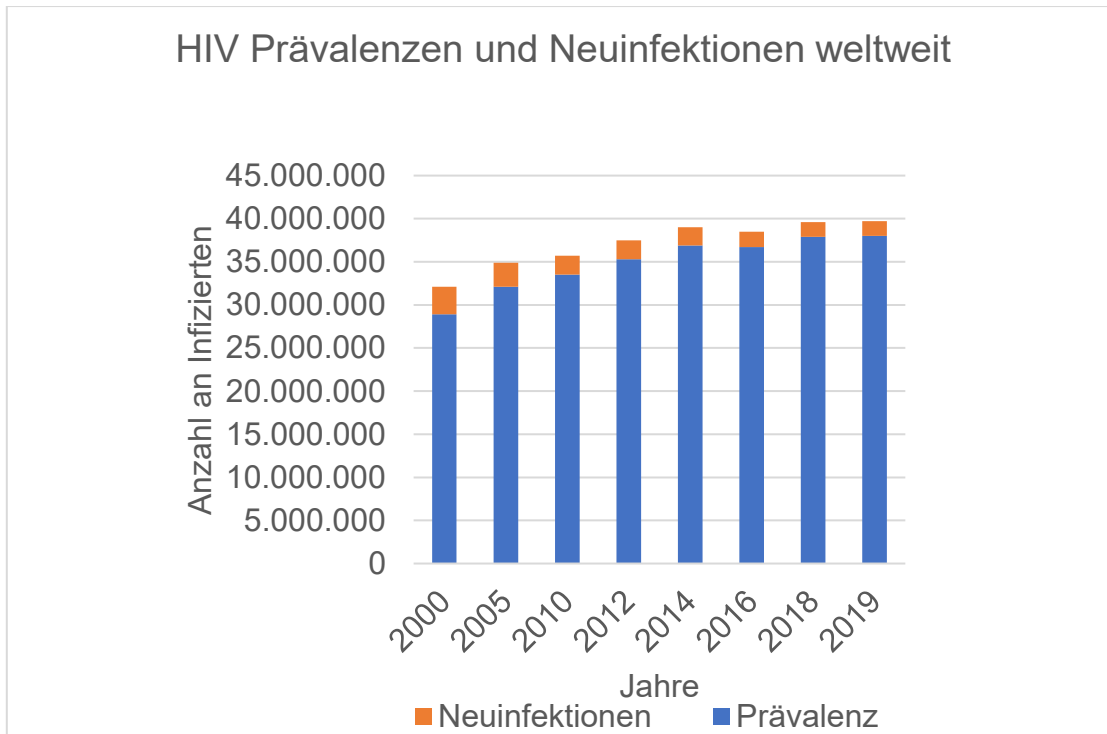


Abbildung 2: HIV-Prävalenzen und Neuinfektionen weltweit³

4.1.2 Ätiologie

Das Center-for-Disease-Control (CDC) berichtete am 04. Juni 1981 erstmals von seltenen, neu aufgetretenen Erkrankungsfällen, welche erst einige Zeit später dem humanen Immunodefizienz-Virus zugeordnet werden konnten.⁴

Zu Beginn waren mehrheitlich homosexuelle Männer von dieser Erkrankung betroffen und die Übertragung des Virus erfolgte mehrheitlich durch intravenöse Injektionen.² Betrachtet man die Ätiologie einer HIV-Infektion heutzutage, so ist Ende 2018 der gleichgeschlechtliche Sexualverkehr unter Männern der häufigste Infektionsweg, gefolgt von einem intravenösen Drogengebrauch, heterosexuellen Sexualkontakten und einer parenteralen Übertragung durch Blutprodukte.²

4.1.3 Diagnostik

Dank neuester antiretroviraler Therapieregime kann eine HIV-Infektion heutzutage zu den chronischen Erkrankungen gezählt werden.⁵

Wegweisend für eine erfolgreiche ART, die laut den aktuellen konsensbasierenden Leitlinien der deutschen AIDS-Gesellschaft bei jedem*r Patient*in empfohlen wird, ist eine Stufendiagnostik, unter anderem bestehend aus der Bestimmung der CD4-Helferzellzahl (Normalwert über 500 Zellen/ μ l Blut), der Viruslast (Viruskopien/ml Plasma), einer Resistenztestung des Virus und einer Hepatitis-Serologie.⁶ Vor allem eine Hepatitis-C-Infektion ist eine häufige Komorbidität.² Da die Viruslast in Korrelation zur Überlebensdauer der Patient*innen steht, hat diese einen hohen Stellenwert in der Stufendiagnostik.⁷

Die Diagnose sollte idealerweise vor Ausbruch der Symptome gestellt werden, um eine irreversible Zerstörung des Immunsystems zu verhindern, da mit zunehmender Schwächung des Immunsystems die Mortalität der Infizierten stark ansteigend ist.⁶ Vor allem bei älteren Patient*innen erfolgt die Diagnosestellung in Deutschland meist erst nach Entwicklung einer fortgeschrittenen Symptomatik, wohingegen der Großteil junger, mit HIV infizierter, Frauen im Rahmen eines Schwangerschaftsscreenings oder einer Routineuntersuchung diagnostiziert werden.⁶

Die UNAIDS ist ein gemeinsames Programm der Vereinten Nationen bezüglich HIV/AIDS, welches das „90-90-90 Ziel“ aufstellte, um dem Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS) bis 2030 ein Ende zu setzen⁸: bis 2020 sollten 90% der HIV-Infizierten Patient*innen diagnostiziert werden, 90% der diagnostizierten Patient*innen antiretroviral therapiert werden und die Viruslast sollte bei 90% der Therapierten unterhalb der Nachweisgrenze liegen, um eine Infektiosität auszuschließen.

4.1.4 Klassifikation

Wird eine HIV-Infektion nicht rechtzeitig diagnostiziert und therapiert mündet die Infektion in einem meist letal verlaufenden Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), welches sich aus, die unterschiedlichsten Organsysteme betreffenden, AIDS-definierenden Erkrankungen zusammensetzt. Als Grundlage zur Stadieneinteilung der HIV-Infektion dient die CDC-Klassifikation. Anhand der Menge an CD₄-Helferzellen und der klinischen Einschätzung werden insgesamt neun Stadien unterschieden. Die CDC-Klassifikation verläuft unidirektional, sodass das niedrigste jemals klassifizierte Stadium eines*r Patient*in beibehalten wird, obgleich eine klinische Besserung zu beobachten ist. Die Tabellen der CDC-Klassifikation⁹ sind dem Anhang zu entnehmen.

4.1.5 Therapie

Jede diagnostizierte HIV-Infektion sollte therapiert werden. Der Beginn und die Art der Therapie müssen hierbei individuell abgewogen werden. Die Leitlinien empfehlen die Einleitung einer ART bei jedem*r Patient*in mit symptomatischem Verlauf, einer CD₄-Zellzahl von <500/μl oder weiteren Risikofaktoren, zu welchem eine Koinfektion mit HBV oder HCV und eine Immunsuppression zählen.⁶

Schaut man sich den Zugang zu einer ART an, werden in den USA laut dem CDC lediglich 28 von 100 Patienten*innen einer geeigneten Therapie zugeführt.⁹

In Deutschland ist die Anzahl der antiretroviral therapierten HIV-Patient*innen stetig ansteigend¹⁰: Waren es laut UNAIDS 2010 nur etwa 23% aller HIV-Infizierten Patient*innen, welche älter als 15 Jahre sind, so waren es 2019 bereits 67%.

Um Resistenzen im Zuge einer ART zu vermeiden und gleichzeitig die Therapieeffektivität zu steigern, wird seit 1997, vor allem in Europa, Nordamerika und Australien, die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) eingesetzt, bei welcher mindestens drei antiretrovirale Medikamente kombiniert werden. Die Kombination

aus zwei Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) und einem Proteaseinhibitor oder einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) zeigt in einigen Studien ein verbessertes Outcome und macht kurzzeitige Therapieunterbrechungen verkraftbar.^{6,11-14}

Ziel der HAART ist eine Suppression der Viruslast auf <50 Viruskopien/ml Blut und eine Steigerung der CD₄-Helferzellzahl auf >500 Zellen/ μ l, was einem Therapieerfolg gleichzusetzen ist.⁶ Idealerweise steigt die CD₄-Zahl durch eine HAART innerhalb der ersten Jahre an¹⁴, jedoch ist es keine Seltenheit, wenn diese unterhalb des Normwertes verbleiben.^{15,16} Eine Koinfektion mit HCV scheint dies zu begünstigen, wohingegen eine Hepatitis-D-Infektion den Anstieg der CD₄-Zahl zu fördern scheint.^{5,17-19}

Die Entzündungsparameter in HIV-Infizierten sind bedingt durch virale Koinfektionen um ein Vielfaches erhöht⁵, weshalb derzeit anti-inflammatorische Präparate in Erprobung sind, welche in Kombination mit einer ART verabreicht werden.²⁰

Trotz der etablierten Wirksamkeit der HAART sind mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie eine Nephrotoxizität oder die Entstehung eines metabolischen Syndroms^{5,21-23} und die Entstehung von Resistenzen zu beobachten. Da sowohl Proteaseinhibitoren, als auch NRTI über das Cytochrom-P₄₅₀-System metabolisiert werden, kann es zu Interaktionen und unerwünschten Nebenwirkungen mit antineoplastischen Medikamenten kommen.²⁴⁻²⁶ Laut Deeks et al.⁵ werden solche toxischen Nebenwirkungen häufig im Zusammenhang mit NADMs beobachtet.

Alles in allem lässt sich durch die HAART ein Rückgang der Mortalität HIV-infizierter Patient*innen zu verzeichnen.^{11,12,27-29}

4.1.6 Malignome

Es ist allseits bekannt, dass eine HIV-Infektion zu einem erhöhten Risiko prädisponiert, AIDS-definierende Malignome, wie das Kaposisarkom, das Non-Hodgkin-Lymphom oder das Zervixkarzinom, zu entwickeln.

Da die Lebenserwartung HIV-infizierter Personen stetig ansteigend ist, sind ebenfalls erhöhte Inzidenzen an nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen und nicht-AIDS-definierenden Malignomen (NADM) zu verzeichnen.^{30–33} Virale Koinfektionen wie HPV, EBV, HBV und HCV können an der Entstehung solcher NADMs beteiligt sein.⁵

Es ist davon auszugehen, dass sich die Lebenserwartung dieses Kollektives in Zukunft weiterhin verbessern wird und die Inzidenzen der NADM ebenfalls ansteigen werden.³⁴ Vor allem da die nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen, angeführt von den NADMs, schon jetzt die Haupttodesursache HIV-erkrankter Patient*innen in Industrieländern sind.^{35–38}

Ein Inzidenzanstieg nicht-AIDS-definierender gynäkologischen Malignome (Non-ADGM) ist ebenfalls zu erahnen.³⁹ Obwohl einzelne Studien kein erhöhtes Risiko für Non-ADGM bei HIV-infizierten Frauen zeigen,⁴⁰ scheint die Entstehung dieser gynäkologischen Malignome multifaktoriell³³ und durch eine Multimorbidität der Patientinnen begründet zu sein.^{5,30,32} Inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer ART und der Inzidenz der nicht-AIDS-definierenden gynäkologischen Malignome besteht, ist bislang ungeklärt. Die Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART)-Studie untersuchte hierzu den Zusammenhang zwischen der Entstehung von NADMs und einigen Risikofaktoren^{34,35,41}: Das Alter, ein bestehender Nikotinabusus und NADMs in der Patientenvorgeschichte erhöhen das Risiko, wohingegen die Dauer der HAART und virale Koinfektionen einen geringen Effekt auf die Entstehung von NADMs zu haben scheinen.

Weiterhin ist bei HIV-infizierten Patient*innen das gehäufte Auftreten von Malignomen in jungen Jahren beobachtet worden.^{42–44}

Informationen zu medikamentösen Interaktionen zwischen einer ART und neuesten Chemotherapeutika existieren kaum und auch die „targeted therapy“ ist bei HIV-Patient*innen häufig unerforscht, da eine HIV-Infektion meist ein Ausschlusskriterium von Studien darstellt.

4.1.6.1 Vulvakarzinom

Das mittlere Erkrankungsalter eines Vulvakarzinoms in Deutschland liegt bei 73 Jahren, mit einem Anstieg der Erkrankungsraten bei Frauen unter 70 Jahren.⁴⁵ In 2017 erkrankten 3.301 Frauen an einem Vulvakarzinom (altersstandardisierte Inzidenzrate: 4,6 pro 100.000 Frauen) und 943 Frauen starben (altersstandardisierte Mortalitätsrate: 1 pro 100.000 Frauen), mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 71%.⁴⁵

90% der Vulvakarzinome sind mehrheitlich verhornende Plattenepithelkarzinome, häufig bei älteren Frauen anzutreffen, seltener sind nicht-verhornende Plattenepithelkarzinome, meist HPV-bedingt bei jüngeren Frauen.⁴⁶

Risikofaktoren sind ein Nikotinabusus, lokal entzündliche Veränderungen, eine Immunsuppression, ein Lichen Sclerosus und bestehende Malignome wie das Zervixkarzinom.⁴⁶

HPV hat einen großen Stellenwert in der Karzinogenese, ebenso bei der Entstehung des Zervixkarzinoms.⁴⁷

4.1.6.1.1 Vulvakarzinom und HIV

Die HIV-bedingte Schwächung des Immunsystems erhöht das Risiko für ein frühzeitiges Auftreten des Vulvakarzinoms.⁴² Einige Case Reports legen die Vermutung nahe, dass der Verlauf des Vulvakarzinoms unabhängig vom Alter der Frauen aggressiver zu sein scheint.^{42,48–50} Es treten meist in jungen Jahren multifokale Läsionen mit erhöhtem Progressions- und Rezidivrisiko auf.⁵¹

4.1.6.2 Vaginalkarzinom

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 500 Frauen an einem Vaginalkarzinom (altersstandardisierte Inzidenzrate: 0,4-1,2 pro 100.000 Frauen), wobei Plattenepithelkarzinome (5-Jahresüberlebensrate 54%) am häufigsten auftreten.⁵² Adenokarzinome (5-Jahresüberlebensrate 60%) und prognostisch ungünstige Maligne Melanome treten seltener auf.⁵²

Durchaus häufiger als das invasive Vaginalkarzinom, sind die hiervon abzugrenzenden metastatischen Dysplasien, die meist multifokal und multizentrisch auftreten.^{52,53}

Der bedeutendste Risikofaktor ist eine Koinfektion mit HPV, welcher in 74% der Fälle nachzuweisen ist und über die Ausbildung von präkanzerösen vaginalen intraepithelialen Neoplasien (VaIN) zu 2-5% in ein Karzinom übergeht.⁵² Eine frühe Kohabitarche, multiple Sexualpartner und ein Lichen sclerosus sind weitere Risikofaktoren.⁵²

Obwohl das Vaginalkarzinom häufig bei älteren Frauen auftritt, erkranken junge HIV-infizierte Patientinnen frühzeitiger und oftmals an einer aggressiveren Form.⁴³

Prognostisch relevant sind neben dem Tumorstadium und der Ausbreitung auch das Vorhandensein von pelvinen oder inguinalen Lymphknotenmetastasen.⁵⁴⁻⁵⁶

Die Therapie besteht in FIGO-Stadium I aus einer lokale Exzision und ab FIGO-Stadium II aus einer simultanen Radiochemotherapie mit beispielweise Cisplatin und 5-Floururacil.⁵² Innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose ist die Sterblichkeit eines Vaginalkarzinoms am höchsten, weshalb eine engmaschige Nachsorge anzuraten ist, um der Entwicklung eines Rezidivs vorzubeugen.⁵²

4.1.6.3 Zervixkarzinom

Weltweit war das Zervixkarzinom 2012, mit einem Anteil von 7,9%, auf Platz vier der häufigsten Malignome in der weiblichen Bevölkerung.⁵⁷ Es erkrankten weltweit 528.000 Frauen an einem Zervixkarzinom (altersstandardisierte Inzidenzrate: 14 pro 100.000 Frauen), bei 266.000 Frauen mit einem tödlichen Verlauf (altersstandardisierte Mortalitätsrate: 6,8 pro 100.000 Frauen).⁵⁷

Im Vergleich dazu erkrankten 2017 in Deutschland 4.341 Frauen an einem Zervixkarzinom (altersstandardisierte Inzidenzrate: 8,7 pro 100.000 Frauen), mit 1587 letalen Verläufen (altersstandardisierte Mortalitätsrate: 2,5 pro 100.000 Frauen).⁵⁸ Innerhalb der letzten Jahre sind die Inzidenzraten und Mortalitätsraten konstant, mit einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 55 Jahren und einer 5-Jahresüberlebensrate von 67%.⁵⁸

Risikofaktoren für die Entstehung von Zervixkarzinomen sind Tabelle 3 zu entnehmen.⁴⁷ Hervorzuheben ist hierbei das sexuelle Risikoverhalten, welches sowohl einen Risikofaktor für die Infektion mit HPV und HIV als auch für die Entstehung von Zervixkarzinomen darstellt.⁵⁹

Tabelle 1 Risikofaktoren des Zervixkarzinoms⁴⁷

Risikofaktoren
HPV-Infektion mit high-risk Typen (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59)
Präkanzerosen: zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN), Carcinoma in situ (CIS)
Nikotinabusus
Adipositas
frühe Menarche
Promiskuität
Multiparität
Immunsuppression
niedriger sozioökonomischer Status
mangelhafte Genitalhygiene (Herpes simplex, Chlamydien)
Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva >5 Jahre
früher erster Geschlechtsverkehr

Plattenepithelkarzinome stellen mit 96% die Mehrheit aller Zervixkarzinome dar, wohingegen Adenokarzinome mit etwa 4% eine Seltenheit sind.⁴⁷

Der mehrstufige Prozess der Karzinogenese beginnt meist mit einer HPV-Infektion und dem Scheitern des Immunsystems den Virus zu eliminieren, wodurch sich präkanzeröse Dysplasien zu einem Zervixkarzinom entdifferenzieren können.⁴⁷

In mehr als 99% aller Proben ist HPV nachweisbar, wovon 60-70% auf die high-risk Typen HPV 16 und HPV 18 zurückzuführen ist.⁶⁰⁻⁶² Die höchste HPV-Prävalenz zeigt sich bei Frauen unter 25 Jahren,^{63,64} weshalb die Ständige Impfkommission (STIKO) eine HPV-Impfung in jungen Jahren empfiehlt.⁶⁵ Frauen ab 25 Jahren wird ein jährliches Screening auf Frühstadien und ab 35 Jahren zusätzlich eine HPV-Testung empfohlen, wobei beide Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland nur geringe Compliance aufweisen.⁴⁷

Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt je nach FIGO-Stadium und unter Berücksichtigung etwaiger Risikofaktoren. Der Goldstandard laut aktuellen Leitlinien ist bis einschließlich FIGO IIA eine primär operative Therapie in Form einer radikalen Hysterektomie,⁴⁷ unterteilt nach Piver-Ruthledge et al. 1974 in fünf Grade (siehe Tabelle 4).⁶⁶

Tabelle 2 Die radikale Hysterektomie klassifiziert nach Piver-Ruthledge et al. 1974.⁶⁶

Piver I-V operatives Vorgehen	
Piver I	extrafasziale Hysterektomie
	modifizierte radikale Hysterektomie mit zusätzlicher Resektion der Parametrien medial der Ureteren
Piver II	klassische radikale Hysterektomie mit <ul style="list-style-type: none"> • Absetzen der A.uterina am Ursprung • Ursprungsnahem Absetzen der Ligamenta Sacrouterina und cardinalia • Resektion des oberen Vaginadrittels
Piver III	• Präparation der Ureteren bis zur Blaseneinmündung
	erweiterte radikale Hysterektomie mit <ul style="list-style-type: none"> • kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig.pubovesicale • Resektion der A.vesicalis superior
Piver IV	• Resektion bis zu 3/4 der Vagina
	zusätzlich zu Piver IV <ul style="list-style-type: none"> • Teilresektion der Harnblase
Piver V	• Teilresektion der distalen Ureteren mit nachfolgender Ureterneuimplantation

Ab FIGO III wird eine primäre Radiochemotherapie und eine Brachytherapie bevorzugt,⁴⁷ da Chemotherapeutika als Radiosensitizer wirken und somit prognoseverbessernd sind, wohingegen eine alleinige medikamentöse Therapie nur einen unzureichenden Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate hat.^{67,68}

Eine umfangreiche Nachsorge ist bedeutsam, um mögliche Rezidive frühzeitig zu erkennen und schnellstmöglich eine Radiochemotherapie einleiten zu können.⁴⁷ Palliativ erfolgt, trotz erhöhter Toxizität,⁶⁹ eine alleinige Kombinationschemotherapie, bestehend aus Cisplatin und Topotecan oder Paclitaxel.^{70,71}

4.1.6.3.1. Zervixkarzinom und HIV

Das Zervixkarzinom zählt seit 1993 zu den AIDS-definierenden Erkrankungen und stellt einen der häufigsten gynäkologischen Malignome bei HIV-infizierten Patientinnen dar.^{31,72} Einige Studien lassen einen Zusammenhang zwischen der HIV-bedingten Immunsuppression und der Entwicklung HPV-induzierter Läsionen der Zervix vermuten.⁷³ Die HPV-Prävalenz kann in HIV-infizierten Patientinnen auf über 40% geschätzt werden, wobei das vermehrte Auftreten von HPV 16 nicht nachgewiesen werden kann.⁷⁴

Präkanzeröse zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) treten gehäuft bei HIV-infizierten Patientinnen auf, wobei selten eine kurative Therapie erfolgt,⁷⁵ begründet in einer Non-Compliance, sowie einem mangelnden Verständnis über die pathophysiologischen Zusammenhänge von HPV und einer Krebsentstehung.^{76,77}

Abhängig vom sozioökonomischen Status und dem Bildungsniveau ist das Wissen über solche Zusammenhänge oft nicht vorhanden.^{78–81} Das Zervixkarzinomscreening wird häufig versäumt,^{82,83} vor allem bei gleichzeitig bestehendem Nikotinabusus.⁸⁴ Dennoch sollte es zeitnah nach einer HIV-Erstdiagnose durchgeführt werden,⁸⁵ um den oft beobachteten aggressiven Verlauf⁸⁶ und das rezidivierende Auftreten zu verhindern.^{44,87} Des Weiteren ist in HIV-positiven Frauen mit Zervixkarzinomen meist eine hohe Viruslast messbar, was ebenfalls mit der beschriebenen Non-Compliance assoziiert wird.^{88,89,90}

Wie unverzichtbar diese präventive Maßnahme ist, zeigt eine Kohortenstudie aus Dänemark, die zeigte, dass HIV-Patientinnen die regelmäßig ein Dysplasie-Screening durchführten, kein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom im Vergleich zur Normalbevölkerung haben.⁷²

Es existieren Hinweise auf eine verringerte Inzidenz bei antiretroviral therapierten Patientinnen,^{91,92} unter anderem durch die verringerte Expression von HPV und somit der Verhinderung präkanzeröser Läsionen.⁹³ So zeigte eine französische Kohortenstudie einen Rückgang von Zervixkarzinomen bei HIV-Patientinnen, wenn diese über einen Zeitraum von mindestens 15 Jahren konsequent antiretroviral therapiert wurden.⁹⁴ Erfolgt eine konsequente ART und eine kurative Therapie des Zervixkarzinoms, so ist das Outcome HIV-positiver Frauen mit dem nicht-infizierter Frauen vergleichbar.⁹⁵ Eine „targeted therapy“ und der Gebrauch von Checkpointinhibitoren wurden in Studien bei HIV-infizierten Zervixkarzinompatientinnen bereits getestet und das Outcome konnte hierdurch maßgeblich verbessert werden.⁸⁷

