

Aus der Abteilung für
Infektions- und Tropenmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Hölscher

**Gebärmutterhalskrebs in Tansania:
Diagnostik, Zugang zu Therapien und Überlebensraten
bei HIV infizierten und nicht-infizierten Frauen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Laura Glasmeyer

aus

Hamburg

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Hölscher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Theresa Kolben
PD Dr. Verena Hoffmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Arne Kroidl

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2024

Vorwort

Weite Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Glasmeyer L, Mcharo RD, Torres L, Lennemann T, Danstan E, Mwinuka N, Judick M, Mueller W, Mbuya W, Holscher M, Lelle R, Geldmacher C, Kroidl A, France JR. Long-term follow-up on HIV infected and non-infected women with cervical cancer from Tanzania: staging, access to cancer-directed therapies and associated survival in a real-life remote setting. *BMC Cancer*. 2022;22(1)

Mcharo R, Lennemann T, France J, Torres L, Gari M, Mbuya W, Mwalongo W, Mahenge A, Bauer A, Mnkai J, Glasmeyer L, Judick M, Paul M, Schroeder N, Msomba B, Sembo M, Chiwerengo N, Hoelscher M, Geisenberger O, Lelle RJ, Saathoff E, Maboko L, Chachage M, Kroidl A, Geldmacher C. HPV Type Distribution in HIV Positive and Negative Women With or Without Cervical Dysplasia or Cancer in East Africa. *Front Oncol*. 2021;11:763717.

Erste Daten dieser Arbeit wurden auf der *Conference on Tropical Medicine and Global Health* in München im April 2019 im Rahmen eines Vortrags präsentiert.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Vorwort | 3 |
| Zusammenfassung | 5 |
| Abbildungsverzeichnis | 6 |
| Tabellenverzeichnis | 6 |
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| 1. Einleitung | 8 |
| 1.1. Entdeckung der Krebsvorsorge..... | 8 |
| 1.2. Zervixkarzinom: Ätiologie, Prävention, Stadieneinteilung und Therapie | 8 |
| 1.3. Zervixkarzinom im Kontext einer HIV-Infektion | 11 |
| 1.4. Globale Ungleichverteilung der Gebärmutterhalskrebskrise und die Agenda der WHO..... | 12 |
| 1.5. HIV- und Krebsvorsorge in Tansania..... | 13 |
| 1.6. 2H-Studie: HIV und HPV in Mbeya, Tansania | 16 |
| 2. Forschungsfragen | 17 |
| 2.1. Forschungsfragen der 2H-Studie | 17 |
| 2.2. Versorgung des Zervixkarzinoms in Tansania..... | 17 |
| 3. Material und Methoden | 19 |
| 3.1. Studiendesign..... | 19 |
| 3.2. Studiensetting und Studienpopulation..... | 19 |
| 3.3. Studiendurchführung..... | 19 |
| 3.4. Datenerhebung | 21 |
| 3.5. Datenauswertung..... | 21 |
| 3.6. Ethische Grundsätze, Freiwilligkeit, Datenschutz | 22 |
| 4. Ergebnisse | 23 |
| 4.1. Querschnittsanalyse..... | 25 |
| 4.1.1. Basischarakteristika der Studienpopulation | 25 |
| 4.1.2. Anbindung nach Diagnosestellung an das Gesundheitssystem | 28 |
| 4.1.3. Erhaltene Tumorbehandlungen..... | 30 |
| 4.2. Longitudinale Überlebensanalyse und Risikofaktoren | 32 |
| 5. Diskussion | 35 |
| 6. Schlussfolgerung | 39 |
| 7. Literaturverzeichnis | 40 |
| Danksagung..... | 46 |
| Affidavit..... | 47 |
| Lebenslauf..... | 48 |
| Publikationsliste..... | 49 |

Zusammenfassung

Gebärmutterhalskrebs ist eine der wenigen Tumorerkrankungen, die als nahezu vollständig vermeidbar gilt. Dies liegt an präventiven Impf- und Screening-Programmen, gezielten Untersuchungen, die durch die Identifikation von Tumorstadien und frühen Tumorstadien eine frühzeitige Behandlung möglich machen. Der Großteil der Frauen erkrankt global betrachtet in einkommensschwachen Ländern, dabei ist das subsaharische Afrika durch die Überlappung einer hohen Last an HIV und Gebärmutterhalskrebs besonders betroffen. Die meisten Daten zur Versorgung von Gebärmutterhalskrebs liegen aus einkommensstarken Ländern vor. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Versorgung in einem einkommensschwachen Land, Tansania, unter Berücksichtigung des Einflusses einer HIV-Koinfektion darzustellen.