4.1.6.4 Endometriumkarzinom

2012 erkrankten weltweit 320.000 Frauen an einem Endometriumkarzinom (altersstandardisierte Inzidenzrate: 8,3 pro 100.000 Frauen), wovon 76.000 Frauen daran verstarben (altersstandardisierte Mortalitätsrate: 1,8 pro 200.000 Frauen).⁵⁷

Mit einem Anteil von 4,8% aller Malignome,⁵⁷ stellt das Endometriumkarzinom das fünfthäufigste Malignom der Frau dar und ist das häufigste Malignom der weiblichen Geschlechtsorgane.⁹⁶

2017 erkrankten in Deutschland 10.469 Frauen an einem Endometriumkarzinom (altersstandardisierte Inzidenzrate: 15,4 pro 100.000 Frauen) und 2.707 verstarben daran (altersstandardisierte Mortalitätsrate: 3,1 pro 100.000).⁵⁷ Das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms steigt mit zunehmendem Alter, wodurch das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren und die 5-Jahresüberlebensrate bei 78% liegt.⁹⁶

Die Risikofaktoren und protektiven Faktoren, die die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beeinflussen, sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 3 Risikofaktoren und protektive Faktoren des Endometriumkarzinoms^{97–106}

Risikofaktoren	Protektive Faktoren
frühe Menarche	Späte Menarche
späte Menopause	Intrauterinpessar
Kinderlosigkeit	Nikotinabusus
Östrogenmonotherapie	Einnahme oraler Kontrazeptiva abhängig von der Einnahmedauer
Kombinierte Hormontherapie >6 Jahre bzw. >10 Jahre	körperliche Aktivität
Adipositas	
Bewegungsmangel	
Diabetes mellitus	
Metabolisches Syndrom	
Tamoxifentherapie	
Tibolontherapie	
Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)	
Hereditäre Tumorerkrankungen	

80% zählen zu den Typ-I Endometriumkarzinomen und bestehen aus endometrioiden oder muzinösen Adenokarzinomen, die östrogenabhängig aus Endometriumhyperplasien entstehen.¹⁰⁷ Das Risiko ist bei Vorliegen einer atypischen Endometriumhyperplasie stark erhöht (ca. 45%),^{97,107,108} weshalb diesen Patientinnen eine Hysterektomie empfohlen wird.^{97,109} Seltener Ursachen sind hereditäre Tumorerkrankungen mit Keimbahnmutationen von Tumorsuppressorgenen oder des DNA-Reparatursystems, wie das Cowden-Syndrom oder das Lynch-Syndrom.¹⁰⁷ Dem Typ II zugehörig sind das seltenere seröse Adenokarzinom und das klarzellige Adenokarzinom, welche hormonunabhängig durch ein hohes Alter oder eine Radiatio beeinflusst werden.¹⁰⁷ Der Verlauf ist im Vergleich zu den Typ-I Karzinomen eher ungünstig, da oft bereits ein FIGO-Stadium II-IV vorliegt.¹⁰⁷

Zusätzlich zu den zwei genannten Endometriumkarzinom-Typen wird das Karzinosarkom in den neuen S3-Leitlinien ebenfalls zu den Endometriumkarzinomen (maligne Müllersche Mischtumoren) gezählt und analog zu diesen nach FIGO und TNM klassifiziert (siehe Tabelle 10).^{97,109,110}

In frühen Stadien ist der Goldstandard eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie in Kombination mit einer adjuvanten Brachytherapie.¹⁰⁷ Bei Endometriumkarzinomen Typ II und high-grade Karzinomen vom Typ I, sollte eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgen.^{111,112}

Das Karzinosarkom sollte in FIGO I/II adjuvant radiotherapiert werden und in FIGO-Stadium III/IV sollte eine adjuvante Chemotherapie mit Ifosfamid erfolgen.^{113–115}

4.1.6.4.1 Endometriumkarzinom und HIV

HIV-infizierte Patientinnen weisen keine erhöhten Inzidenzen an Endometriumkarzinomen auf, dennoch kann die Progression eines bestehenden Endometriumkarzinoms unter Umständen durch das geschwächte Immunsystem gefördert werden.^{39,116}

4.1.6.5 Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom steht auf dem siebten Platz aller Malignome der Frau.⁵⁷ In 2012 erkrankten weltweit 239.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom (alterstandardisierte Inzidenzrate: 6,1 pro 100.000 Frauen) und 152.000 Frauen verstarben daran (alterstandardisierte Mortalitätsrate: 3,8 pro 100.000 Frauen).⁵⁷

Trotz rückläufiger Erkrankungsraten und Sterberaten in Deutschland, ist das Ovarialkarzinom das zweithäufigste tödliche gynäkologische Malignom.¹¹⁷ 2017 wurden

7.292 Frauen mit einem Ovarialkarzinom diagnostiziert (altersstandardisierte Inzidenzrate: 11 pro 100.000 Frauen) und 5.373 Frauen verstarben daran (altersstandardisierte Mortalitätsrate: 6,6 pro 100.000 Frauen).¹¹⁷ Da das Ovarialkarzinom häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird, liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 43%.⁵⁷ Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren.¹¹⁷ Die Risikofaktoren und protektiven Faktoren sind Tabelle 6 zu entnehmen.¹¹⁸

Tabelle 4 Risikofaktoren und protektive Faktoren des Ovarialkarzinoms¹¹⁸

Risikofaktoren	Protektive Faktoren
hohes Alter	viele Geburten
Adipositas	lange Stillzeiten
Kinderlosigkeit	Einnahme oraler Kontrazeptiva
Östrogenmonotherapie	Sterilisation
BRCA1/2-Mutation	
PCOS	

4.1.6.5.1 Ovarialkarzinom und HIV

Durch die verlängerte Lebenserwartung HIV-infizierter Patientinnen scheint die Prävalenz an Ovarialkarzinomen ebenfalls anzusteigen,^{117,119} obwohl bislang keine eindeutigen Beweise für eine direkte Korrelation mit HIV existieren.¹²⁰

4.2 Hintergrund und Ziel der Dissertation

Die Lebenserwartung HIV-infizierter Patient*innen ist seit Jahren immer weiter gestiegen und auch die Prävalenz HIV-infizierter Patient*innen ist stetig wachsend.^{1,2} Dies ist einerseits durch die sich etablierte HAART, andererseits durch verbesserte Labormethoden, die eine präzise Viruslastmessung und ein exaktes Monitoring der Patient*innen ermöglichen, erklärbar.^{11,12,27–29} Waren damals AIDS-definierende Erkrankungen die führenden Todesursachen, sind es heutzutage die nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen, begründet durch die verlängerte Lebenserwartung und eine Multimorbidität.^{5,30,32,35–38}

Eine häufige Komplikation der HIV-Infektion stellen frühzeitig auftretende, gynäkologische Malignome dar, mit schlechtem prognostischen Effekt, aufgrund einer verspäteten Diagnose und zurückhaltenden Therapie.^{42–44}

Derzeit existieren nur wenige Studien, welche die Therapie und das Outcome gynäkologischer Tumoren bei HIV-infizierten Patientinnen untersuchen. Vergleichbare Studien aus den USA sind zwar vorhanden, jedoch aufgrund von Unterschieden in der Struktur des Gesundheitssystems und der Bevölkerungsgruppen, nicht direkt auf Deutschland übertragbar. In einiger dieser amerikanischen Studien konnte man herausfinden, dass nur eine geringe Anzahl an HIV-infizierten Patientinnen eine adäquate leitliniengerechte Krebstherapie erhalten.^{121,122} Mit zunehmender Prävalenz der HIV-Erkrankung und einer Verschiebung hin zu nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen, spielt die Therapie dieser Erkrankungen eine zunehmende Rolle.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es herauszufinden, ob eine HIV-Infektion einen prognostischen Einfluss auf eine bestehende gynäkologische Malignomerkankung hat. Die Daten HIV-infizierter Patientinnen werden hinsichtlich des Outcomes mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, um feststellen, inwieweit HIV-infizierte Patientinnen eine leitliniengerechte Therapie erhalten und sich darunter das Outcome verändert. Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapie, sowohl der gynäkologischen Malignome als auch der HIV-Therapie sollen aufgezeigt werden.

5. Methoden

5.1 Studiendesign

Wir führten eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durch, um den Einfluss einer HIV-Infektion auf die Therapie und das Outcome gynäkologischer Malignome zu untersuchen. Zunächst identifizierten wir eine Kohortengruppe, bestehend aus 23 HIV-infizierten Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen aus den Jahren 2009 bis 2019 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main. Wir führten ein 1:1 Matching mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus Daten von 23 nicht-HIV-infizierten Patientinnen mit einem gynäkologischen Malignom aus einem der größten gynäkologischen Krebszentren Deutschlands, dem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum der Kliniken Essen Mitte, durch.

5.2 Variablen und Datenerhebung

Die in die Studie aufgenommenen Patientinnen wurden der Frankfurter HIV-Kohorte entnommen, die sich aus Patientinnen der HIV-Ambulanz der medizinischen Klinik II der Goethe-Universität sowie aus Schwerpunktpraxen des Frankfurter Infektiologikums zusammensetzt. Seit 1987 werden prospektiv Daten erfasst, wodurch die Frankfurter Kohorte eine der größten innerhalb Deutschlands ist. Darüber hinaus mussten die Studienpatientinnen, neben ihrer infektiologischen Betreuung, in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Frankfurt am Main aufgrund eines gynäkologischen Malignoms in Betreuung sein.

Die Erfassung klinischer Parameter erfolgte mittels EPIDEM-Datenbankabfrage und Sichtung der Patientenakten der Gynäkologie und der Infektiologie. Im Anhang finden sich sämtliche erfassten Daten.

Exkludiert wurden Patientinnen, bei denen aus der Akte hervorging, dass weder eine HIV-Diagnose, noch ein invasives gynäkologisches Malignom vorlagen. Nicht-

invasive Vorstufen, wie die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) oder die CIN, galten ebenfalls als Ausschlusskriterium.

Durch die Zusammenarbeit mit dem Universitären Zentrum für Tumorerkrankungen (UCT) erhielten wir Einsicht in die Tumorboard-Protokolle und zusätzliche Follow-Up Daten. Diese wurden regelmäßig mit den neuesten Berichten des Robert-Koch-Institut (RKI)-Sterberegisters abgeglichen.

Nach dem Identifizierungsprozess erfüllten insgesamt 23 HIV-infizierte Patientinnen im Alter von 27 Jahren bis 66 Jahren die Einschlusskriterien. Diese Kohorte wurde mit der Kontrollgruppe aus Essen verglichen. Es erfolgte ein 1:1 Matching anhand der Tumorentität und des FIGO-Stadiums. Die Kontrollgruppe besteht aus 23 Patientinnen im Alter zwischen 35 Jahren und 78 Jahren.

5.3 Statistik

Die aus den elektronischen Patientenakten des ORBIS, den archivierten Akten und den UCT-Dokumenten entnommenen Variablen wurden in eine Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel Version 16.43) exportiert und daraufhin statistisch analysiert.

Ob eine Therapie nach dem geltenden Standard erfolgte, wurde sowohl nominal/kategorial, als auch binär (ja/nein) bewertet. Die HIV-Infektion ist die einflussnehmende Variable. Sie wird ebenfalls nominal/kategorial und binär (ja/nein) dargestellt. Die Null-Hypothese (H_0) besagt, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Standardtherapie bei HIV-Patientinnen und nicht-infizierten Patientinnen gleich ist. Die Alternativ-Hypothese (H_1) sagt aus, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Standardtherapie bei HIV-Patientinnen und nicht-infizierten Patientinnen verschieden ist.

Die Teststatistik wird mithilfe des exakten Fisher-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau (p) für die Ablehnung der Null-Hypothese liegt bei $p < 0.05$ (zweiseitig). Bei einem p -Wert < 0.05 wird die Null-Hypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen.

Signifikante Co-Variablen für das Matching waren die Tumorentität des gynäkologischen Malignoms, das Alter, das Jahr der Erkrankung und das Grading des Malignoms. Das Matching erfolgte durch paarweise Zuordnung (1:1).

Die Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 27) und die Grafiken wurden mittels GraphPad Prism 7 erstellt.

Anhand deskriptiver Statistik wurden, sowohl die Patientinnen-Charakteristika, als auch die HIV-spezifischen Informationen und Daten bezüglich der gynäkologischen Malignome beschrieben. Das Gesamtüberleben wurde kalkuliert und anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

5.4 Literaturrecherche

Parallel zur Dokumentenerhebung wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Genutzt wurden die elektronischen Datenbanken von Medline, PubMed und Elsevier Science Direct. Es wurden unter anderem die Schlagwörter HIV, AIDS, gynecological cancer, HAART, Therapy und Outcome verwendet, um geeignete Vergleichsliteratur ausfindig zu machen.

6. Ergebnisse

6.1 Patientinnen-Charakteristika

Unsere Kohorte umfasst eine Anzahl von 23 Patientinnen, welche sowohl an einer HIV-Infektion, als auch an einem gynäkologischen Malignom erkrankt sind.

6.1.1 Epidemiologie

Das mittlere Alter der Patientinnen unserer Kohorte zum Zeitpunkt einer HIV-Erstdiagnose liegt bei 30.2 Jahren (CI95% = 26.4 - 34.0 Jahre und SD = 8.8 Jahre). Abbildung 3 beschreibt, bezüglich des Alters bei HIV-Erstdiagnose, Schwankungen zwischen 16 Jahren und 50 Jahren. Die Patientinnen waren bei der Erstdiagnose ihres gynäkologischen Tumors durchschnittlich 42.6 Jahre alt (CI95% = 38.3 - 46.8 Jahre und SD = 9.7 Jahre). Dabei erstreckt sich die Range des Alters zwischen 26 Jahren und 65 Jahren.

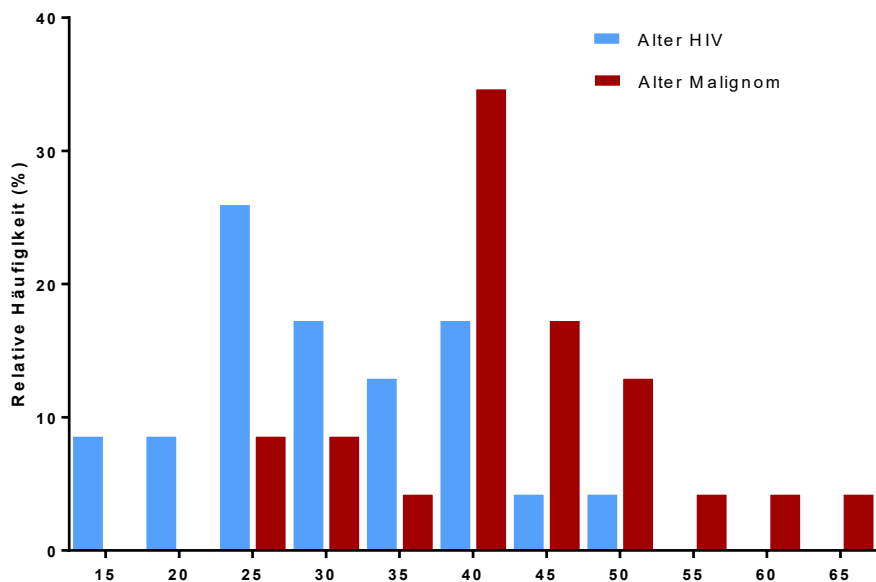


Abbildung 3: Alter der Patientinnen bei HIV-Diagnose und Malignom-Diagnose

Es vergingen durchschnittlich 12.2 Jahre (CI95% = 7.5 - 16.9 Jahre und SD = 10.9 Jahre), mit einem medianen Zeitraum von 14 Jahren, zwischen einer HIV-Erstdiagnose und der Diagnose eines gynäkologischen Malignoms. Die Spannweite erstreckt sich zwischen -13 Jahren, bei Patientinnen, bei denen bereits zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose ein gynäkologisches Malignom bekannt war, und 30 Jahren, wenn das Malignom erst Jahre nach der HIV-Diagnose auftrat. In den meisten Fällen entwickelte sich das gynäkologische Malignom zeitverzögert, einige Jahre nach einer HIV-Infektion (siehe Abbildung 4).

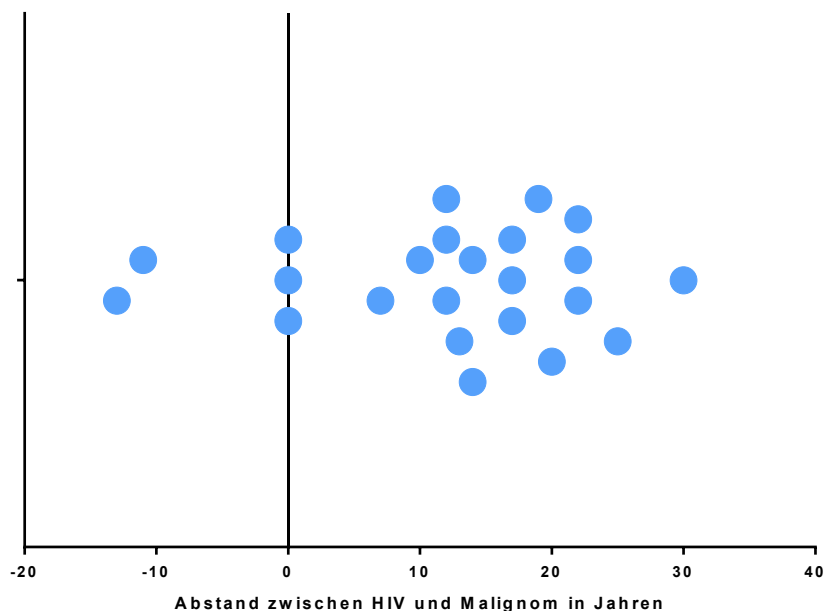


Abbildung 4: Abstand zwischen der HIV-Diagnose und der Malignom-Diagnose

Abbildung 5 visualisiert den zeitlichen Abstand zwischen der Diagnose einer HIV-Infektion und der Diagnose des jeweiligen gynäkologischen Malignoms in Jahren. Der Abstand zwischen einer HIV-Infektion und dem Auftreten der Vulvakarzinome beträgt sieben bis 30 Jahre, mit einer durchschnittlich vergangenen Zeit von 16.33 Jahren. Der mediane zeitliche Abstand beträgt 13.5 Jahre. Betrachtet man die Perzentilerverteilung, so liegt die 25%-Perzentile bei 10.75 Jahren und die 75%-Perzentile bei 24 Jahren.

Die Patientinnen, bei denen ein Vaginalkarzinom diagnostiziert wurde, erhielten diese Diagnose 17 bis 25 Jahre nach ihrer HIV-Diagnose. Durchschnittlich vergingen 21 Jahre, mit einem Median von 22 Jahren (25%-Perzentile = 18 Jahre; 75%-Perzentile = 23.5 Jahre).

Bei den Zervixkarzinomen erhielten einige Patientinnen die Erstdiagnose ihres Malignoms bereits vor der HIV-Diagnose (Minimum = -13 Jahre; 25%-Perzentile = -8.25 Jahre). Durchschnittlich vergingen 3.875 Jahre, mit einem maximalen zeitlichen Abstand von 17 Jahren und einer 75%-Perzentile von 13.5 Jahren.

Die zwei Endometriumkarzinome wurden 10 Jahre und 17 Jahre nach der HIV-Diagnose diagnostiziert, mit einem Median von 13.5 Jahren.

Die Diagnose des Karzinosarkoms wurde zeitgleich mit der HIV-Diagnose gestellt, wohingegen das Ovarialkarzinom erst 20 Jahre nach der HIV-Diagnose entdeckt wurde.

Der Tukey Post-hoc Test ergab einen signifikanten Unterschied beim Vergleich des Vaginalkarzinoms und des Zervixkarzinoms ($p=0.0333$; korrigierter p -Wert = 0.0354). Es liegt eine durchschnittliche Zeitdifferenz von 17.13 Jahren vor (95% CI = 0.8946 bis 33.36). Beim Vergleich der anderen Tumorentitäten untereinander ist kein signifikanter Unterschied des zeitlichen Abstandes der Diagnosen feststellbar.

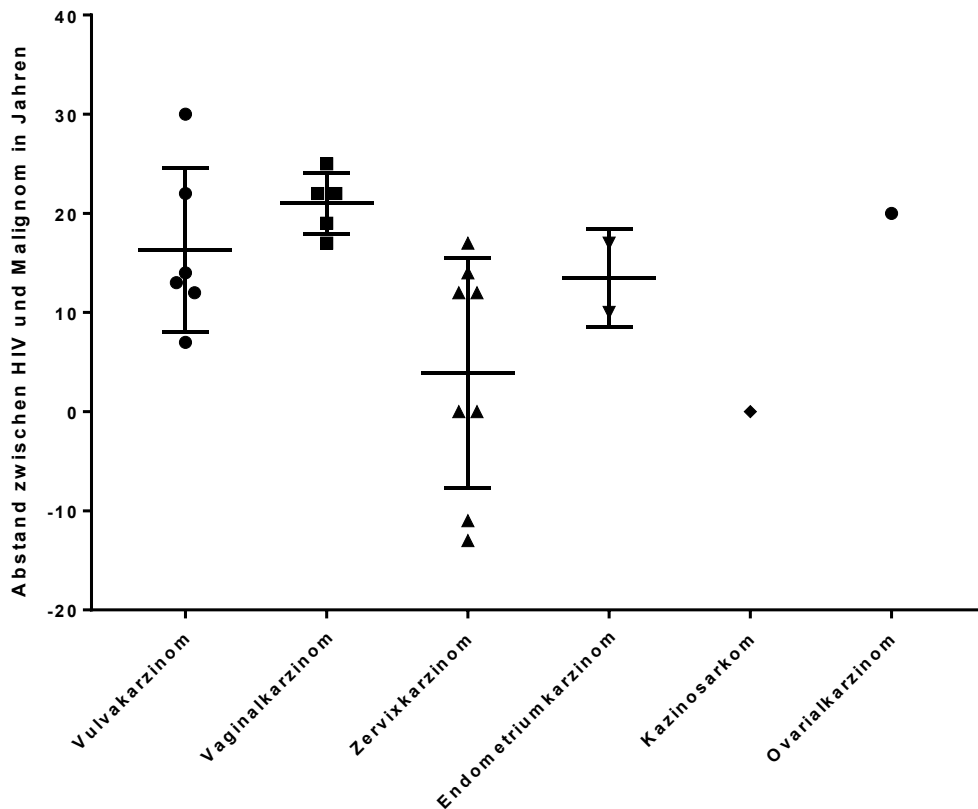


Abbildung 5: Abstand zwischen der HIV-Diagnose und dem Auftreten eines gynäkologischen Malignoms unterteilt nach Tumorentität

Der mittlere BMI der Patientinnen beträgt 22.2 kg/m^2 (CI95% = $20.6 - 23.7 \text{ kg/m}^2$ und SD = 3.4 kg/m^2). Die gemessenen BMI-Werte schwanken zwischen 15.2 kg/m^2 und einem Höchstwert von 28.2 kg/m^2 (siehe Abbildung 6). Bei zwei Patientinnen fehlten entsprechende Daten bezüglich des BMIs. Somit ist die Mehrheit der Patientinnen normalgewichtig, definiert als BMI zwischen 18.5 kg/m^2 und 24.9 kg/m^2 , und nur wenige sind untergewichtig oder übergewichtig.

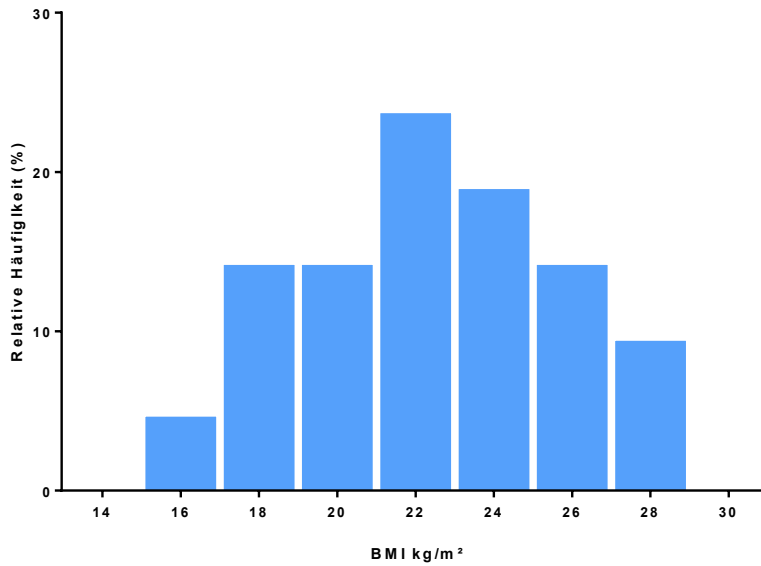


Abbildung 6: BMI-Verteilung

Bei näherer Betrachtung der ethnischen Herkunft der Frauen, fällt auf, dass 18 Frauen (78.3%) kaukasischer Herkunft sind, gefolgt von zwei Frauen (8.7%) afro-amerikanischer Herkunft und einer Asiatin (4.3%). Bei zwei Patientinnen lagen keine Informationen zum ethnischen Hintergrund vor.

6.1.2 Genussmittel und Medikamente

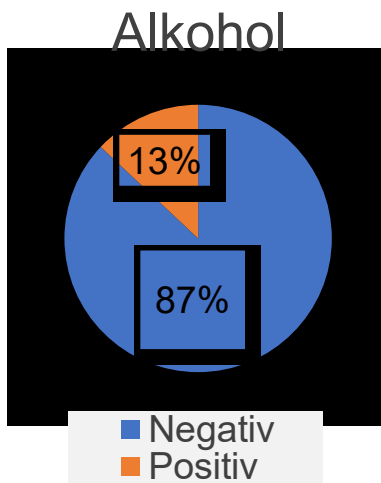


Abbildung 7: Alkoholabusus

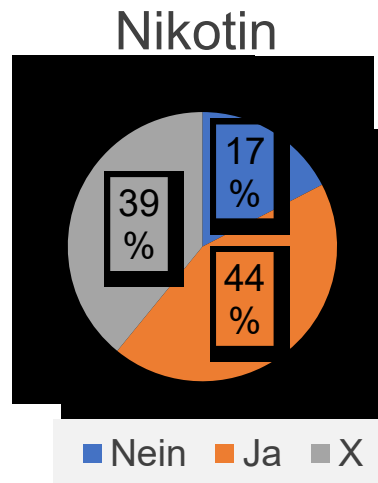


Abbildung 8: Nikotinabusus

Drei Frauen (13%) geben an regelmäßig Alkohol zu konsumieren, was von 20 Patientinnen (87%) verneint wurde (siehe Abbildung 7).

Abbildung 8 stellt die prozentuale Verteilung des Rauchverhaltens der Patientinnen in Form eines Kreisdiagrammes dar: Bei zehn der Frauen (43.5%) ist ein Nikotinabusus bekannt, wohingegen vier Patientinnen (17.4%) Nichtraucherinnen sind. Bei neun Patientinnen (39.1%) ist das Rauchverhalten unbekannt.

Bei zehn der 23 Patientinnen (43.5%) ist ein regelmäßiger intravenöser Drogenabusus bekannt. Die restlichen 13 Patientinnen (56.5) haben in ihrer Vorgeschichte keinen Drogenkonsum angegeben.

Lediglich eine Frau (4.7%) stand während des Beobachtungszeitraumes unter hormoneller Therapie, die anderen 22 Patientinnen (95.7%) nahmen keine Hormone ein. Unter hormoneller Therapie wurden in diesem Zusammenhang die Einnahme von Hormonen verstanden, die aufgrund von postmenopausalen Beschwerden oder anderweitigen gynäkologischen Symptomen eingenommen wurden. Eine orale Kontrazeption wurde gesondert betrachtet, jedoch war diese Angabe bei den meisten Frauen unbekannt.

6.1.3 Komorbiditäten

Innerhalb der Kohorte untersuchten wir die Häufigkeit bestimmter Komorbiditäten: das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie, einer psychiatrischen Vorerkrankung und infektiologischen Erkrankungen. Zu den infektiologischen Erkrankungen zählen eine Herpes-simplex-Infektion (Abbildung 9), eine Pneumocystis-jirovecii-Infektion (Abbildung 10), eine Candida-Infektion (Abbildung 11) und eine Infektion mit Tuberkulose (Abbildung 12). Das Vorliegen einer Koinfektion mit HPV wurde ebenfalls berücksichtigt, jedoch waren der HPV-Status bei lediglich zwei Patientinnen bekannt.

Wir entnahmen den Akten, dass keine der Frauen an einem Diabetes mellitus erkrankt war. Eine arterielle Hypertonie war bei sechs Patientinnen (26.1%) bekannt. Der Großteil von 73.9% der Frauen wies keinen Hypertonus auf.

Neun Frauen (39.1%) haben in ihrer Vorgeschichte mindestens eine psychiatrische Diagnose erhalten, verglichen mit 14 Frauen (60.9%), welche psychiatrisch unauffällig sind.

Bezogen auf die infektiologischen Erkrankungen, tritt eine HSV-Co-Infektion mit 30.4% (n=7) gehäuft auf, gefolgt von einer Candida-Infektion (26.1%) und einer Tuberkulose-Infektion (17.4%). Eine Pneumocystis-jirovecii-Infektion ist bei zwei Patientinnen (8.7%) bekannt.

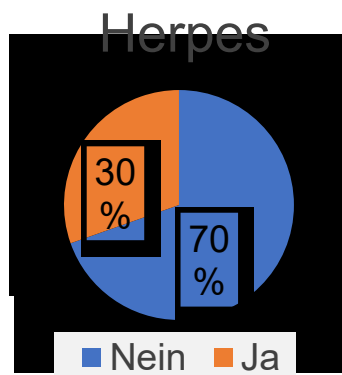


Abbildung 9: HSV-Infektion

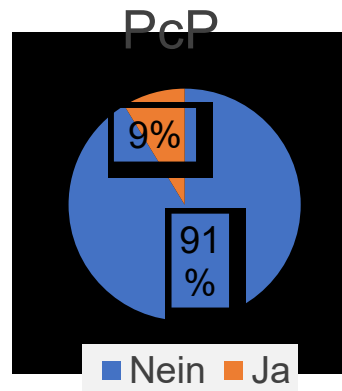


Abbildung 10: PcP-Infektion

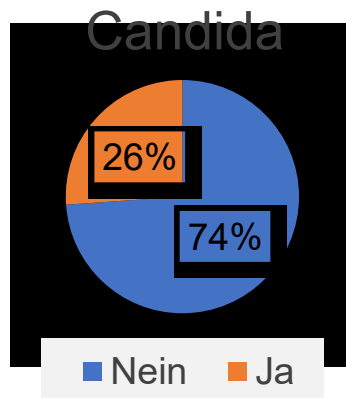


Abbildung 11: Candida-Infektion

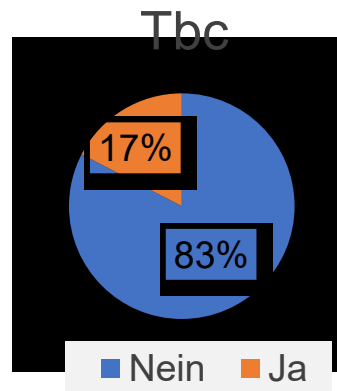


Abbildung 12: Tbc-Infektion

6.2 HIV-Status

6.2.1 HIV-Klassifikation

Das jeweilige HIV-Stadium wurde nach der CDC-Klassifikation kategorisiert, was in Abbildung 13 als Kreisdiagramm und in Abbildung 14 als Balkendiagramm dargestellt ist.

Jeweils zwei Frauen befanden sich, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ihres gynäkologischen Malignoms, im CDC-Stadium A, unterteilt in CDC-Stadium A1 (8.7%), A2 (8.7%) oder A3 (8.7%). Vier Frauen (17.4%) hatten das CDC-Stadium B3 erreicht und bei 39.1% der Frauen (n=9) war die HIV-Infektion bereits bis ins Stadium C3 fortgeschritten. Bei zwei Patientinnen (8.7%) ging das gynäkologische Malignom ihrer HIV-Infektion zeitlich voraus, weshalb zu diesem Zeitpunkt kein CDC-Stadium angegeben werden konnte. Bei weiteren zwei Frauen (8.7%) ist das CDC-Stadium unbekannt.

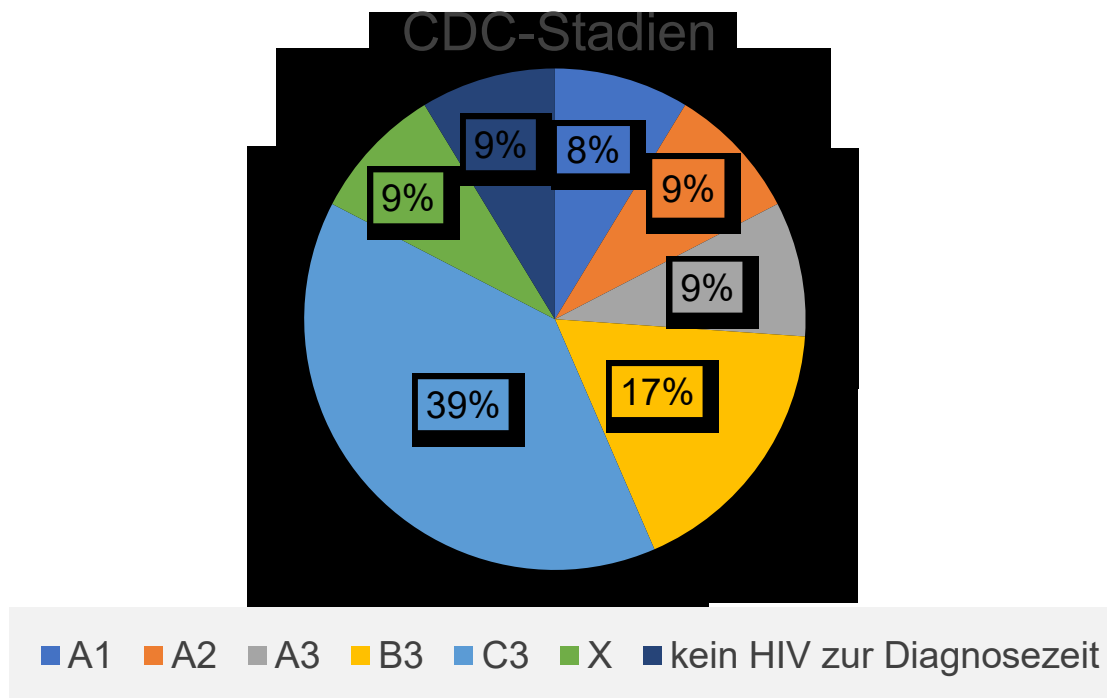


Abbildung 13: CDC-Stadien

Zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ist mehrheitlich bereits ein fortgeschrittenes CDC-Stadium erreicht.

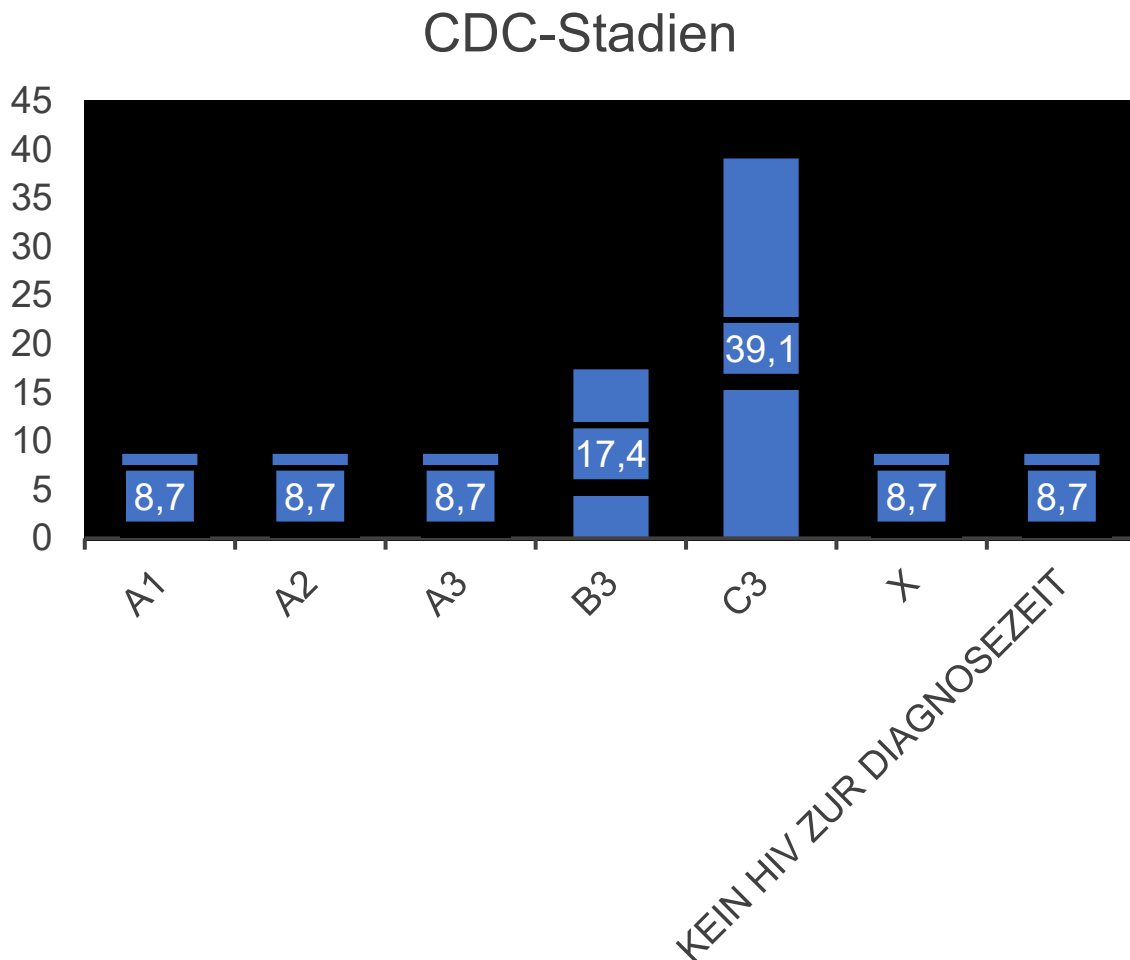


Abbildung 14: prozentuale Verteilung der CDC-Stadien

Das Transmissionsrisiko für HIV wurde in vier Kategorien unterteilt und ist schematisch in Form eines Tortendiagrammes in Abbildung 15 veranschaulicht:

- Ein mit HIV-infizierter Sexualpartner
- ≥ 1 mit HIV-infizierter Sexualpartner
- Intravenöser Drogenabusus
- Sexualpartner aus einem Endemiegebiet, der sich dort angesteckt hat

Der intravenöse Drogenabusus stellt mit 43.5% der untersuchten Frauen (n=10) das häufigste Transmissionsrisiko für HIV dar, gefolgt von 21.7% (n=5), welche einen mit HIV-infizierten Sexualpartner ausweisen. Zwei Frauen (8.7%) haben einen

mit HIV-infizierten Partner aus einem HIV-Endemiegebiet und lediglich eine Frau (4.3%) hatte mehr als einen HIV-infizierten Sexualpartner. Mit 21.7% konnte bei einem Großteil der Kohorte (n=5) kein Transmissionsrisiko ermittelt werden.

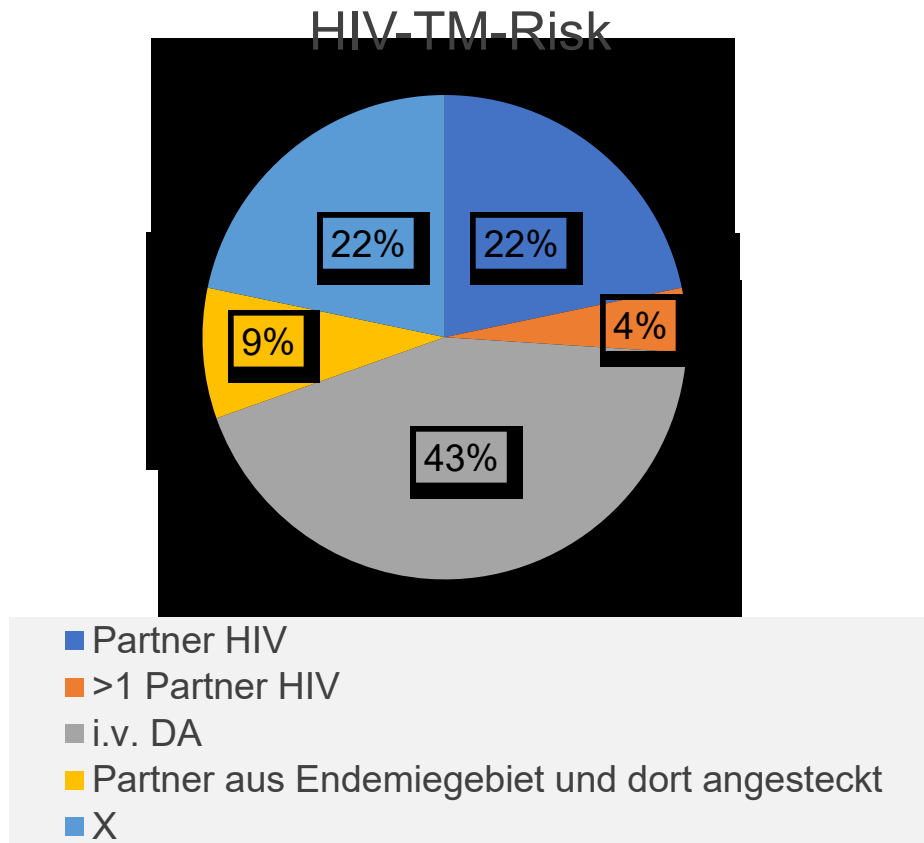


Abbildung 15: HIV-Transmissions-Risiko

Abbildung 16 zeigt die CD₄-Zellzahl/μl bei Erstdiagnose eines gynäkologischen Malignoms in Form eines Box-Plot-Diagrammes. Durchschnittlich wiesen die Patientinnen 510 CD₄-Zellen/μl Blut (CI_{95%} = 375-645 CD₄-Zellen/μl und SD = 313 CD₄-Zellen/μl) auf. Der mediane Wert liegt bei 512 CD₄-Zellen/μl und die Spannweite reicht von einem schweren Immundefekt mit 26 CD₄-Zellen/μl bis hin zu einem gut erhaltenen Immunsystem mit 1041 CD₄-Zellen/μl.

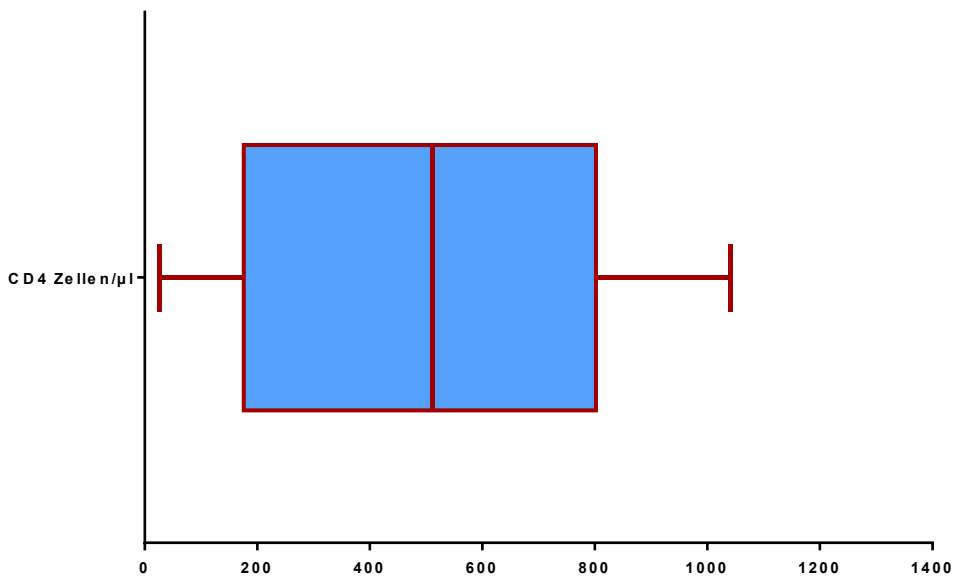


Abbildung 16: CD₄ Zellen/µl zum Zeitpunkt der Malignomdiagnose

Abbildung 17 korreliert die CD₄-Zellzahl mit den jeweiligen Tumorentitäten.

In der Gruppe der Vulvakarzinom-Patientinnen liegt die CD₄-Zellzahl zwischen 26 CD₄-Zellen/µl und 1041 CD₄-Zellen/µl, mit einem durchschnittlichen Wert von 467.5 CD₄-Zellen/µl (25%-Perzentile = 128 CD₄-Zellen/µl; 75%-Perzentile = 839.3 CD₄-Zellen/µl). Die Anzahl der CD₄-Zellen, in der Gruppe der Vaginalkarzinom-Patientinnen, liegt zwischen 393 CD₄-Zellen/µl und 814 CD₄-Zellen/µl. Im Durchschnitt wurden 576.6 CD₄-Zellen/µl gemessen. Der mediane Wert liegt bei 512 CD₄-Zellen/µl, mit einer 25%-Perzentile von 442.5 CD₄-Zellen/µl und einer 75%-Perzentile von 743 CD₄-Zellen/µl.

Die CD₄-Zellzahl schwankte zwischen 62 CD₄-Zellen/µl und 855 CD₄-Zellen/µl bei den Patientinnen mit diagnostiziertem Zervixkarzinom, mit durchschnittlich 399.8 CD₄-Zellen/µl. Der Median liegt bei 320 CD₄-Zellen/µl (25%-Perzentile = 90.5 CD₄-Zellen/µl; 75%-Perzentile = 766.3 CD₄-Zellen/µl).

Die zwei Patientinnen mit diagnostiziertem Endometriumkarzinom wiesen eine CD₄-Zellzahl von 767 CD₄-Zellen/µl und 802 CD₄-Zellen/µl auf. Bei der Patientin mit einem diagnostiziertem Karzinosarkom wurde eine CD₄-Zellzahl von 335 CD₄-

Zellen/ μ l gemessen. Eine CD₄-Zellzahl von 938 CD₄-Zellen/ μ l wies die Patientin mit einem Ovarialkarzinom auf.

Im statistischen Vergleich mithilfe des Tukey Post-hoc Tests, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Tumorentitäten (p-Wert = 0.4398).