Es handelt sich um eine observierende, prospektive, longitudinale Kohortenstudie, die zwischen 2013 und 2019 Frauen aus dem nationalen Vorsorgeprogramm mit der Diagnose Gebärmutterhalskrebs einbezog. Alle Frauen erhielten eine Überweisung zum *Staging* und zur Therapieberatung durch einen Gynäkologen. Jährliche Nachuntersuchungen hatten zum Ziel, die erfolgreiche Verlinkung der Frauen mit dem Gesundheitssystem, erhaltene Interventionen und das Überleben zu erfassen. Es wurden Faktoren, welche die Adhärenz beeinflussen, Kaplan-Meier-Überlebensgraphen und Poisson-Regressionsanalysen zur Bestimmung der Mortalitätsraten 2 Jahre nach Diagnosestellung berechnet.

270 Frauen wurden eingeschlossen, für 98,9 % lag eine histologische Sicherung und für 68,5 % ein *Staging* der Diagnose vor. Eine HIV-Infektion bestand bei 123 Frauen (45,6 %). Die meisten Frauen wurden vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert, der Großteil (84,9 %) im fortgeschrittenen Stadium. HIV-infizierte Frauen waren bei Diagnosestellung 11 Jahre jünger (medianes Erkrankungsalter 44,8 vs. 55,9 Jahre). Die mediane Nachuntersuchungszeit lag bei 11,9 Monaten (Spannweite 0,2 - 67,2 Monate) und war durch hohe Mortalitätsraten gekennzeichnet. Die longitudinalen Überlebensdaten – verfügbar für 231 Frauen – zeigten ein medianes Überleben im frühen Tumorstadium von 38,3 Monaten, im fortgeschrittenen Tumorstadium von 16 Monaten und im Endstadium von 6,5 Monaten. Ein Jahr nach Diagnosestellung waren 42 % der Frauen verstorben. Die Therapieadhärenz war mit einem höherem Bildungsniveau und einer HIV-Koinfektion assoziiert. Ein relevanter Anteil der Frauen (30 %) erhielt keine Tumortherapien. Die am häufigsten durchgeführte Therapie war eine kombinierte Radiochemotherapie (27,8 %), chirurgisch wurden 8,1 % der Frauen versorgt. Erhaltene Therapien waren mit niedrigeren Mortalitätsraten assoziiert. Eine HIV-Koinfektion hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach Diagnose. Die Therapieadhärenz war mit einem höherem Bildungsniveau und einer HIV-Koinfektion assoziiert.

Die Datenauswertung dieser Arbeit ermöglicht einen Einblick in den (inter-)nationalen Ausbau der Gesundheitssysteme und das Herausarbeiten spezifischer Herausforderungen in der Patienten- und Patientinnen-orientierten Versorgung – in diesem Fall mithilfe von Daten aus dem südlichen Hochland von Tansania.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Stadienadaptiertes Behandlungskonzept des Zervixkarzinoms..... | 10 |
| Abbildung 2: (a) Inzidenzraten und (b) Mortalitätsraten für Gebärmutterhalskrebs weltweit..... | 13 |
| Abbildung 3: HIV-Prävalenz in Tansania..... | 14 |
| Abbildung 4: STROBE-Flussdiagramm zur Studienpopulation und longitudinalen Datenauswertung..... | 23 |
| Abbildung 5: Verteilung der Altersgruppen bei Diagnosestellung | 25 |
| Abbildung 6: (a) Verteilung der Tumorstadien bei Frauen mit und (b) ohne HIV-Infektion..... | 27 |
| Abbildung 7: Medizinische Versorgung nach Diagnosestellung..... | 29 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion nach Erkrankungsstadium..... | 32 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion nach HIV-Infektionsstatus..... | 33 |
| Abbildung 10: Risikofaktoren der Mortalitätsraten 2 Jahre nach Diagnosestellung | 34 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach der FIGO-Klassifikation von 2009..... | 9 |
| Tabelle 2: Querschnittsanalyse | 26 |
| Tabelle 3: Spezifische Basischarakteristika bei HIV-Koinfektion..... | 28 |
| Tabelle 4: Adhärenz und Zugang zu Behandlungen..... | 30 |
| Tabelle 5: Behandlungen nach FIGO-Stadium | 31 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| cART | Kombinierte antiretrovirale Therapie |
| CIN | Zervikale Intraepitheliale Neoplasie |
| CTC | HIV Care and Treatment Center |
| DFG | Deutsche Forschungsgemeinschaft |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| GIZ | Gesellschaft für internationale Zusammenarbeit |
| HIV | Humanes Immundefizienz Virus |
| HPV | Humanes Papillomavirus |
| HR-HPV | Hochrisiko Humanes Papillomavirus |
| HSIL | High-grade Squamous Intraepithelial Lesion |
| IRR | Incidence Rate Ratio |
| LMIC | low- and middle-income countries |
| LSIL | low-grade Squamous Intraepithelial Lesion |
| LTFU | Lost to Follow Up |
| MMRC | Mbeya Medical Research Center |
| MZRH | Mbeya Zonal Referral Hospital |
| n. a. | nicht angegeben |
| n. b. | nicht berechenbar |
| NIMR | National Institute for Medical Research |
| ORCI | Ocean Road Cancer Institute |
| PEPFAR | President's Emergency Plan for AIDS Relief |
| THIS | Tanzania HIV Impact Survey |
| VIA | Visual Inspection with acetic Acid |
| WHO | World Health Organization |