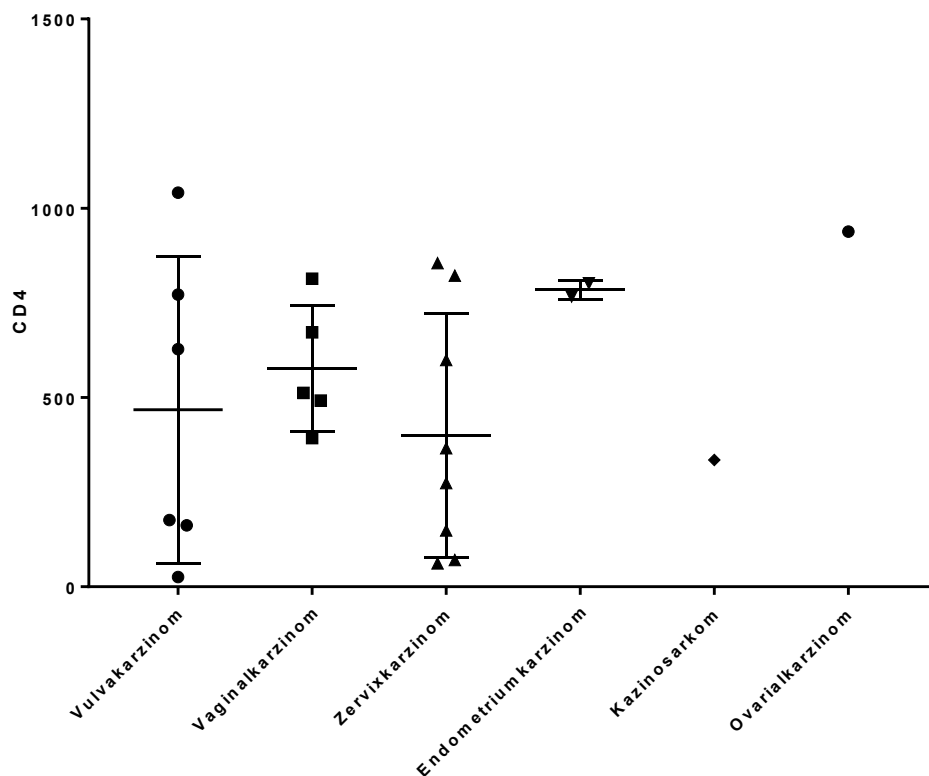


Abbildung 17: CD₄-Zellzahl unterteilt nach Tumorentität

Betrachtet man die Viruslast, so ist anhand Abbildung 18 zu erkennen, dass lediglich bei 10 Frauen (43.5%), zum Zeitpunkt ihrer Malignomdiagnose, die Viruslast im Blut unterhalb der Nachweisgrenze lag. In 56.5% der Fälle (n=13) lag die Viruslast im Blut oberhalb der Nachweisgrenze, sodass die Patientinnen zu diesem Zeitpunkt als infektiös anzusehen waren.

Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze

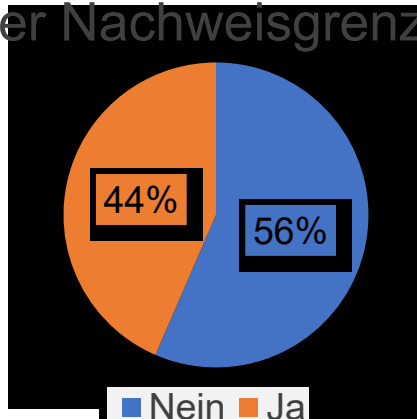


Abbildung 18: Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze zum Zeitpunkt der Malignomdiagnose

6.2.2 Infektiologische Parameter

Bei jeder Patientin wurde der Toxoplasmose-Status, der Lues-Status, der CMV-Status und der HBV- und HCV-Status betrachtet.

Innerhalb der Kohorte sind zwei Patientinnen (8.7%) positiv auf Toxoplasmose getestet worden. Bei 91.3% der Frauen (n=21) wurde eine Infektion mit Toxoplasmose serologisch ausgeschlossen (siehe Abbildung 19).

Eine Lues-Infektion wurde bei vier Frauen (17.4%) diagnostiziert, wohingegen 19 Frauen (82.6%) negativ auf Lues getestet wurden (siehe Abbildung 20).

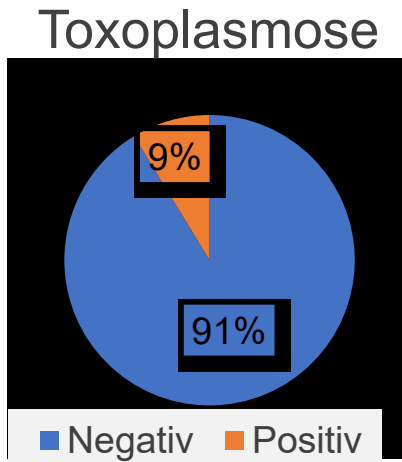


Abbildung 19: Toxoplasmose-Status

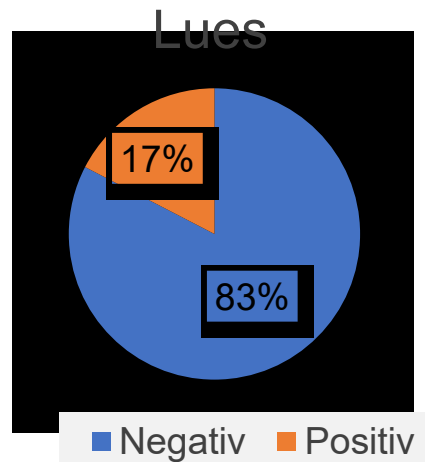


Abbildung 20: Lues-Status

Eine Koinfektion mit CMV ist deutlicher häufiger zu finden. Zu erkennen ist, dass 16 der 23 Frauen (69.6%) positiv auf CMV getestet wurden und nur ein kleiner Teil (n=7) negativ auf CMV sind (siehe Abbildung 21).

13 Patientinnen (56.5%) hatten einen nachweislich erhöhten IgG-Titer gegen HCV im Blut. Im Vergleich dazu sind 43.5% der Frauen (n=10) nicht mit Hepatitis-C infiziert, da keine HCV-Antikörper nachweisbar waren (siehe Abbildung 22).

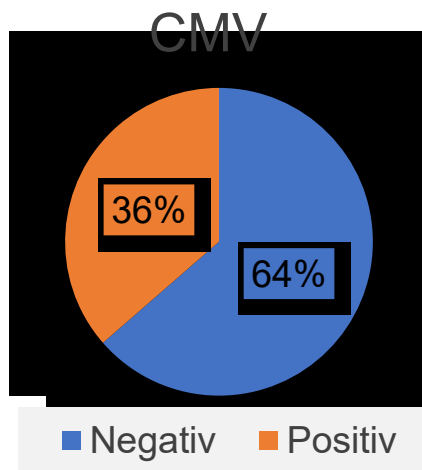


Abbildung 21: CMV-Status

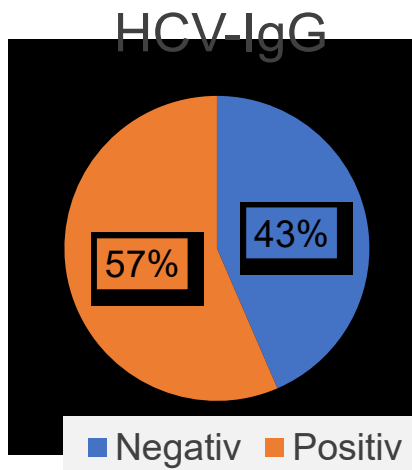


Abbildung 22: HCV-IgG-Status

Um den HBV-Status einschätzen zu können, wurden das Hbs-Antigens und das anti-HBc im Serum gemessen. In knapp der Hälfte der untersuchten Proben (n=11) war die Messung von anti-HBc positiv, wohingegen 12 Frauen (52.2%) einen negativen anti-Hbc-Titer aufweisen (siehe Abbildung 23).

Bei einer der Patientinnen (4.3%) wurde ein positiver Hbs-Antigen-Titer nachgewiesen. In 95.7% der Frauen (n=22) war kein Hbs-Antigen nachweisbar (siehe Abbildung 24).

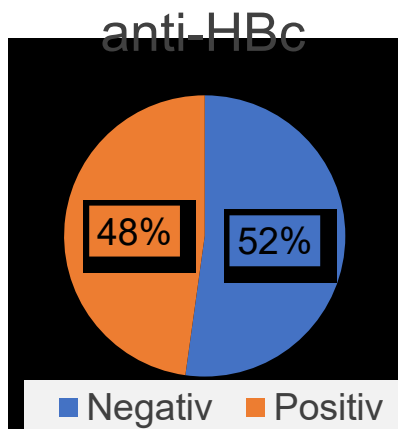


Abbildung 23: anti-HBc-Status

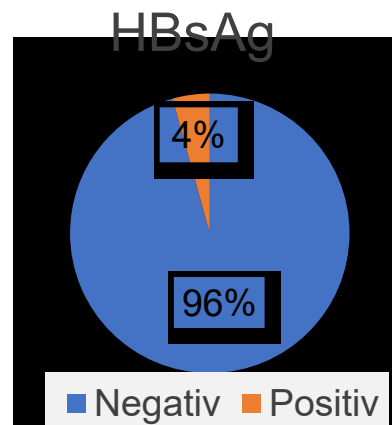


Abbildung 24: HBs-Antigen-Status

6.2.3 HIV-Therapie

Zunächst wurde der verstrichene Zeitraum zwischen der HIV-Diagnose und dem Beginn einer HAART betrachtet. Es vergingen durchschnittlich 58.8 Monaten (CI95% = 28.3 - 89.4 Monate und SD = 62.3 Monate) und somit fast fünf Jahre, bis eine HAART gestartet wurde. Die ermittelte mediane Zeit, die bis zum Start einer HAART verging, liegt bei 36.7 Monaten. Die Spannweite reicht von 0 Monaten, bei unverzüglichem Therapiebeginn, bis zu einem Zeitraum von 204 Monaten (17 Jahre) bis zum Start einer HAART. Zu beachten ist jedoch, dass bei drei Patientinnen genaue Angaben über die HAART fehlten.

In Abbildung 25 ist deutlich zu erkennen, dass etwa 35% der Patientinnen innerhalb des ersten Jahres nach der HIV-Diagnose einer HAART zugeführt wurden und bei etwa der Hälfte der Fälle mit einer Therapie innerhalb der ersten drei Jahre begonnen wurde.

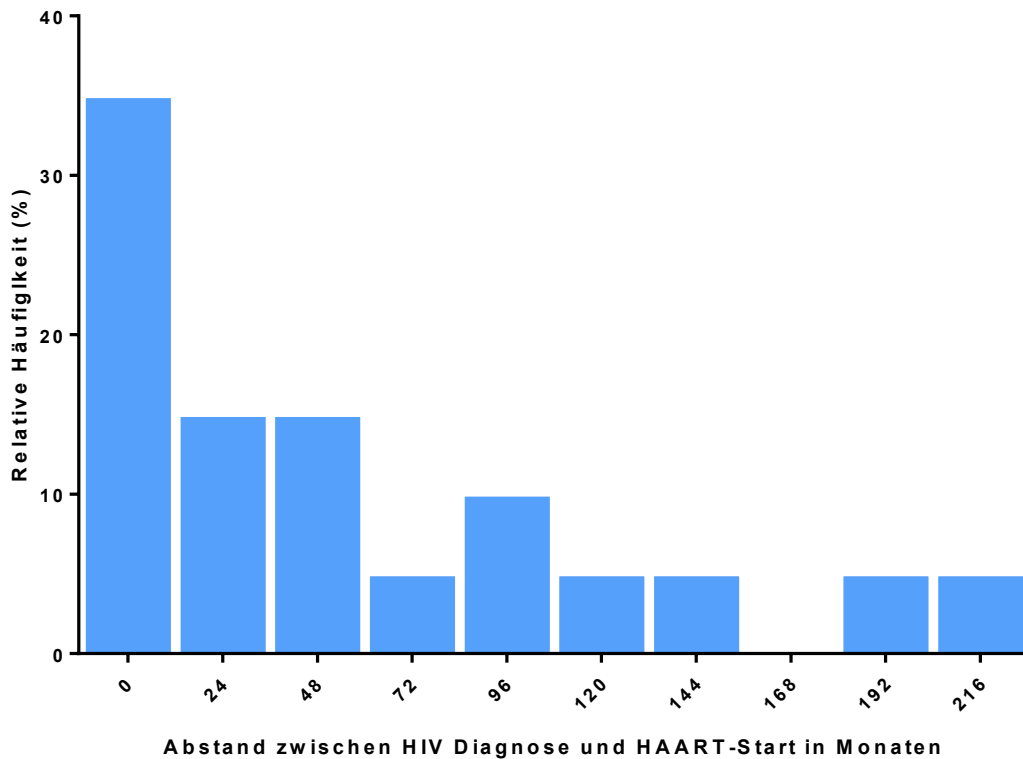


Abbildung 25: Zeitraum zwischen der HIV-Diagnose und dem HAART-Start

Abbildung 26 zeigt den zeitlichen Abstand zwischen der HIV-Diagnose und einem HAART-Start in Monaten unterteilt nach Tumorentität. Die Patientinnen, bei denen ein Vulvakarzinom diagnostiziert wurde, erhielten in einem Zeitraum von 0.3 Monaten bis 106.2 Monaten nach ihrer HIV-Diagnose eine HAART. Die median vergangene Zeit liegt bei 64.36 Monaten und der Mittelwert bei 52,8 Monaten. Die 25%-Perzentile liegt bei 1.595 Monaten und die 75%-Perzentile liegt bei 98.24 Monaten. Die Patientinnen mit einem Vaginakarzinom erhielten nach 0.03 bis 190.5 Monaten eine HAART, mit einem durchschnittlichen Abstand von 72,17 Monaten und einem Median von 29.96 Monaten. Die 25%-Perzentile liegt bei 5.01 Monaten und die 75%-Perzentile bei 160.4 Monaten.

Die Kohorte der Zervixkarzinom-Patientinnen musste zwischen 0.79 Monaten und 147 Monaten, jedoch durchschnittlich 43.44 Monate, auf einen Beginn der HAART warten. Die median vergangene Zeit liegt bei 27.99 Monaten, die 25%-Perzentile bei 3.38 Monaten und die 75%-Perzentile 56.8 Monaten.

In der Gruppe der Endometriumkarzinom-Patientinnen (n=2) wurde bei einer Patientin direkt im Anschluss an ihrer HIV-Diagnose eine HAART gestartet. Die zweite Patientin musste 43.5 Monate auf den Therapiestart warten. Der Median und der Mittelwert liegen bei 21.75 Monate.

Bei der, an einem Ovarialkarzinom erkrankten, Patientin vergingen 204.5 Monate bis zu einem Beginn der HAART.

Nach Anwendung des Tukey Post-hoc Tests zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Zeitraums zwischen der HIV-Diagnose und dem Start einer HAART bei Betrachtung der verschiedenen Tumorentitäten.

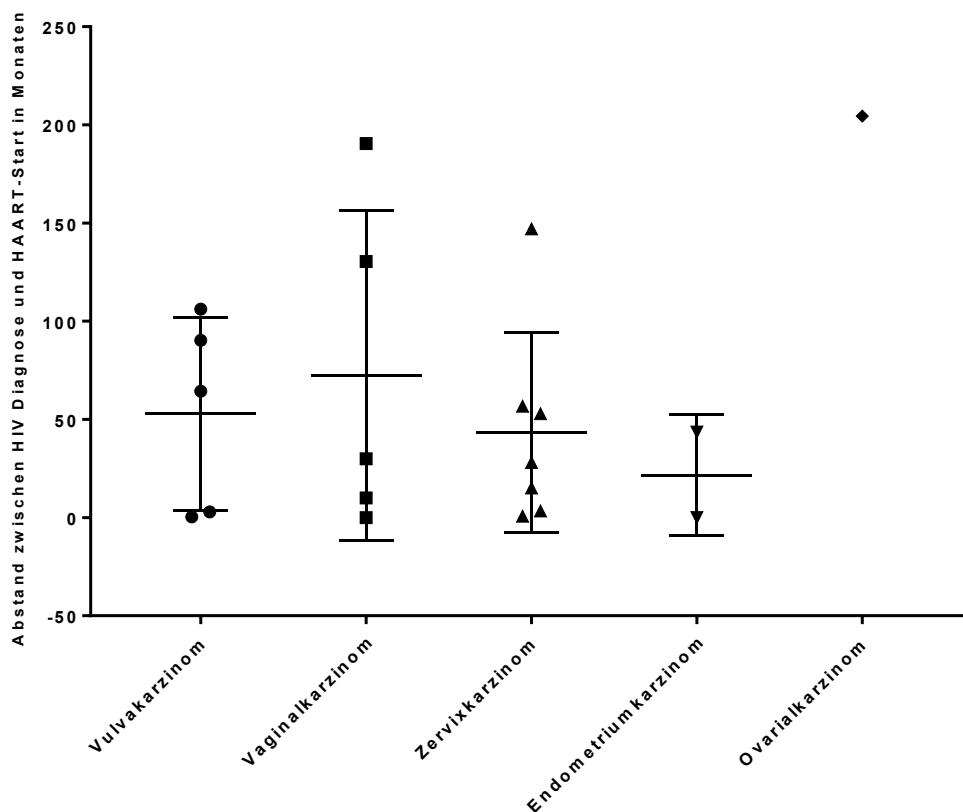


Abbildung 26: Abstand zwischen der HIV-Diagnose und der HAART entsprechend der Tumorentität

Bis auf drei Patientinnen (13%) die keine antiretrovirale Therapie erhielten und vier Frauen (17.4%), bei denen die genauen Daten einer ART fehlen, erhielten 16 Frauen (69.6%) eine antiretrovirale Therapie. Es lassen sich starke Unterschiede in den Therapieschemata finden. Abbildung 27 lässt die Häufigkeiten der jeweiligen Therapien erkennen. Unterschieden werden in unserer Kohorte insgesamt 12 zum Einsatz gekommene Therapieschemata:

- 3TC (Lamivudin) + ABC (Abacavir) + AZT (Zidovudin)
- 3TC (Lamivudin) + ABC (Abacavir) + DDI (Didanosin) + TDF (Tenofovir)
- 3TC (Lamivudin) + ABC (Abacavir) + NVP (Nevirapin)
- 3TC (Lamivudin) + ABC (Abacavir) + AZT (Zidovudin) + FOV (Saquinavir) + RTV (Ritonavir)
- 3TC (Lamivudin) + DDI (Didanosin) + FOV (Saquinavir) + RTV (Ritonavir)
- 3TC (Lamivudin) + d4T (Stavudin) + NVP (Nevirapin)
- DRV (Darunavir) + RTV (Ritonavir) + RGV (Raltegravir)
- FTC (Emtricitabin) + TDF (Tenofovir) + ATV (Atazanavir) + RTV (Ritonavir)
- FTC (Emtricitabin) + TDF (Tenofovir) + DRV (Darunavir) + RTV (Ritonavir)
- FTC (Emtricitabin) + TDF (Tenofivir) + ETV (Etravirin)
- FTC (Emtricitabin) + TAF (Tenofoviralafenamid) + RGV (Raltegravir)
- RTV (Ritonavir) + LPV (Lopinavir)

Das am häufigsten verwendete Therapieschema (n=3) ist die Kombination aus FTC + TDF + DRV + RTV, gefolgt von der Kombination aus FTV + TDF + ATV + RTV (n=2) und 3TC + ABC + AZT (n=2). Die anderen erwähnten medikamentösen Kombinationen waren jeweils nur einmal vertreten (4.3%).

HIV-Therapie

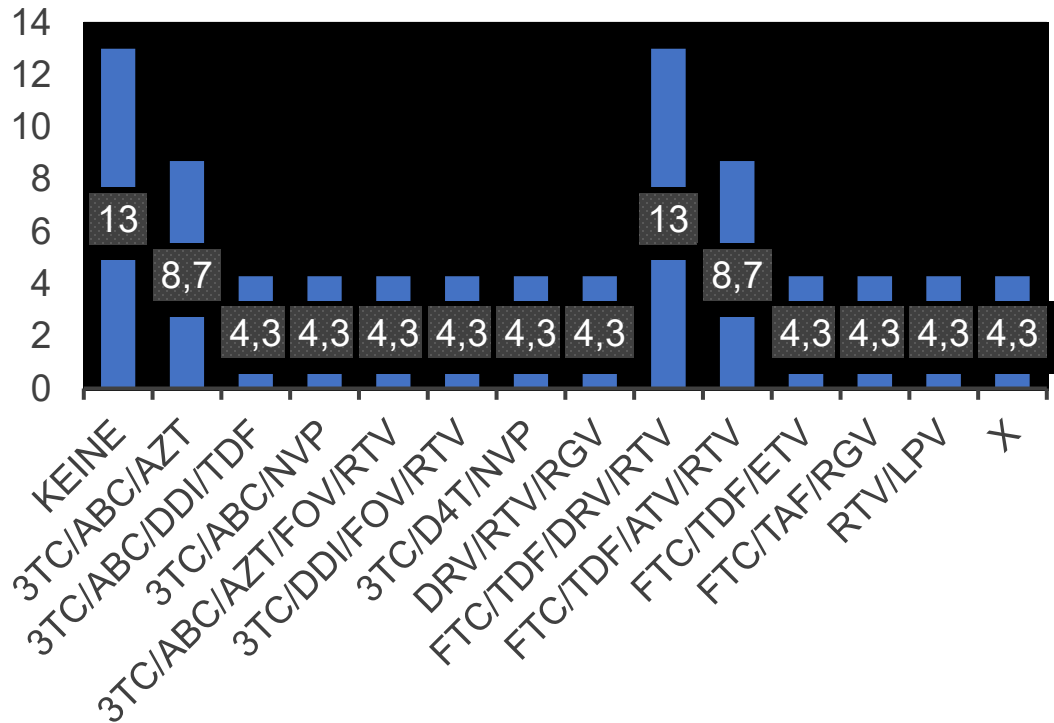


Abbildung 27: prozentuale Verteilung der antiretroviralen Therapieschemata

Um beurteilen zu können, ob die verwendete ART den Leitlinien entsprechend eingesetzt wurde, wurden die verwendeten Medikamente in ihre übergeordneten Medikamentenklassen eingeteilt:

- Verwendung von zwei nucleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (2NRTI): Lamivudin, Abacavir, Zidovudin, Didanosin, Tenofovir, Stavudin, Emtricitabin, Tenofovirafenamid
- Verwendung eines nicht-nucleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitors (NNRTI): Nevirapin, Etravirin
- Verwendung eines Proteaseinhibitors (PI): Ritonavir, Darunavir, Atazanavir, Lopinavir, Saquinavir
- Verwendung von Ritonavir als „Booster“
- Verwendung eines Integraseinhibitors: Raltegravir

Bei 14 der antiretroviral therapierten Frauen (60.9%) kamen zwei NRTI, als Teil ihrer ART, zum Einsatz. Bei fünf Frauen (21.7%) waren zwei NRTI nicht im Therapieschema enthalten (siehe Abbildung 28). Im Vergleich dazu wurde ein NNRTI bei nur drei Frauen (13.3%) eingesetzt und bei 69.6% der therapierten Frauen (n=16) wurde auf die Gabe eines NNRTI verzichtet (siehe Abbildung 29).

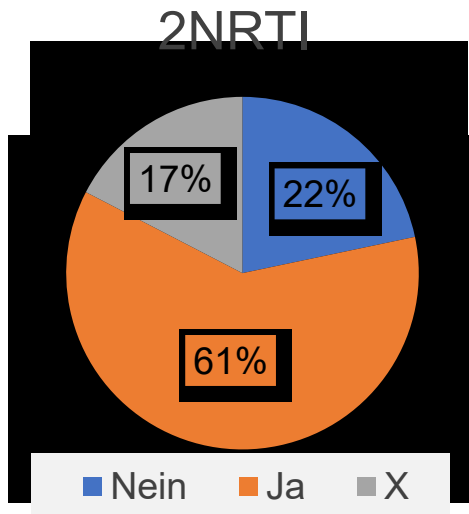


Abbildung 28: Einsatz zweier NRTI

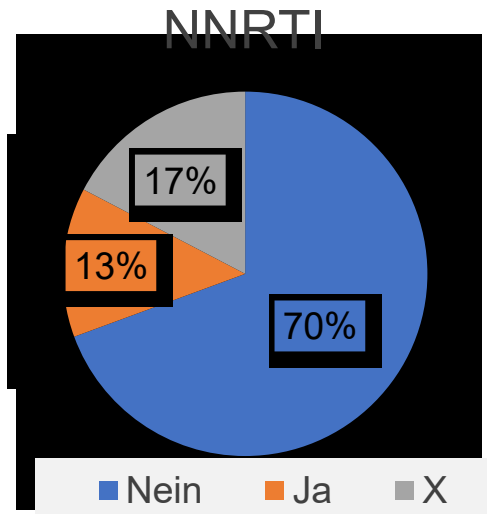


Abbildung 29: Einsatz eines NNRTI

Abbildung 30 veranschaulicht, dass ein Proteaseinhibitor bei neun HIV-Infizierten Frauen (39.1%) Teil der ART war. Zehn Frauen (43.5%) erhielten ein Therapieschema ohne die Verwendung eines Proteaseinhibitors.

Abbildung 31 zeigt die Häufigkeit des Einsatzes von Ritonavir als „Booster“ in der ART auf. Die prozentuale Verteilung von dessen Verwendung ist identisch mit der Verwendung von Proteaseinhibitoren, da Ritonavir zu den Proteaseinhibitoren zählt. Auch in diesem Falle wurde Ritonavir neun Patientinnen (39.1%) verabreicht und bei 43.5% der Frauen (n=10) kam Ritonavir nicht zum Einsatz.

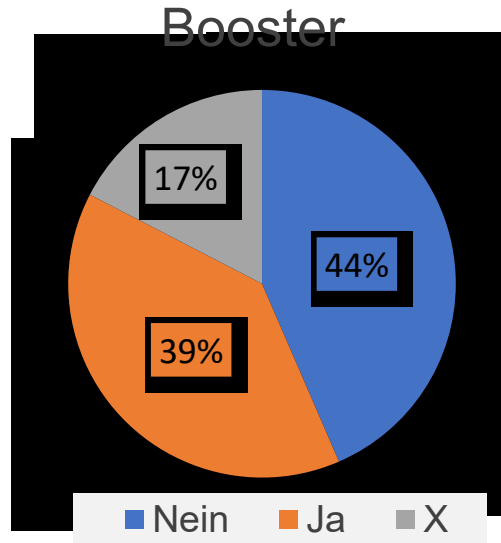
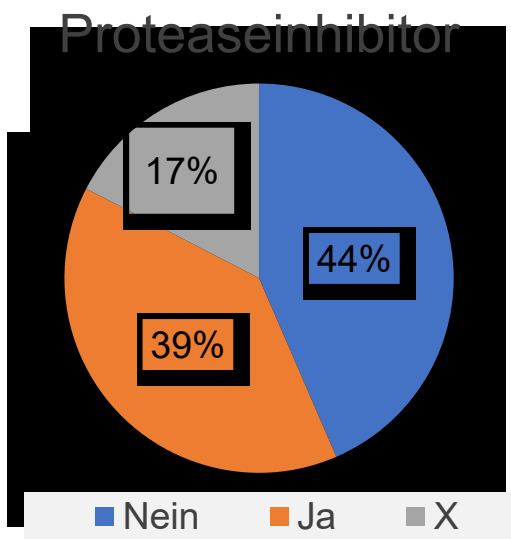


Abbildung 30: Einsatz eines Proteaseinhibitors Abbildung 31: Einsatz von Ritonavir

In 8.7% (n=2) wurde ein Integraseinhibitor verwendet. Mehrheitlich, in 73.9% (n=17) der Medikamentenkombinationen, kamen die Integraseinhibitoren nicht zum Einsatz (siehe Abbildung 32).

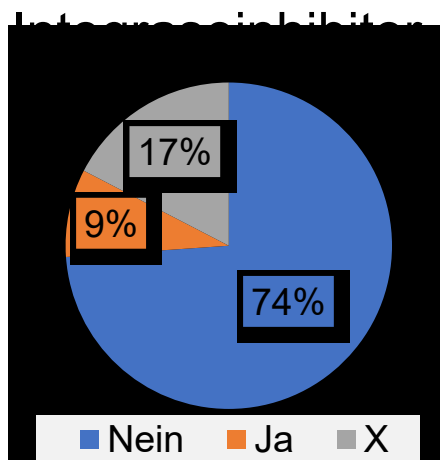


Abbildung 32: Einsatz eines Integraseinhibitors

Abbildung 33 vergleicht die, in diesem Patientinnenkollektiv, verwendeten Therapieschemata mit den in den Leitlinien vorgegebenen Therapiestrategien. Es ist zu erkennen, dass 39.1% der gewählten Therapien (n=9) den Leitlinien entsprechen. Die antiretroviralen Therapieschemata von sieben Frauen (30.4%) scheinen nicht leitlinien-konform durchgeführt worden zu sein.

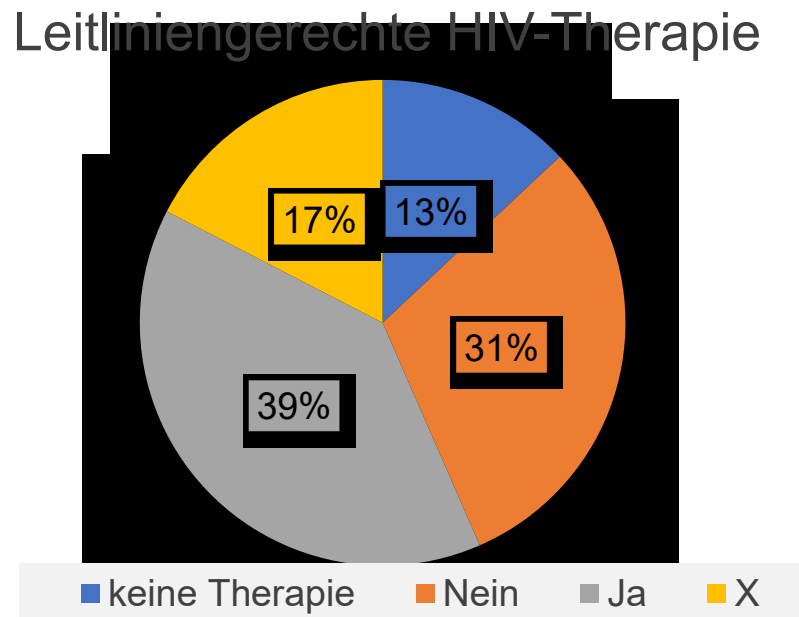


Abbildung 33: Leitliniengerechte HIV-Therapie

Therapieverfahren, die nicht explizit von den Leitlinien empfohlen werden oder als ungünstig angesehen werden, wurden identifiziert:

- 3TC (Lamivudin) + ABC (Abacavir) + AZT (Zidovudin)
- 3TC (Lamivudin) + ABC (Abacavir) + DDI (Didanosin) + TDF (Tenofovir)
- 3TC (Lamivudin) + DDI (Didanosin) + FOV (Saquinavir) + RTV (Ritonavir)
- 3TC (Lamivudin) + d4T (Stavudin) + NVP (Nevirapin)
- DRV (Darunavir) + RTV (Ritonavir) + RGV (Raltegravir)
- FTC (Emtricitabin) + TDF (Tenofivir) + ETV (Etravirin)
- RTV (Ritonavir) + LPV (Lopinavir)

6.4 Tumorcharakteristika

Die in diese retrospektive eingeschlossenen gynäkologischen Malignome sind das Vulvakarzinom, das Vaginalkarzinom, das Zervixkarzinom, das Endometriumkarzinom, das Uteruskarzinom und das Ovarialkarzinom.

Abbildung 34 zeigt die prozentuale Verteilung der Tumorentitäten mithilfe eines Balkendiagrammes. Die häufigste Tumorentität ist das Zervixkarzinom mit einer Häufigkeit von 34,8% (n=8), gefolgt von sechs Vulvakarzinomen (26,1%) und fünf Vaginalkarzinomen (21,7%). Seltener anzutreffen sind das Endometriumkarzinom mit einer Häufigkeit von 8,7% (n=2), sowie das Uteruskarzinom (n=1) und Ovarialkarzinom (n=1).

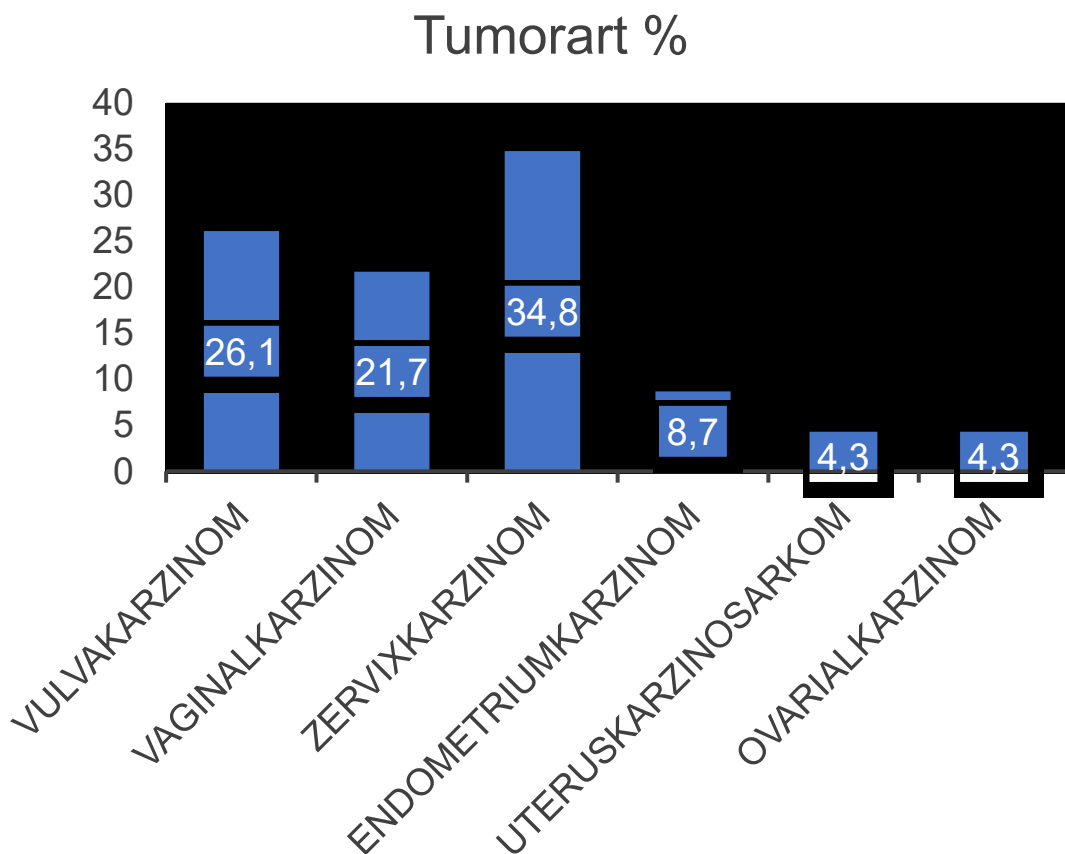


Abbildung 34: Tumorentität

Zusätzlich zu den genannten Primärtumoren, trat bei vier Patientinnen (17.4%) mindestens ein weiteres der nachstehend aufgelisteten invasiven Malignome auf:

- Non-Hodgkin-Lymphom
- Bronchialkarzinom
- Endometriumkarzinom
- Kolonkarzinom

Zwei Frauen (50%) entwickelten ein invasives Zweitmalignom, nachdem sie bereits an einem gynäkologischen Tumor erkrankt waren. Hierbei handelte es sich in einem der Fälle um ein Bronchialkarzinom. Eine andere Frau entwickelte ein Kolonkarzinom. Eine Patientin (25%) erkrankte etwa zehn Jahre vor der Diagnose ihres Vulvakarzinoms, an einem Non-Hodgkin-Lymphom. Bei einer weiteren Frau (25%) traten ein Endometriumkarzinom und ein Ovarialkarzinom synchron auf.

82.6% der Frauen (n=19) entwickelten keine Zweitmalignome. Die Entwicklung eines Drittmalignoms im weiteren Verlauf wurde bei zwei Patientinnen beobachtet.

Betrachtet man, die in Abbildung 35 aufgezeigte, prozentuale Verteilung der Tumorstadien, ist zu erkennen, dass sich insgesamt 15 Frauen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose im TNM-Stadium T1A (21.7%), T1B (21.7%) oder T4 (21.7%) befanden. Die TNM-Stadien T2B (4.3%), T3A (4.3%) und T3C (4.3%) waren nur selten vertreten, mit je einer in diesen Stadien befindlichen Patientin. In fünf Fällen (21.7%) blieb das Tumorstadium unbekannt.

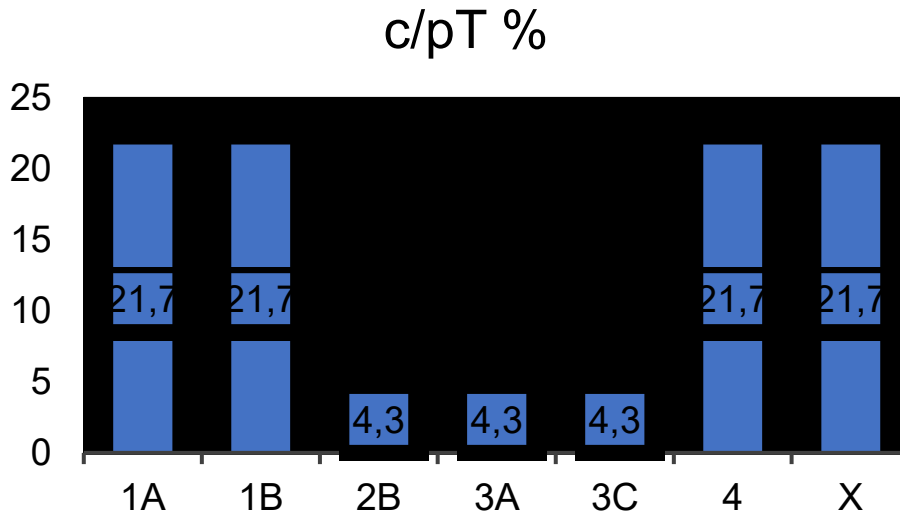


Abbildung 35: T-Stadium des gynäkologischen Malignoms

Um Aussagen über befallene Lymphknoten machen zu können, betrachteten wir das N-Stadium der TNM-Klassifikation. Metastasen der Lymphknoten lagen bei insgesamt acht Patientinnen (34.8%) vor, weshalb diese in das TNM-Stadium N₁ eingestuft wurden. Ausgeschlossen, und somit dem Stadium N₀ zugeordnet, wurde ein Lymphknotenbefall bei 13 Frauen (56.5%). Unbekannt blieb der Lymphknotenstatus bei zwei Patientinnen (8.7%) (siehe Abbildung 36).

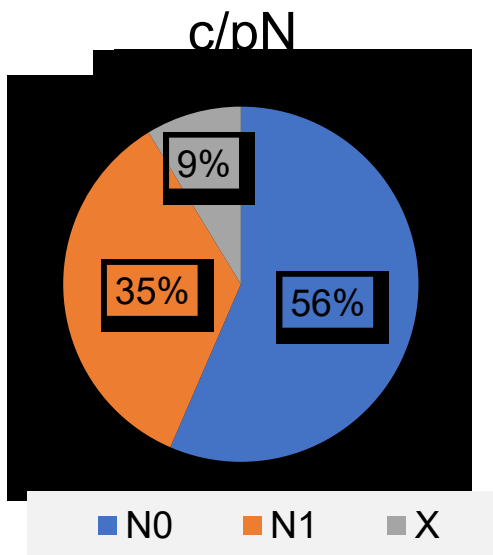


Abbildung 36: Lymphknotenstatus

In einer Patientin (4.3%), die an einem weit fortgeschrittenen Vaginalkarzinom litt, lagen bereits Fernmetastasen vor, wodurch sie in das TNM-Stadium M₁ eingestuft wurde. Im Stadium M₀ waren 87% der untersuchten Frauen (n=20), da sich keine Fernmetastasen nachweisen ließen. Der M-Status von zwei Patientinnen (8.7%) blieb unbekannt.

Von insgesamt 17 operativ therapierten Patientinnen, konnte alle postoperativ in das Stadium R₀ eingestuft werden. Sechs der Patientinnen konnten nicht in ein R-Stadium eingestuft werden, da diese nicht operativ versorgt wurden.

Abbildung 37 zeigt die unterschiedlichen Tumorentitäten und das Vorkommen der verschiedenen HIV-Stadien entsprechend der CDC-Klassifikation.

Von allen Patientinnen, die mit einem Vulvakarzinom diagnostiziert wurden, befanden sich zwei Frauen im CDC-Stadium B3 (33.3%) und drei Patientinnen im CDC-Stadium C3 (50%). Bei einer weiteren Patientin (16.7%) war zum Zeitpunkt ihrer Malignomdiagnose noch keine HIV-Infektion bekannt.

Von den Patientinnen, die an einem Vaginalkarzinom erkrankten, befanden sich zwei Patientinnen (40%) im CDC-Stadium A3, zwei weitere Frauen (40%) im CDC-Stadium B3 und eine Patientin (20%) befand sich im CDC-Stadium C3.

Die Hälfte der Zervixkarzinom-Patientinnen (n=4) wurden in das CDC-Stadium C3 eingestuft und eine Patientin in das CDC-Stadium A1(12.5%) und eine weitere Frau in das CDC-Stadium A2 (12.5%). Bei zwei Frauen (25%) konnte kein CDC-Stadium ermittelt werden.

In der Gruppe der Frauen mit diagnostiziertem Endometriumkarzinom, befand sich eine Patientin (50%) in CDC-Stadium A2. Eine dieser Patientinnen (50%) war zum Zeitpunkt der Endometriumkarzinomdiagnose noch nicht an einer HIV-Infektion erkrankt.

Die Karzinosarkom-Patientin ist in das CDC-Stadium A1 zu klassifizieren und die Patientin mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom ist in das CDC-Stadium C3 einzuteilen.

Im exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton zeigte sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der verschiedenen Tumorentitäten, da $p = 0.065$ (99% CI = 0.058 bis 0.071) und somit $p > 0.05$.

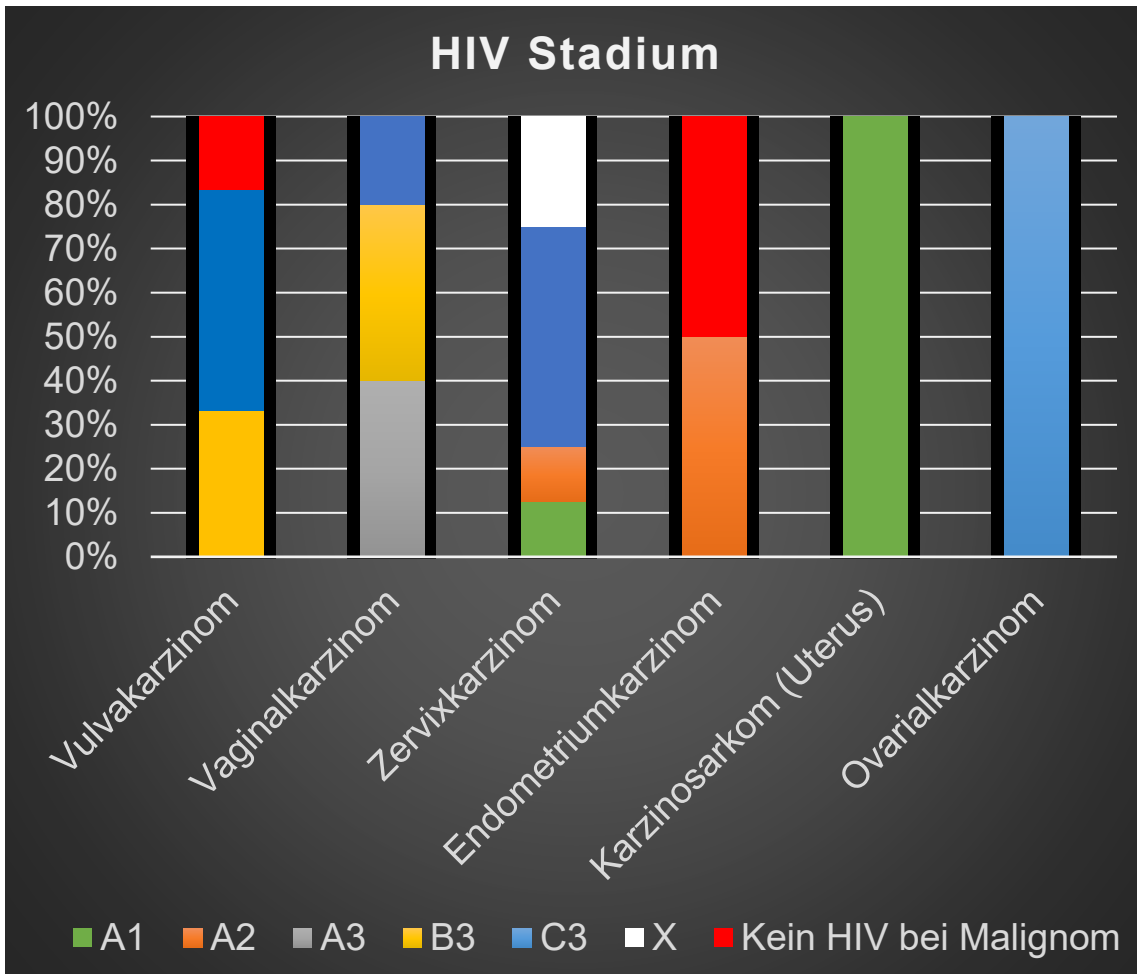


Abbildung 37: HIV-Stadium unterteilt nach Tumorentität

6.5 Tumorthherapie

Anhand Abbildung 37 ist zu erkennen, dass die gynäkologischen Malignome von 17 Patientinnen (73.9%) operativ versorgt wurden. Gegen eine operative Therapie entschied man sich in sechs Einzelfällen (26.1%).

Die operative Versorgung wurde anhand der OP-Zugänge unterteilt in:

- Laparoskopie
- Laparotomie
- Externe OP an der Vulva

Es wurden insgesamt zehn (43.5%) Laparotomien durchgeführt, gefolgt von fünf Eingriffen (21.7%) an der Vulva. Der laparoskopische Zugang war der Zugang der Wahl bei lediglich zwei Operationen (2.7%).

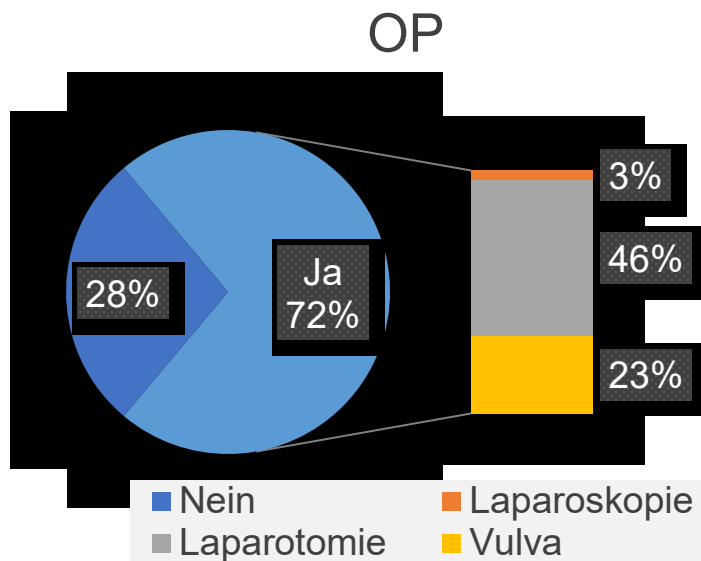


Abbildung 38: OP

Die Art der operativen Versorgung ist in Abbildung 38 verbildlicht. Ein Vulvakarzinom wurde bei fünf Patientinnen (21.7%) mithilfe einer Vulvektomie operativ versorgt. Hiervon wurde viermal eine partielle Vulvektomie (17.4%) und einmal (4.3%) eine radikale Vulvektomie durchgeführt.

Eine Hysterektomie war das operative Verfahren der Wahl bei fünf Patientinnen (21.7%).

Das häufigste operative Verfahren, welches insgesamt sechs Mal (26.1%) zum Einsatz kam, war die Hysterektomie in Kombination mit einer Salpingoovariektomie. Eine Hysterektomie mit einer Salpingoovariektomie in Kombination mit einer Kolpektomie wurde einmal durchgeführt (4.3%).

OP-Art

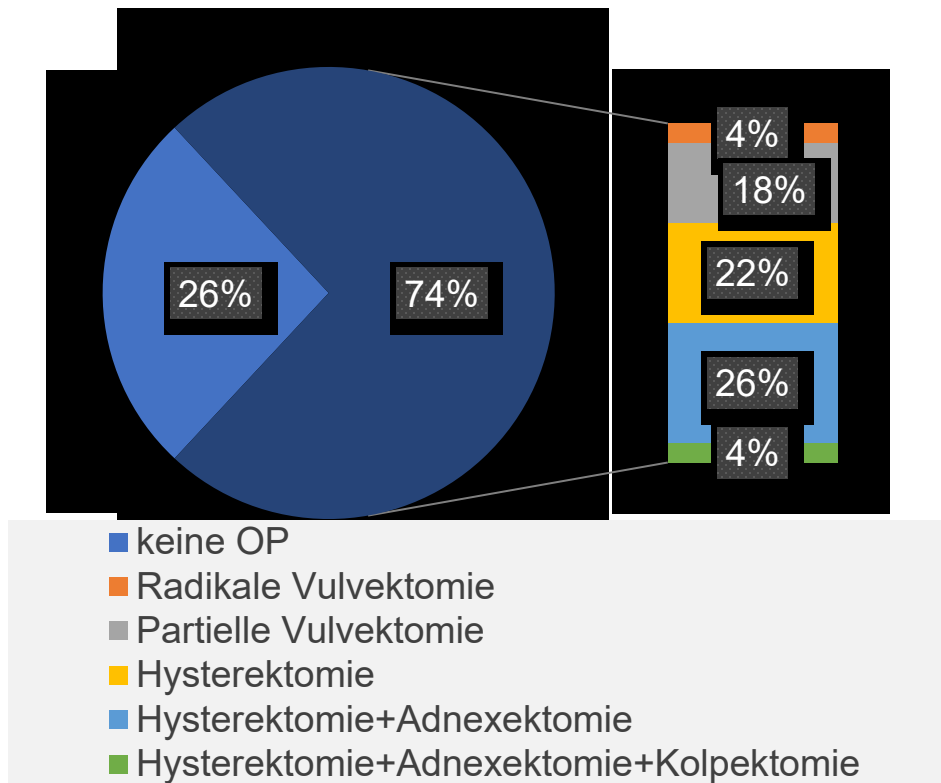


Abbildung 39: Art der operativen Versorgung

Auf eine Lymphonodektomie während der OP wurde bei acht der Eingriffe (34.8%) verzichtet. Von den fünf operativ versorgten Vulvakarzinom-Patientinnen erhielten vier (17.4%) eine inguinale Lymphonodektomie. Die pelvinen Lymphknoten wurden bei vier Frauen (17.4%) entfernt und bei sieben Frauen (30.4%) wurden, neben den pelvinen Lymphknoten, zusätzlich die paraaortalen Lymphknoten reseziert (siehe Abbildung 39).

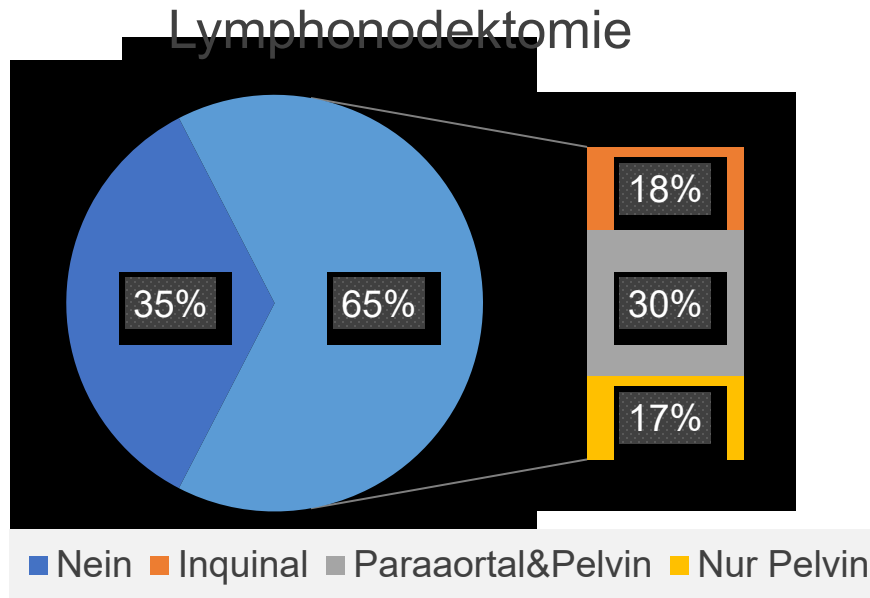


Abbildung 40: Lymphknotenexstirpation

Neoadjuvant chemotherapiert wurde eine Patientin (4.3%) mit weit fortgeschrittenem Vaginalkarzinom. In den meisten Fällen (95.7%) konnte von einer neoadjuvanten Chemotherapie abgesehen werden.

78.3% der operierten Frauen (n=18) wurden nicht adjuvant therapiert.

Alle, an einem Endometriumkarzinom erkrankten, Frauen (n=2) unterzogen sich, im Anschluss an die durchgeführte Hysterektomie, einer HDR-Brachytherapie. Zwei Frauen (8.7%) mit Zervixkarzinomen erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin. Die Patientin (4.3%) mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom erhielt postoperativ eine Chemotherapie mit Carboplatin und Taxol.

In vier Fällen war das jeweilige gynäkologische Malignom zu weit fortgeschritten und somit ungeeignet für einen kurativen Therapieansatz, weshalb sich für eine palliative Versorgung entschieden wurde. Unterschieden werden kann eine palliative Radiochemotherapie von einer alleinigen palliativen Radiatio. Eine palliative Radiochemotherapie mit Cisplatin wurde bei einer Frau mit einem Vulvakarzinom und zwei Frauen mit Vaginalkarzinom (13%) eingesetzt. Eine Zervixkarzinompatientin (4.7%) wurde palliativ mit einer Radiatio therapiert (siehe Abbildung 40).

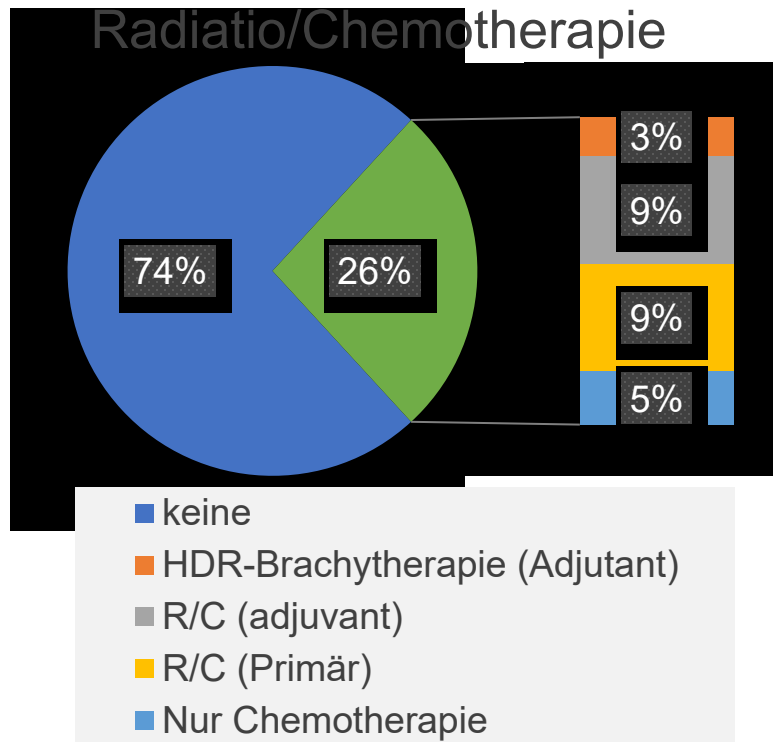


Abbildung 41: Durchführung einer Radiatio oder Chemotherapie

Anhand der ausgewerteten Therapieprinzipien wurde untersucht, inwieweit die Therapien den aktuellen Leitlinien entsprechend sind. Die gewählte Therapie von vier Patientinnen (17.4%) entsprach nicht den Leitlinien. Dem gegenüber stehen 17 leitliniengerecht therapierte Frauen (73.9%) und zwei Frauen (8.7%), bei denen, aufgrund mangelhafter Dokumentation, keine Aussage über eine leitlinienkonforme Therapie gemacht werden konnte.

Als Gründe für eine von den Leitlinien abweichende Therapie werden in zwei Fällen (50%) eine Therapieverweigerung, in einem Fall (25%) eine inkorrekte adjuvante Therapie und einmal (25%) eine falsche Wahl der Therapie unterschieden (siehe Abbildung 41)

Leitliniengerechte Therapie

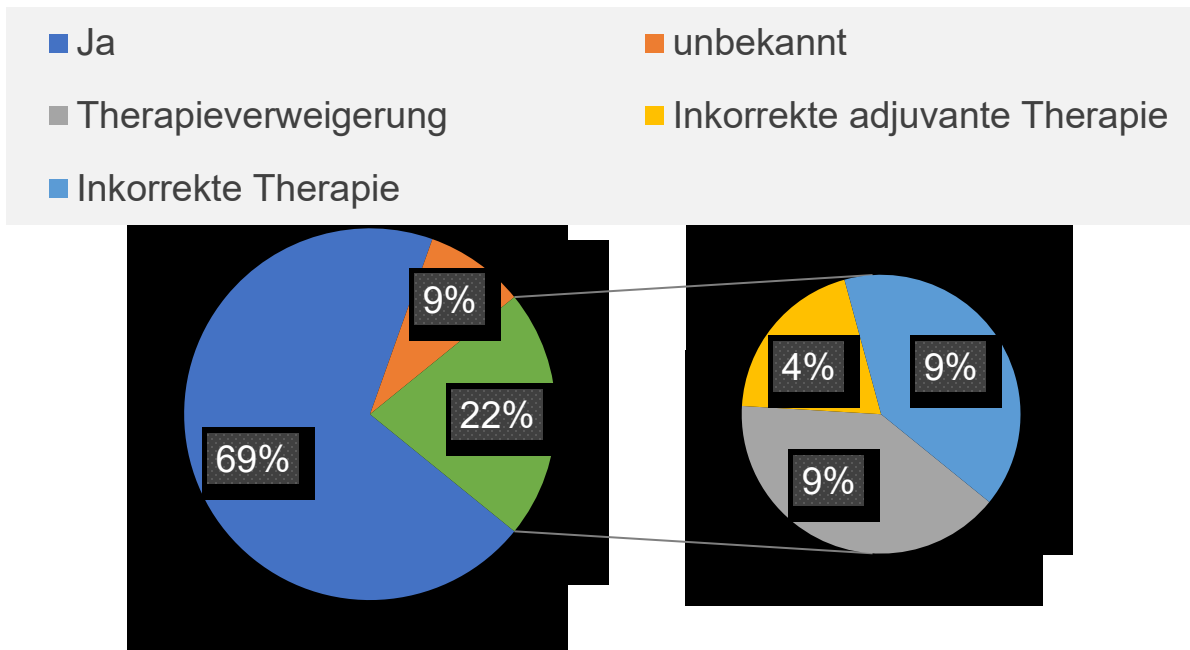


Abbildung 42: Durchführung einer leitliniengerechten Malignom-Therapie

6.5.1 Therapie des Vulvakarzinoms

Vier der fünf Patientinnen mit diagnostiziertem Vulvakarzinom im FIGO-Stadium IA und IB wurden mit einer partiellen Vulvektomie therapiert. Zusätzlich wurde bei drei dieser Patientinnen eine Lymphonodektomie durchgeführt. Eine Frau mit einem Vulvakarzinom im FIGO-Stadium IB wurde durch eine radikale Vulvektomie in Kombination mit einer Lymphonodektomie therapiert.

In der Kontrollgruppe war die Therapie der Wahl des FIGO-Stadiums IA und IB des Vulvakarzinoms in allen Fällen eine partielle Vulvektomie in Kombination mit einer Lymphonodektomie. Das fortgeschrittene Vulvakarzinom im FIGO-Stadium IV wurde sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in unserer Kohorte, chemotherapiert.

6.5.2 Therapie des Vaginalkarzinoms

Das frühe FIGO-Stadium I eines Vaginalkarzinom wurde sowohl in der Kontrollgruppe als auch in unserer Kohorte durch eine Hysterektomie mit Adnexektomie in Kombination mit einer Kolpektomie und einer Lymphonodektomie therapiert. Bei zwei Patientinnen unserer Kohorte wurde sich im FIGO-Stadium IV für eine Radiochemotherapie entschieden, welche ebenfalls in der Kontrollgruppe bevorzugt wurde und den Leitlinien entsprechend ist. Lediglich eine Patientin der Kontrollgruppe erhielt im FIGO-Stadium IV eine Kolpektomie. In zwei weiteren Fällen wurde sich im Stadium FIGO IV für eine den Leitlinien abweichende Therapie entschieden: Es erfolgte zum einen eine Hysterektomie mit Adnexektomie und einer Lymphonodektomie und zum anderen wurde eine Therapie verweigert.

6.5.3 Therapie des Zervixkarzinoms

Vergleicht man die Therapie des Zervixkarzinoms der Kontrollgruppe mit der gewählten Therapie in unserer Kohorte, so ist diese in FIGO-Stadium IA, IB1 und IIA identisch. In FIGO-Stadium IA erfolgte eine Hysterektomie und in FIGO-Stadium IB1 wurde zusätzlich eine Adnexektomie und eine Lymphonodektomie durchgeführt. Ab Stadium IIA kam darüber hinaus noch eine adjuvante Radiochemotherapie hinzu. Differenzen ließen sich im Stadium IIB finden: In der Kontrollgruppe erhielten die Patientinnen eine Hysterektomie und Adnexektomie in Kombination mit einer Lymphonodektomie und einer adjuvanten Radiochemotherapie. In unserer Kohorte erhielt lediglich eine Patientin dieselbe Therapie. Die anderen zwei Frauen wurden nicht leitlinienkonform behandelt: Eine Patientin verweigerte eine Therapie und bei einer weiteren Patientin wurde lediglich eine Radiatio durchgeführt.

6.5.4 Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Therapie der HIV-infizierten Patientinnen unserer Kohorte, stimmte mit der Therapie der Frauen in der Kontrollgruppe überein und war den Leitlinien entsprechend. Das gewählte Therapieschema bestand aus einer Hysterektomie und einer Lymphonodektomie in Kombination mit einer adjuvanten HDR-Brachytherapie. Differenzen zeigten sich in der Therapie des Uterokarzinoms. Den Leitlinien entsprechend wurde in der Kontrollgruppe eine Hysterektomie mit Adnexektomie inklusive einer Lymphonodektomie und einer adjuvanten Chemotherapie durchgeführt. In unserer Kohorte wurde die Patientin mit bestehendem Uterokarzinom lediglich operativ durch eine Hysterektomie und eine Lymphonodektomie versorgt. Das Fehlen der adjuvanten Chemotherapie ist nicht leitlinienkonform.

6.5.5 Therapie des Ovarialkarzinoms

Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist in der Kontrollgruppe und in unserer Kohorte übereinstimmend. Es erfolgte ein operatives Debulking, bestehend aus einer Hysterektomie mit Adnexektomie und Lymphonodektomie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin. Auch hier wurde leitliniengerecht gehandelt.

6.5.6 Zusammenhangsanalyse

Um herauszufinden, ob eine HIV-Infektion den Therapiestandard eines gynäkologischen Malignoms beeinflusst, wurde ein statistischer Vergleich herangezogen. Mithilfe des exakten Fisher-Tests (exakter Chi-Quadrat-Test) wurde die Signifikanz überprüft. Das Ergebnis dieses zweiseitigen Tests ergab einen statistisch signifikanten Unterschied, da $p < 0.05$ ($p = 0.048$), sodass die 0-Hypothese (der Therapiestandard wird nicht durch eine HIV-Infektion beeinflusst) abgelehnt werden kann. Die H_1 -Hypothese ist anzunehmen. Es ist demnach davon auszugehen, dass der Therapiestandard eines gynäkologischen Malignoms in unserer Kohorte durch die HIV-Infektion beeinflusst wird.

Das relative Risiko der Analyse liegt bei 2.313 (95% CI = 1.225 bis 3.488). Es ergibt sich eine Sensitivität von 0.7619 (95% CI = 0.5491 bis 0.8937) und eine Spezifität von 0 (95% CI = 0 bis 0.1546). Der Positive Prädiktive Wert liegt bei 0.4324 (95% CI = 0.2867 bis 0.5909) und der negative prädiktive Wert bei 0 (95% CI = 0 bis 0.4345).

Abbildung 42 zeigt den Vergleich einer leitliniengerechten Therapie in der Kontrollgruppe und unserer Kohorte. Von insgesamt 21 therapierten Patientinnen aus unserer Kohorte wurde in fünf Fällen von den Leitlinien abgewichen. Im Gegensatz dazu, war die Therapie der 21 Patientinnen der Kontrollgruppe den Leitlinien entsprechend. Somit wurden 23.81% der HIV-infizierten Patientinnen nicht leitliniengerecht therapiert, wohingegen 76.19% der gewählten Therapien leitlinienkonform sind.

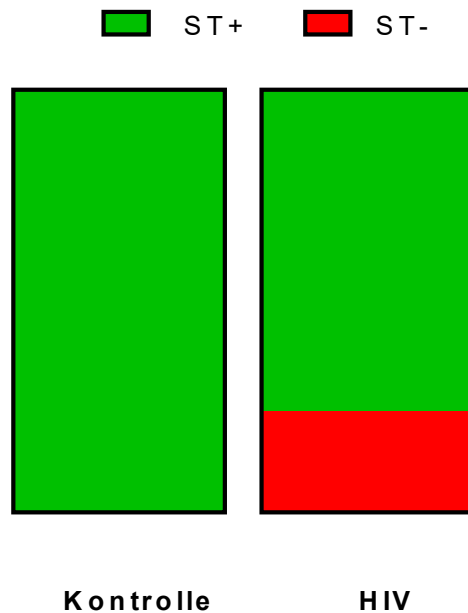


Abbildung 43: Vergleich der Einhaltung leitlinienkonformer Therapien in der Kontrollgruppe und der HIV-Gruppe

6.6 Follow-Up und Overall-Survival

Der mediane Follow-Up Zeitraum nach einer erfolgten Erstdiagnose eines gynäkologischen Malignoms beträgt 4.85 Jahre (CI95% = 0.99-8.71 Jahre). Ein großer Unterschied bezüglich des Follow-Ups zeigt sich in der Gruppe der nicht leitliniengerecht therapierten Frauen mit einem Follow-Up-Zeitraum von 0.22 Jahren, verglichen mit 4.85 Jahren bei den leitliniengerecht therapierten Patientinnen.

Es wurden insgesamt drei Rezidive (13%) beobachtet.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums sind sieben Frauen (30.4%) verstorben, wobei sich das Malignom in fünf Fällen in Regression befand. Die Malignomerkrankung der anderen zwei Frauen war bereits weit fortgeschritten und es wurde lediglich eine palliative Therapie begonnen.

Die verstorbenen Patientinnen waren zum Zeitpunkt ihres Todes zwischen 40 Jahre und 63 Jahre alt.

Das Overall-Survival ist anhand der in Abbildung 43 gezeigten Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die mediane Überlebenszeit beträgt 22.1 Jahre (CI95% = 0.5 - 45.3 Jahre) und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 74.8%. Betrachtet man die Kurve genauer, ist zu erkennen, dass der maximale Überlebenszeitraum etwa 36 Jahre beträgt. Der Tod trat meist (n=4) innerhalb der ersten sechs Jahre nach Diagnosestellung auf. Es folgt ein langer Zeitraum von etwa 16 Jahren, in welchem es zu keinem Todesfall kommt. Zieht man die zwei Todesfälle nach über 20 Jahren hinzu, so müssten nach etwa 36 Jahren alle Patientinnen verstorben sein.

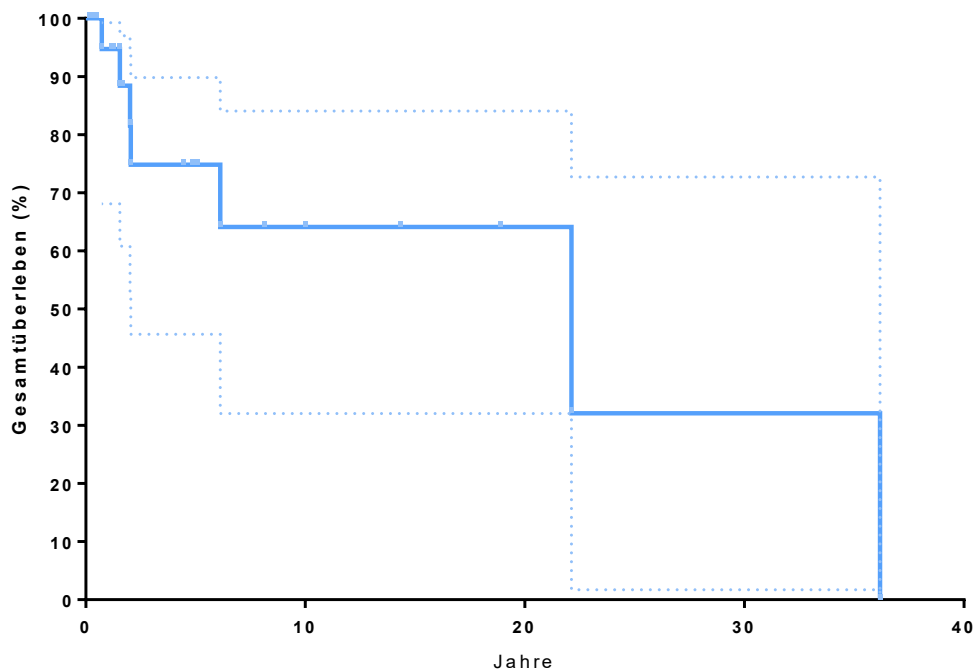


Abbildung 44: Overall-Survival

7. Diskussion

Die Anzahl an HIV-infizierten Frauen ist innerhalb der letzten Jahre stetig ansteigend und gleichzeitig sind sinkende Inzidenzen von AIDS-definierenden Erkrankungen und Malignomen und steigende Inzidenzen von nicht-AIDS-definierenden Malignomen zu verzeichnen.^{30,32,33,35,72,73,94} Daher ist es entscheidend, dass in der Therapie gynäkologischer Malignome HIV-erkrankter Patientinnen ein Behandlungsstandard erfüllt wird und untersucht wird, inwiefern die in den aktuellen Leitlinien aufgezeigte Standardtherapie für nicht HIV-infizierte Patientinnen in dieser Kohorte ausreichend ist.

Die Patientinnen unserer Kohorte wurden bereits frühzeitig, im Alter von etwa 30 Jahren, mit HIV diagnostiziert. Die Diagnose des gynäkologischen Malignoms erfolgte, bis auf einzelne Ausnahmen, durchschnittlich ein Jahrzehnt später, meist im Alter von 40 Jahren bis 50 Jahren.

Das Erkrankungsalter ist deckungsgleich mit Untersuchungen aus den USA, bei denen das mediane Alter bei etwa 46 Jahren liegt.¹²³ Auch in anderen Studien lag das Alter der Patientinnen, bei Auftreten eines gynäkologischen Malignoms, durchschnittlich bei etwa 45 Jahren.^{87,122}

Je höher das Alter der Patientinnen, desto größer scheint das Risiko für die Entwicklung eines gynäkologischen Malignoms zu sein.^{30,33} Vor allem bei HIV-Patient*innen, die älter als 40 Jahre sind und einen langjährigen Verlauf ihrer HIV-Infektion aufweisen, wird zunehmend das Auftreten von NADMs beobachtet.^{26,30,124} Crum-Cianflone et al.³³ sieht als Ursache der steigenden Inzidenz der NADMs unter anderem die erhöhte Lebenserwartung von HIV-Patient*innen in Kombination mit einer onkogenen Wirkung der HIV-Infektion, sowie das synchrone Auftreten von weiteren viralen Koinfektionen.

Mit einem durchschnittlichen BMI von 22.2 kg/m², sind die meisten Frauen unserer Kohorte normgewichtig.

Fletcher et al.⁸⁴ untersuchte die Compliance eines Cervixkarzinomscreenings HIV-infizierter Raucherinnen in Houston, Texas in der USA, und konnte bei einem Drittel der Frauen einen durchschnittlichen BMI von mehr als 30 kg/m² feststellen. Ein erhöhter BMI kann hierbei sowohl infolge einer antiretroviralen Therapie im Rahmen eines metabolischen Syndroms auftreten,^{5,21-23} als auch bereits bestehend als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung von Zervixkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Ovariakarzinomen wirken.^{47,97,118} Dabei scheint bei HIV-Patientinnen ein hoher BMI mit einer geringeren Morbidität des Zervixkarzinoms in Zusammenhang zu stehen.⁸⁷

Eine Korrelation zwischen einem erhöhten BMI und dem vermehrten Auftreten von gynäkologischen Malignomen, sowie einer veränderten Morbidität war nicht Teil dieser Untersuchung und kann daher nicht bewertet werden.

In unserer Kohorte waren überwiegend Frauen europäischer Herkunft vertreten (78.3%). Lediglich zwei Frauen sind afroamerikanischer Herkunft und eine Frau entstammt dem asiatischen Raum. Denn abweichend von unseren Ergebnissen, bestehen die Kohorten HIV-infizierter Patientinnen amerikanischer Studien größtenteils aus HIV-infizierten Patientinnen afroamerikanischer Herkunft.^{83,121,122,125} Betrachtet man die Inzidenzen in den ethnischen Gruppen, so existieren in der Literatur geteilte Meinungen:

Burgi et al.¹²⁴ untersuchte das Auftreten von NADMs bei HIV-infizierten Patient*innen und stellte fest, dass die Inzidenz der NADMs lediglich bei hellhäutigen Patient*innen erhöht ist, nicht jedoch in der Kohorte der dunkelhäutigen Patient*innen. In anderen Studien zeigten sich keine Unterschiede in den Inzidenzen von Zervixkarzinomen, Uterusmalignomen und Ovariakarzinomen zwischen den ethnischen Gruppen.^{40,83} Auch konnten größere Inzidenzen an Vaginalkarzinomen in der Gruppe der afroamerikanischen Frauen aufgezeigt werden.^{56,126}

In einigen weiteren Studien wurden die Auswirkungen der ethnischen Herkunft auf das Erhalten einer leitliniengerechten Therapie und das Outcome untersucht: Betrachtet man die Gruppe der HIV-infizierten Patient*innen insgesamt, so scheint die Lebenserwartung dunkelhäutiger HIV-Patientinnen im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen erniedrigt zu sein.¹²⁷ Frauen afroamerikanischer Herkunft nehmen seltener an den angebotenen Screeningmaßnahmen auf Vorstufen eines Zervixkarzinoms teil.⁸⁴ Besteht bereits ein Malignom, so scheinen nach Suneja et al.¹²¹ Patientinnen mit dunkler Hautfarbe weniger häufig eine leitliniengerechte Therapie dieses Malignoms zu erhalten. Dennoch scheint die Hautfarbe keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome zu haben.^{56,121}

In unserer Kohorte bestehend aus hauptsächlich europäischen Frauen konnte weder einer Korrelation zwischen der Ethnizität und einer nichtleitliniengerechten Therapie noch zwischen der Ethnizität und einer schlechteren Prognose festgestellt werden.

Bei insgesamt zehn Frauen unseres Kollektivs (43.5%) ist ein intravenöser Drogenabusus aus der Vorgeschichte bekannt, welcher als ursächliches Transmissionsrisiko für ihre HIV-Infektion anzusehen ist. Die Patientinnen berichten auch in anderen Studien häufig über einen Drogenabusus in der Anamnese.^{31,84,128}

Der regelmäßige Konsum von Drogen HIV-infizierter Patientinnen zeigt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms,³¹ als auch für die Entstehung von anderen nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen⁵ und geht mit einer stark reduzierten Lebenserwartung einher.¹²⁷

Auch in unserer Kohorte scheint das Überleben von Patientinnen mit bekanntem Drogenabusus reduziert zu sein, da fünf von insgesamt sieben verstorbenen Frauen einen Drogenabusus in ihrer Vorgeschichte angegeben haben.

Weiterhin ergeben sich anhand unserer Ergebnisse Hinweise darauf, dass bei drogenkonsumierende Patientinnen gehäuft Koinfektionen wie Lues, Toxoplasmose, HBV und HCV auftreten. Vor allem das gleichzeitige Auftreten von Hepatitis C ist in

der Literatur beschrieben.¹⁹ Insgesamt scheinen virale Koinfektionen häufiger bei HIV-Patient*innen, als bei nicht-infizierten Patient*innen vorzukommen.⁵

Drogenkonsumierende HIV-Patient*innen mit gleichzeitig bestehenden Malignomen werden häufig nicht leitliniengerecht therapiert, was unter anderem in einer mangelnden Compliance begründet ist.¹²¹

Eine solche Korrelation zwischen einem Drogenkonsum und dem Mangel an leitliniengerechter Therapie, ist in unserer Studie nicht zu beobachten.

Bei unseren Patientinnen wurden sowohl die HIV-Infektion als auch das jeweilige gynäkologische Malignom bei fast allen Patientinnen leitliniengerecht therapiert. Nahezu alle der zehn Frauen mit beschriebenen Drogenabusus geben ebenfalls einen Nikotinabusus an, wohingegen lediglich 43.5% der gesamten Kohorte regelmäßig Nikotin konsumieren.

Das vermehrte Auftreten eines Nikotinabusus bei HIV-Patient*innen ist auch in anderen Studien zu beobachten.^{37,88}

Der Zusammenhang zwischen einem Nikotinabusus und der Entstehung von nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen wird derzeit diskutiert.^{5,33}

Alkoholabusus, ein Diabetes mellitus, sowie eine arterielle Hypertonie sind weitere zu beobachtende Komorbiditäten.

Die Literatur beschreibt häufig das gleichzeitige Bestehen einer HIV-Infektion und eines Alkoholabusus⁸⁸ und gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen.⁵

Aufgrund mangelnder Informationen bezüglich dieser Komorbiditäten in unserer Kohorte sind Rückschlüsse über die Auswirkung dieser auf gynäkologische Malignome nicht ausreichend.

Eine weitere untersuchte Komorbidität stellen psychiatrische Vorerkrankungen dar. Diese treten laut einer Studie von Fletcher et al.⁸⁴ gehäuft bei HIV-infizierten Patientinnen auf. Diese Beobachtung ist deckungsgleich mit unseren Ergebnissen, da fast 40% unserer Patientinnen eine psychiatrische Vorerkrankung aufwiesen.

Die HIV-Erkrankung war bei den meisten Frauen bereits weit fortgeschritten, da 39.1% sich bereits im CDC-Stadium C3 und 17.4% im CDC-Stadium B3 befanden. Auch in anderen Studien sind die meisten Patientinnen, bei denen ein Malignom vorliegt, bereits mit AIDS diagnostiziert.¹²¹ Die Einstufung in das CDC Stadium unserer Patientinnen muss dennoch skeptisch betrachtet werden, da diese nicht kongruent mit der CDC-Klassifikation ist. So wurden laut Patientenakten lediglich die Hälfte der Zervixkarzinompatientinnen in das Stadium C3 klassifiziert, die anderen Frauen jedoch in das CDC-Stadium A. Da ein invasives Zervixkarzinom automatisch zu einer Einstufung in das CDC-Stadium C führt, ist von einer fehlerhaften Klassifikation bzw. eines Fehlers in der Patientenakte auszugehen.

Die mittlere CD₄-Zellzahl am Tag der Diagnose lag bei 510 CD₄-Zellen/ μ l und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Betrachtung der verschiedenen Tumorentitäten. Die Viruslast war bei mehr als der Hälfte der Patientinnen oberhalb der Nachweisgrenze. Somit konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines der untersuchten gynäkologischen Malignome und einer CD₄-Zellzahl von <500 CD₄-Zellen/ μ l nachweisen.

Eine Vielzahl existierender Studien stimmen mit unseren Ergebnissen überein und können keinen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten CD₄-Zellzahl und dem vermehrten Auftreten gynäkologischer Malignome finden.^{33,40,59,129}

In der Literatur gibt es Untersuchungen, die eine Korrelation zwischen einer CD₄-Zahl <200 CD₄-Zellen/ μ l und einem erniedrigten Risiko für die Entstehung von NADMs und bei bereits vorhandenem NADM weitaus höhere CD₄-Werte finden.^{35,124}

Im Gegensatz dazu existieren Studien, die bei einer CD₄-Zahl <500 CD₄-Zellen/ μ l ein erhöhtes Risiko sowohl für die Entstehung eines Zervixkarzinoms,^{31,87,89} als auch für die Entwicklung anderer Malignome beschreiben.^{34,128,130}

Es lassen sich in der Literatur somit gegensätzliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses der CD₄-Zellzahl auf die Entstehung gynäkologischer Malignome finden.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen

einer erniedrigten CD₄-Zellzahl <500 CD₄-Zellen/ μ l und dem vermehrten Auftreten der gynäkologischen Malignome gibt.

Bei unseren Patientinnen vergingen im Schnitt fünf Jahre vom Zeitpunkt der HIV-Diagnose, bis zum Start einer HAART. Insgesamt ließ sich bei 16 Frauen eine HIV-Therapie finden, welche größtenteils einen Proteaseinhibitor beinhaltete. Bei neun der therapierten Frauen entsprach die gewählte Therapie den Leitlinien. Die Tumorentität spielte keine Rolle bei der Wahl der HIV-Therapie, sodass sich kein signifikanter Unterschied in der HIV-Therapie bei den verschiedenen Tumorentitäten feststellen ließ.

Bereits existierende Studien, die die Auswirkungen einer HIV-Infektion auf das Outcome gynäkologischer Malignome untersuchten, sind nicht auf die Leitlinienkonformität der HIV-Therapie eingegangen, weshalb ein literarischer Vergleich nicht möglich ist.

Die steigende Inzidenz an Zervixkarzinomen ist in unserer Kohorte repräsentiert durch einen Anteil an Zervixkarzinomen von 34.8% der untersuchten gynäkologischen Malignome, gefolgt von Vulvakarzinomen und Vaginalkarzinomen.

Der Tatsache geschuldet, dass das Zervixkarzinom zusammenhängend mit einer HIV-bedingten HPV-Infektion ist und es zu den AIDS-definierenden Malignomen zählt, gibt es eine Großzahl an durchgeführten Studien, die diese Korrelation untersuchen.^{82,83,87,92}

Das Endometriumkarzinom, das Uteruskarzinom und das Ovarialkarzinom stellen die Minderheit der vertretenden gynäkologischen Malignome in unserer Untersuchung dar.

Es konnte bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen diesen Malignomen und einer HIV-Erkrankung hergestellt werden und es existieren diesbezüglich nur eine geringe Anzahl an Falldokumentationen in der Literatur.^{40,116,119}

Bei Betrachtung der gynäkologischen Malignome fällt auf, dass sich der Großteil der Patientinnen (43.4%) in Stadium I befanden und nur wenige Frauen ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben. Lediglich bei einer Patientin lagen bereits Fernmetastasen vor.

In der Studie von Suneja et al. konnte ein ähnliches Verteilungsmuster der Malignomstadien aufgezeigt werden, da sich die Mehrheit der Frauen in Stadium I und Stadium II befanden.¹²² Auch in der Kohorte von Ferreira et al.⁸⁷ hatten nur eine Minderheit der Frauen Stadium IV bei ihrer Erstdiagnose.

In unserer Kohorte erhielten etwa $\frac{3}{4}$ aller HIV-infizierten Frauen eine leitliniengerechte Therapie ihres gynäkologischen Malignoms. Lediglich fünf Frauen wurden nicht leitliniengerecht therapiert oder verzichteten auf eine Therapie.

In der Kontrollgruppe hingegen wurden alle Frauen leitliniengerecht therapiert. Es ist demnach anzunehmen, dass eine bestehende HIV-Infektion durchaus die Therapie eines gynäkologischen Malignoms beeinflussen kann.

Einen Zusammenhang zwischen der Tumorentität und einer nicht leitliniengerechten Therapie konnten wir nicht feststellen. Im Gegensatz zur Literatur, in welcher das Abweichen von einer leitliniengerechten Therapie häufig bei Zervixkarzinomen beobachtet wurde.^{87,122}

Suneja et al.¹²¹ konnte einen Zusammenhang herstellen zwischen dem Versagen der Malignomtherapie bei HIV-Patient*innen und einer niedrigen CD₄-Zahl, einem hohen Alter der Patient*innen, einer afroamerikanischen Herkunft und einem fortgeschrittenen Stadium des Malignoms. Wir konnten keine solche Korrelation in unserer Kohorte feststellen.

Beim Blick auf das Überleben zeigt sich, dass lediglich eine der sieben verstorbenen Patientinnen nicht leitliniengerecht therapiert wurde.

Die verstorbenen Frauen waren zwischen 40 Jahre und 63 Jahre alt. Vergleichsweise waren die HIV-Patientinnen anderer Studien im Schnitt etwa 41-42 Jahre alt.^{37,127} Dies verdeutlicht die Vermutung, dass die Lebenserwartung HIV-infizierter Patientinnen stetig ansteigend ist.

Sechs der verstorbenen Frauen hatten eine CD₄-Zahl <500/μl, was die Annahme stützt, dass das Überleben der Patientinnen umso schlechter ist, je niedriger die CD₄-Zellzahl ist.¹²⁷

Aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen in unserer Untersuchung lässt sich der Einfluss einer leitliniengerechten Therapie auf das Überleben nicht beurteilen. In dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie konnte gezeigt werden, dass etwa 70% der HIV-infizierten Frauen eine leitliniengerechte Therapie erhielten. Nur etwa 17% der Frauen wurde keine leitlinienkonforme Therapie zuteil, begründet in einer Therapieverweigerung oder einer inkorrekten Therapie. Der Großteil der Frauen wurde somit leitliniengerecht therapiert. Dies ist deckungsgleich mit in einer Studie, welche das Auftreten von Zervixkarzinomen in HIV-infizierten Patientinnen untersuchte, in der 81% der Zervixkarzinom-Patientinnen eine gezielte Therapie erhielten.⁸⁷

Abweichend sind die Ergebnisse einer vergleichbaren Studie aus den USA, bei welcher mehr als die Hälfte der untersuchten Frauen nicht leitliniengerecht therapiert wurden.¹²³

Vergleicht man die Rate an leitlinienkonform therapierten gynäkologischen Malignomen bei HIV-Patientinnen, mit denen der Kontrollgruppe, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Es kann daher angenommen werden, dass die HIV-Infektion einen Einfluss auf die Therapie gynäkologischer Malignome hat und diese seltener den Leitlinien entsprechend ist.

Unsere Untersuchung hatte jedoch auch einige Limitierungen.

Die Stichprobengröße von 23 Patientinnen, sowie die Anzahl der jeweiligen gynäkologischen Malignome ist sehr gering. Den Großteil der beobachteten Malignome nehmen 8 Zervixkarzinome ein, gefolgt von 6 Vulvakarzinomen und 5 Vaginalkarzinomen, was die erhöhten Inzidenzen bei HIV-infizierten Patientinnen widerspiegelt. Die meisten Studien in der Literatur fokussierten sich bei ihren Untersuchungen auf AIDS-definierende Erkrankungen, unter anderem das Zervixkarzinom^{89,129,131} und es existieren nur wenige Berichte über HIV-Patientinnen mit Vulvakarzinomen oder Vaginalkarzinomen.^{42,43,48–50}

Das Ovarialkarzinom und das Endometriumkarzinom sind in unserer Kohorte nur selten vertreten, was ebenfalls mit der aktuellen Datenlage in der Literatur übereinstimmend ist.^{116,119} Daher ist fraglich, wie aussagekräftig die gewonnenen Erkenntnisse tatsächlich sind.

Die Ergebnisse der Studie lassen sich nicht weltweit generalisieren, obwohl die Frankfurter HIV-Datenbank eine der größten innerhalb Deutschlands, in welcher seit 1987 prospektiv Daten erfasst werden. Die sozialen Lebensverhältnisse, sowie das Gesundheitssystem ist in anderen Ländern womöglich verschieden, was eine Generalisierbarkeit schwer macht.

Die demografischen Merkmale könnten zudem verzerrt sein, da in unserer Kohorte viele Frauen in ihrer Vorgeschichte einen intravenösen Drogenabusus angeben und ebenso psychiatrische Vorerkrankungen gehäuft auftreten. Inwiefern dies stellvertretend für HIV-infizierte Frauen der Allgemeinbevölkerung ist, ist zu hinterfragen.

Auch ist die Ethnizität der Frankfurter Kohorte überwiegend europäisch hellhäutig, was beim Blick in die Literatur ebenfalls nicht generalisierbar ist. Der Vergleich der demografischen Daten unserer Kohorte mit denen der nicht HIV-infizierter Patientinnen aus der Kontrollgruppe, ist in Ermangelung der demografischen Daten der Kontrollgruppe nicht möglich.

Die vorhandenen Informationen über Komorbiditäten sind ebenfalls sehr gering. Da die Komorbiditäten eine wichtige Rolle im Verlauf einer HIV-Infektion und der Malignomentstehung spielen, sind diese nicht zu vernachlässigen.

Darüber hinaus liegen anamnestisch keine Informationen über eingenommene Medikamente, die Sozialanamnese oder die Anbindung an das Gesundheitssystem vor. Vor allem die Medikamentenanamnese ist im Hinblick auf die Interaktionen mit einer HAART oder einer antineoplastischen Therapie bedeutsam.

Interessant wäre es zu untersuchen, ob es Unterschiede in Verlauf und Outcome sowohl der HIV-Infektion als auch des gynäkologischen Malignoms, zwischen privatversicherten Frauen und gesetzlich versicherten Frauen gibt.

Limitierend ist zudem, dass keine HPV-Daten der Patientinnen vorliegen und somit keine Aussage über die Prävalenz und die Auswirkungen einer HPV-Infektion auf den Verlauf und das Outcome der Frauen gegeben werden kann.

Bei vielen Patientinnen ist der Follow-Up Zeitrahmen nur sehr kurz und es liegen keine detaillierten Informationen bezüglich stattgefundenen des Follow-Ups vor. Dieser Mangel an Informationen schränken die Beurteilbarkeit des Überlebens der Patientinnen weiter ein.

Da bisher nur wenige Studien bezüglich gynäkologischer Malignome bei HIV-infizierten Patientinnen vorliegen, ist es von Nöten, mithilfe von weiteren Studien, herauszufinden, wie sich gynäkologische Malignome bei HIV-infizierten Frauen therapieren lassen, um diese Therapien in Form gezielter Leitlinien zu etablieren. Dafür erscheint es sinnvoll auch nicht-invasive Vorstufen der Malignome in weitere Untersuchungen mit einzubeziehen.

Es ist zu hinterfragen, inwieweit HIV-Patientinnen eine andere Therapie als nicht-infizierten Patientinnen zuteilwird. Gründe für Unterschiede in der Therapie sollten aufgezeigt werden und eliminiert werden, mit dem Ziel beiden Patientinnen-Gruppen dieselbe Chance auf Heilung zu ermöglichen.

Darüber hinaus sollten die Toxizität und die Interaktionen von HIV-Medikamenten mit onkologischen Chemotherapeutika, vor allem im Hinblick auf eine „targeted therapy“, Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

8. Zusammenfassung

Sowohl die Lebenserwartung als auch die Prävalenz HIV-infizierter Patient*innen ist stetig ansteigend,^{1,2} aufgrund der HAART und durch verbesserte diagnostische Methoden.^{12,13,27–29} Nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen sind heutzutage die führenden Todesursachen.^{35–38} Durch verzögerte Diagnosestellung und zurückhaltenden Therapien gynäkologischer Malignome ist die Prognose im Vergleich zur Normalbevölkerung schlechter.^{42–44}

In dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie des Universitätsklinikums Frankfurt am Mains wurden die Therapie und das Outcome gynäkologischer Malignome von 23 HIV-infizierten Patientinnen aus den Jahren 2009-2019 mit einer Kontrollgruppe aus dem gynäkologischen Krebszentrum der Klinik Essen Mitte verglichen, um herauszufinden, inwiefern eine HIV-Infektion das Outcome der Patientinnen beeinflusst.

Das gynäkologische Malignom, dominierend das Zervixkarzinom, trat durchschnittlich ein Jahrzehnt nach der HIV-Diagnose auf. Im Unterschied zu anderen Studien,^{40,83,84,121,122,125,128} ist unser Kollektiv überwiegend hellhäutig. Ein bekannter Drogenabusus ist häufig und zusammenhängend mit weiteren Koinfektionen. Die HIV-Erkrankung ist bei mehr als der Hälfte der Patientinnen bereits fortgeschritten, jedoch ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten gynäkologischer Malignome und einer CD₄-Zellzahl <500 CD₄-Zellen/μl nachweisen. Die antiretrovirale Therapie entsprach größtenteils nicht den aktuellen Leitlinien. Bis auf fünf Frauen wurden alle Frauen leitliniengerecht therapiert. Eine Korrelation zwischen der Therapie und der Tumorentität, der CD₄-Zellzahl, dem Alter oder dem Stadium des Malignoms konnte nicht gezeigt werden. Insgesamt liegt die 5-Jahresüberlebensrate der Kohorte bei 74.8%. Eine nicht leitliniengerechte Therapie ist nicht direkt mit einem schlechteren Outcome verbunden, jedoch mit einem weitaus kürzeren Follow-Up-Zeitraum von durchschnittlich 0.22 Jahren im Vergleich zu 4.85 Jahren bei leitlinienkonform therapierten Patientinnen. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und

unserer Kohorte vor, sodass angenommen werden kann, dass bei Vorliegen einer HIV-Infektion die Therapie des gynäkologischen Malignoms häufiger nicht leitliniengerecht ist.

Bislang existieren nur wenige Studien, die die Therapie und das Outcome gynäkologischer Malignome bei HIV-infizierten Patientinnen untersuchen. Die Interaktion einer ART mit antineoplastischen Medikamenten und die Anwendung von Checkpointinhibitoren und einer „targeted therapy“ sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Dafür sollten HIV-Patientinnen in Therapiestudien inkludiert werden, sodass geeignete Leitlinien erarbeitet werden können.

9. Summary

Both life expectancy and the prevalence of HIV-infected patients are steadily increasing^{1,2} due to HAART and improved diagnostic methods.^{12,13,27-29} Non-AIDS-defining diseases are the leading causes of death nowadays.³⁵⁻³⁸ The prognosis is worse in comparison to that of the general population due to delayed diagnosis and restraints in the treatment of gynecological malignancies.⁴²⁻⁴⁴

In this retrospective case-control study of the “Universitätsklinikum Frankfurt am Main”, the therapy and the outcome of gynecological malignancies of 23 HIV-infected patients from 2009 to 2019 were compared with a control group from the gynecological cancer center of the Klinik Essen Mitte, to find out how an HIV infection influences the patient's outcome.

The gynecological malignancy, dominantly the cervical carcinoma, appeared on average a decade after the HIV diagnosis. In contrast to other studies,^{40,83,84,121,122,125,128} our patients are predominantly fair-skinned. A known drug abuse is common and related to other co-infections.

The HIV disease is already advanced in more than half of the patients, but no connection between the occurrence of gynecological malignancies and a CD₄ cell count <500 CD₄ cells/μl could be proven. Mostly, antiretroviral therapy was not adherent to current guidelines.

Except of five women, all women were treated in accordance with the guidelines. A correlation between the therapy and the tumor entity, the CD₄ cell count, the age or the stage of the malignancy could not be shown.

Overall, the 5-year survival rate of the cohort is 74.8%. Therapy that does not follow the guidelines is not directly associated with a poorer outcome, but with a much shorter follow-up period of 0.22 years on average compared to 4.85 years for patients treated in accordance with the guidelines. There is a statistically significant difference between the control group and our cohort. It can be assumed that in the presence of an HIV infection the therapy of the gynecological malignancies is more often not in accordance with the guidelines.

To date, there have only been a few studies examining the therapy and outcome of gynecological malignancies in HIV-infected patients. The interaction of ART with antineoplastic drugs and the use of checkpoint inhibitors and targeted therapy should be the subject of further investigations. For this purpose, HIV patients should be included in therapy studies so that suitable guidelines can be developed.

10. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. HIV/AIDS In Deutschland – Eckdaten Der Schätzung. Published online November 26, 2020. Accessed November 28, 2020. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile
2. Robert Koch Institut. RKI - HIV/AIDS - HIV-Infektion/AIDS. Rki.de. Published November 22, 2018. Accessed November 24, 2020. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html;jsessionid=FFA405457C04A786C2A94586550AB65E.internet072?nn=2374210
3. Radtke R. Themenseite: HIV AIDS weltweit. Statista.com. Published August 24, 2020. Accessed November 24, 2020. <https://de.statista.com/themen/1483/hiv-aids-weltweit/>
4. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(21):250-252.
5. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9903):1525-1533. doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7
6. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien Zur Antiretroviralen Therapie Der HIV-Infektion. 9th ed. Published online 2020. Accessed November 24, 2020. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>
7. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996;272(5265):1167-1170. doi:10.1126/science.272.5265.1167
8. UNAIDS. 90-90-90: AN AMBITIOUS TREATMENT TARGET TO HELP END THE AIDS EPIDEMIC. Published online 2014. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
9. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 1992;41(RR-17):1-19.
10. Statista Research Department. HIV-Behandlung - Zugang HIV-Erkrankter zu

einer antiretroviralen Therapie bis 2019. Statista.com. Published July 23, 2020. Accessed February 18, 2021. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/72767/umfrage/zugang-von-hiv-erkrankten-zu-einer-antiretroviralen-therapie-art-weltweit/>

11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725-733.

doi:10.1056/NEJM199709113371101

12. Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ*. 1997;315(7117):1194-1199.

doi:10.1136/bmj.315.7117.1194

13. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337(11):734-739.

doi:10.1056/NEJM199709113371102

14. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2187-2195.

doi:10.1001/archinte.163.18.2187

15. Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(5):280-287.

doi:10.1016/S1473-3099(06)70463-7

16. García F, de Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2004;36(2):702-713. doi:10.1097/00126334-200406010-00007

doi:10.1016/S1473-3099(06)70463-7

17. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med*. 2004;350(10):981-990.

doi:10.1056/NEJMoa030107

18. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and

reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2001;345(10):715-724. doi:10.1056/NEJMoa010398

19. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9244):1800-1805. doi:10.1016/s0140-6736(00)03232-3

20. Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141-155. doi:10.1146/annurev-med-042909-093756

21. Armah KA, McGinnis K, Baker J, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55(1):126-136. doi:10.1093/cid/cis406

22. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1359-1369. doi:10.1093/infdis/jit043

23. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2012;26(7):867-875. doi:10.1097/QAD.0b013e328351f68f

24. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(2):111-145. doi:10.2165/00003088-200544020-00001

25. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):905-912. doi:10.1016/S1470-2045(11)70056-0

26. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55(9):1228-1235. doi:10.1093/cid/cis613

27. Poorolajal J, Hooshmand E, Mahjub H, Esmailnasab N, Jenabi E. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public Health*. 2016;139:3-12. doi:10.1016/j.puhe.2016.05.004

28. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860. doi:10.1056/NEJM199803263381301
29. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 2003;362(9377):22-29. doi:10.1016/s0140-6736(03)13802-0
30. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):753-762. doi:10.1093/jnci/djr076
31. Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer*. 2001;94(5):753-757. doi:10.1002/ijc.1528
32. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008;148(10):728-736. doi:10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005
33. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS Lond Engl*. 2009;23(1):41-50. doi:10.1097/QAD.0b013e328317cc2d
34. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2003;32(5):527-533. doi:10.1097/00126334-200304150-00010
35. Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989-2002. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;39(9):1380-1384. doi:10.1086/424883
36. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2006;41(2):194-200. doi:10.1097/01.qai.0000179459.31562.16

37. Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):121-130. doi:10.1093/ije/dyh307
38. Selik RM, Byers RH, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2002;29(4):378-387. doi:10.1097/00126334-200204010-00009
39. Smith AJB, Varma S, Rositch AF, Levinson K. Gynecologic cancer in HIV-positive women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):194-207.e5. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.022
40. Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, et al. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85,268 women with AIDS. *Br J Cancer.* 2006;95(5):642-648. doi:10.1038/sj.bjc.6603282
41. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS Lond Engl.* 2007;21(14):1957-1963. doi:10.1097/QAD.0b013e3282ed6338
42. Giaquinto C, Del Mistro A, De Rossi A, et al. Vulvar carcinoma in a 12-year-old girl with vertically acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics.* 2000;106(4):E57. doi:10.1542/peds.106.4.e57
43. Lee YC, Holcomb K, Buhl A, Holden J, Abulafia O. Rapid progression of primary vaginal squamous cell carcinoma in a young HIV-infected woman. *Gynecol Oncol.* 2000;78(3 Pt 1):380-382. doi:10.1006/gyno.2000.5924
44. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1990;38(3):377-382. doi:10.1016/0090-8258(90)90077-x
45. Krebs - Krebs der Vulva. Krebsdaten.de. Published April 14, 2021. Accessed November 30, 2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs_node.html
46. Gaß P. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. Published online 2020:181.

47. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention Des Zervixkarzinoms. Published online March 2020. Accessed November 30, 2020. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom_Praevention/LL_Praevention_des_Zervixkarzinoms_Langversion_1.1.pdf
48. Giorda G, Vaccher E, Volpe R, DePiero G, Tirelli U, Scarabelli C. An unusual presentation of vulvar carcinoma in a HIV patient. *Gynecol Oncol*. 1992;44(2):191-194. doi:10.1016/0090-8258(92)90038-k
49. Wright TC, Koulos JP, Liu P, Sun XW. Invasive vulvar carcinoma in two women infected with human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol*. 1996;60(3):500-503. doi:10.1006/gyno.1996.0083
50. Massad LS, Ahuja J, Bitterman P. Verrucous carcinoma of the vulva in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):315-318. doi:10.1006/gyno.1998.5307
51. Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS Lond Engl*. 2016;30(6):859-868. doi:10.1097/QAD.0000000000000984
52. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(10):1060-1078. doi:10.1055/a-0919-4959
53. Bradbury M, Xercavins N, García-Jiménez Á, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Clinical Presentation, Management, and Outcomes in Relation to HIV Infection Status. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(1):7-12. doi:10.1097/LGT.0000000000000431
54. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93(3):211-224. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.09.002
55. Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol*.

2013;131(2):380-385. doi:10.1016/j.ygyno.2013.08.012

56. Shah CA, Goff BA, Lowe K, Peters WA, Li CI. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1038-1045. doi:10.1097/AOG.0b013e31819fe844

57. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386. doi:10.1002/ijc.29210

58. Krebs - Gebärmutterhalskrebs. Accessed April 16, 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebarmutterhalskrebs_node.html

59. Strickler HD. Does HIV/AIDS have a biological impact on the risk of human papillomavirus-related cancers? *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(16):1103-1105. doi:10.1093/jnci/djp236

60. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F

61. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9590):890-907. doi:10.1016/S0140-6736(07)61416-0

62. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/26-34. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.026

63. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009;45(15):2632-2639. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.019

64. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2008;43(4 Suppl):S5-25, S25.e1-41. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.07.009

65. Robert-Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2020/2021. Published online August 20, 2020.

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/34_20.pdf?__blob=publicationFile

66. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44(2):265-272.
67. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD002225. doi:10.1002/14651858.CD002225.pub2
68. Wang N, Guan QL, Wang K, et al. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(1):103-108. doi:10.1007/s00404-010-1385-5
69. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006469. doi:10.1002/14651858.CD006469.pub2
70. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevoidis E, Ioannidis JPA. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1):24-38. doi:10.1016/j.ctrv.2006.09.007
71. Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2007;17(6):1194-1204. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00900.x
72. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9581):59-67. doi:10.1016/S0140-6736(07)61050-2
73. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS Lond Engl.* 2006;20(12):1645-1654. doi:10.1097/01.aids.0000238411.75324.59
74. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(14):1062-1071. doi:10.1093/jnci/95.14.1062

75. Massad LS, Fazzari MJ, Anastos K, et al. Outcomes after treatment of cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11(2):90-97. doi:10.1097/01.lgt.0000245038.06977.a7
76. Stewart DE, Buchegger PM, Lickrish GM, Sierra S. The effect of educational brochures on follow-up compliance in women with abnormal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*. 1994;83(4):583-585. doi:10.1097/00006250-199404000-00016
77. Ell K, Vourlekis B, Muderspach L, et al. Abnormal cervical screen follow-up among low-income Latinas: Project SAFE. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002;11(7):639-651. doi:10.1089/152460902760360586
78. Lacey L, Whitfield J, DeWhite W, et al. Referral adherence in an inner city breast and cervical cancer screening program. *Cancer*. 1993;72(3):950-955. doi:10.1002/1097-0142(19930801)72:3<950::aid-cnrcr2820720347>3.0.co;2-s
79. Massad LS, Verhulst SJ, Hagemeyer M, Brady P. Knowledge of the cervical cancer screening process among rural and urban illinois women undergoing colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2006;10(4):252-255. doi:10.1097/01.lgt.0000225901.82831.1c
80. Holcomb B, Bailey JM, Crawford K, Ruffin MT. Adults' knowledge and behaviors related to human papillomavirus infection. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(1):26-31. doi:10.3122/jabfm.17.1.26
81. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: a systematic review. *Prev Med*. 2008;46(2):87-98. doi:10.1016/j.ypmed.2007.09.003
82. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. *HIV Med*. 2016;17(1):7-17. doi:10.1111/hiv.12271
83. Massad LS, Hessol NA, Darragh TM, et al. Cervical cancer incidence after up to 20 years of observation among women with HIV. *Int J Cancer*. 2017;141(8):1561-1565. doi:10.1002/ijc.30866
84. Fletcher FE, Vidrine DJ, Tami-Maury I, et al. Cervical cancer screening adherence among HIV-positive female smokers from a comprehensive HIV clinic. *AIDS Behav*. 2014;18(3):544-554. doi:10.1007/s10461-013-0480-6

85. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice.*; 2014. Accessed April 16, 2021. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf?ua=1
86. Petry KU, Köchel H, Bode U, et al. Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol.* 1996;60(1):30-34. doi:10.1006/gyno.1996.0007
87. Ferreira MP, Coghill AE, Chaves CB, et al. Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer. *AIDS Lond Engl.* 2017;31(4):523-531. doi:10.1097/QAD.0000000000001367
88. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):577-586. doi:10.1093/jnci/dji073
89. Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A, et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV)- and Non-HIV-Associated Immunosuppression and Risk of Cervical Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):47-55. doi:10.1097/AOG.0000000000002371
90. Rahangdale L, Sarnquist C, Yavari A, Blumenthal P, Israelski D. Frequency of cervical cancer and breast cancer screening in HIV-infected women in a county-based HIV clinic in the Western United States. *J Womens Health* 2002. 2010;19(4):709-712. doi:10.1089/jwh.2009.1412
91. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, et al. Low incidence of invasive cervical cancer among HIV-infected US women in a prevention program. *AIDS Lond Engl.* 2004;18(1):109-113. doi:10.1097/00002030-200401020-00013
92. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2018;5(1):e45-e58. doi:10.1016/S2352-3018(17)30149-2

93. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis*. 2010;201(5):681-690. doi:10.1086/650467
94. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(11):1638-1647. doi:10.1093/cid/cit497
95. Grover S, Bvochora-Nsingo M, Yeager A, et al. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Survival and Acute Toxicities From Chemoradiation Therapy for Cervical Cancer Patients in a Limited-Resource Setting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(1):201-210. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.01.067
96. Krebs - Gebärmutterkörperkrebs. Accessed April 16, 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterkoerperkrebs/gebaermutterkoerperkrebs_node.html
97. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0. Published online April 2018. Accessed February 26, 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
98. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9470):1543-1551. doi:10.1016/S0140-6736(05)66455-0
99. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85(2):304-313. doi:10.1016/0029-7844(94)00383-O
100. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(3). doi:10.1093/jnci/djv350
101. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass

- index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2010;19(12):3119-3130. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0832
102. DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(25):4151-4159. doi:10.1200/JCO.2007.14.0921
103. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*. 2010;126(1):208-216. doi:10.1002/ijc.24672
104. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-1374. doi:10.1007/s00125-007-0681-5
105. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):89-98. doi:10.1097/AOG.0000000000000563
106. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):292-299. doi:10.1097/AOG.0000000000000356
107. Emons G, Steiner E. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. *Gynäkol*. 2018;51(12):996-999. doi:10.1007/s00129-018-4333-2
108. Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Fleege JC, van der Putten HW, Bezemer PD. Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. *Pathol Res Pract*. 1992;188(7):856-859. doi:10.1016/S0344-0338(11)80244-X
109. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):124-128. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.436

110. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, et al. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(10):1028-1042. doi:10.1055/s-0035-1558120
111. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD003175. doi:10.1002/14651858.CD003175.pub2
112. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD010681. doi:10.1002/14651858.CD010681.pub2
113. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2008;44(6):808-818. doi:10.1016/j.ejca.2008.01.019
114. Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):22-26. doi:10.1016/j.ygyno.2012.06.020
115. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2000;79(2):147-153. doi:10.1006/gyno.2000.6001
116. Riera C, Legrand JC, Marechal M, Nagel J. Early relapse of endometrial cancer in a patient infected with HIV. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(21):e377-379. doi:10.1200/JCO.2012.46.1491
117. Krebs - Eierstockkrebs. Krebsdaten.de. Published March 30, 2021. Accessed November 30, 2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs_node.html
118. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Published online March 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>

119. Rose PG, Cheeseman SH. Advanced ovarian carcinoma managed in an HIV-positive patient. *Gynecol Oncol*. 1993;48(1):132-134.
doi:10.1006/gyno.1993.1022
120. Gupta RA, Tejada LV, Tong BJ, et al. Cyclooxygenase-1 is overexpressed and promotes angiogenic growth factor production in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2003;63(5):906-911.
121. Suneja G, Shiels MS, Angulo R, et al. Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(22):2344-2350. doi:10.1200/JCO.2013.54.8644
122. Suneja G, Lin CC, Simard EP, Han X, Engels EA, Jemal A. Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2016;122(15):2399-2407. doi:10.1002/cncr.30052
123. LEVINSON KL, RIEDEL DJ, OJALVO LS, et al. Gynecologic Cancer in HIV infected Women: Treatment and Outcomes in a Multi-institutional Cohort. *AIDS Lond Engl*. 2018;32(2):171-177. doi:10.1097/QAD.0000000000001664
124. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. 2005;104(7):1505-1511. doi:10.1002/cncr.21334
125. Leitao MM, White P, Cracchiolo B. Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2008;112(12):2683-2689.
doi:10.1002/cncr.23504
126. Wu X, Matanoski G, Chen VW, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):2873-2882. doi:10.1002/cncr.23757
127. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. Okulicz JF, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e81355. doi:10.1371/journal.pone.0081355
128. Gallagher B, Wang Z, Schymura MJ, Kahn A, Fordyce EJ. Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am J Epidemiol*. 2001;154(6):544-556. doi:10.1093/aje/154.6.544

129. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA, For the HIV/AIDS Cancer Match Study. AIDS-Related Cancer and Severity of Immunosuppression in Persons With AIDS. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007;99(12):962-972. doi:10.1093/jnci/djm010
130. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer.* 2008;123(1):187-194. doi:<https://doi.org/10.1002/ijc.23487>
131. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of Human Papillomavirus–Associated Cancers Among Persons With AIDS. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2009;101(16):1120-1130. doi:10.1093/jnci/djp205

11. Anhang

Tabelle 5 CDC-Klassifikation⁹

Laborkategorien		Klinische Kategorien	
CD ₄ -Helferzellzahl	A: asymptomatisch	B: Symptome	C: AIDS
1 >500/μl	A1	B1	C1
2 200-499/μl	A2	B2	C2
3 <200/μl	A3	B3	C3

Tabelle 6 klinische Kategorien der CDC-Klassifikation⁹

Kategorie A	Kategorie B
persistierende generalisierte Lymphadenopathie	bazilläre Angiomatose
akut symptomatische Primärfektion	oropharyngeale Candidainfektion
	vulvovaginale Candidainfektion >1 Monat o. therapierefraktär
	zervikale Dysplasie, Carcinoma in situ
	Fieber >38,5°C
	>4 Wochen Diarrhö
	orale Haarzelleukoplakie
	1 Jahr Herpes Zoster mehrerer Dermatome
	Immunthrombozytopenie
	Listeriose
	Polyneuropathie
	Entzündungen im kleinen Becken

Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen

Pneumocystis jirovecii Pneumonie

Toxoplasmose Enzephalitis

Zytomegalievirus (CMV)-Retinitis

generalisierte CMV-Infektion

ösophageale Candidainfektion

chronische Ulzerationen, Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis durch den Herpes-simplex-Virus (HSV)

rezidivierende Salmonellenseptikämie

rezidivierende Pneumonien

extrapulmonale Kryptokokkeninfektion

chronisch intestinale Kryptosporidieninfektion

chronisch intestinale Isospora belli Infektion

disseminierte extrapulmonale Histoplasmose

Tuberkulose

Infektion mit Mykobakterium avium Komplex oder Mykobakterium kansasii

HIV-Enzephalitis

Kaposi-Sarkom

maligne Lymphome

invasives Zervixkarzinom

Wastingsyndrom

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Methodisch erfasste Daten:

1. Demographische Daten

- Alter bei Baseline
- Ethnie
- BMI
- Komorbiditäten (Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, psychiatrische Erkrankungen)
- Sterbedatum

2. HIV-spezifische Daten

- Primäres HIV-Transmissionsrisiko
- CDC-Stadium bei Baseline
- Koinfektionen (Lues, Hepatitis B und C, Toxoplasmose, CMV, Herpes simplex, Pneumocystis jirovecii, Tuberkulose, Candida, HPV)
- Datum 1. positiver HIV-Test
- Zeitraum zwischen 1. positivem HIV-Test und Baseline
- Datum Beginn 1. antiretrovirale Therapie
- Jahre unter antiretroviraler Therapie bis Baseline
- Wirkstoffe der antiretroviralen Therapie
- CD₄-Helferzellzahl und Viruslast zum Zeitpunkt der Malignomdiagnose

3. Malignom-spezifische Daten

- Datum der Malignomdiagnose
- Tumorentität (Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom, Zervixkarzinom, Uteruskarzinom, Ovarialkarzinom)
- Stadium und Grading des Tumors
- Anzahl an Rezidiven
- Therapie des Malignoms:
 - Operation
 - Neoadjuvante Chemotherapie + OP

- OP + Radiatio
- OP + Radiochemotherapie
- definitive Chemotherapie
- definitive Radiochemotherapie
- Remission
- Vorliegen von Zweitmalignomen
- Gründe für eine nicht leitliniengerechte Therapie wurden klassifiziert:
 - keine Therapie
 - inkorrekte Therapie
 - Therapieverweigerung
 - kein Follow-Up
 - soziale Faktoren
 - Toxizität der Behandlung
 - Komorbiditäten
 - Progression der Erkrankung
 - unbekannte Gründe

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. El-Balat für die Betreuung dieser Arbeit. Insbesondere der konstruktive Austausch war stets eine große Hilfe. Auch danke ich Frau Dr. Schmeil für die Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan und Frau Husmann für ihre Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, Bernd und Jacqueline Albrecht, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir zusammen mit meiner Schwester, Robyn Lyn Albrecht, viel Geduld und Liebe während der Arbeit an dieser Dissertation entgegenbrachten. Die uneingeschränkte Unterstützung meiner Familie war stets ein großer Rückhalt für mich, der maßgeblich zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Verwandten und Freunden, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützten und aufgemuntert haben.

13. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Therapie und Outcome gynäkologischer Tumoren bei HIV-infizierten Patientinnen

Am Spital Ulster in der Frauenheilkunde unter Betreuung und Anleitung von PD. Dr. Ahmed El-Balat mit Unterstützung durch Prof. Dr. Christoph Stephan ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt, 03.11.2022

(Ort, Datum)

(Unterschrift)