1. Einleitung

Gebärmutterhalskrebs ist weltweit die vierthäufigste Krebserkrankung. Jährlich werden ca. 600 000 Neudiagnosen gestellt und ca. 350 000 Frauen versterben an dieser Diagnose. (1) Global betrachtet, liegt eine Ungleichverteilung der Neuerkrankungen und Todesfälle vor. Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen (*low- and middle-income countries*, LMICs) sind mit 90 % der Neuerkrankungen und Todesfälle weltweit am stärksten betroffen. (1, 2) In Ländern mit niedrigem Einkommen erkrankt 1 von 24 Frauen bis zum Alter von 79 Jahren an Gebärmutterhalskrebs. (1)

Mithilfe etablierter Maßnahmen ist Gebärmutterhalskrebs nahezu vollständig vermeidbar. Hierunter fallen Impfungen als Primärprävention gegen das Humane Papillomvirus (HPV) und nationale Gebärmutterhalskrebs-Screening-Programme zur Identifikation und Behandlung von Krebsvorstufen als Sekundärprävention. (3) Der Grund für das weltweite Ungleichgewicht in Bezug auf die Erkrankungslast besteht im unterschiedlichen Stand der Einführung dieser präventiven Maßnahmen in den verschiedenen Ländern.

1.1. Entdeckung der Krebsvorsorge

Georgios Papanicolaou und Aurel Babeş erforschten ab 1920 eine nicht-invasive Methode, Krebsvorläuferzellen aus Abstrichen der Zervix mit dem Mikroskop zu erkennen. (4) Dies publizierte G. Papanicolaou erstmalig 1928, ohne Widerhall in der weltweiten Forschergemeinschaft zu erfahren. (5) Fünfzehn Jahre später tat er sich mit dem Gynäkologen und Pathologen Herbert F. Trau sowie dem Gynäkologen Andrew Marchetti zusammen und gemeinsam entwickelten sie den sogenannten PAP-Test als international anerkanntes Screening-Instrument für Krebszellen und Krebsvorläuferzellen. (6) Seit 1971 wird in Deutschland nach zellulären Veränderungen des Gebärmutterhalses systematisch *gescreent*. (3) Mit der Möglichkeit, systematisch und gezielt Frauen zu untersuchen, ließ sich die Gebärmutterhalskrebsinzidenz im Zeitraum von 20 Jahren um 40,6 % und die Mortalität um 44,5 % senken. (7, 8)

Harald zur Hausen erkannte 1976 Parallelen zwischen der epidemiologischen Verteilung von Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) und Gebärmutterhalskrebs. (9) Bezüglich *Condylomata acuminata* waren sowohl der Pathomechanismus über die HPV-Infektion als auch die Übertragung durch Sexualverkehr etabliertes Wissen. Er stellte die Hypothese auf, Gebärmutterhalskrebs werde ebenfalls durch eine Infektion mit HPV ausgelöst. Die Assoziation von HP-Viren mit anderen Karzinomen – zu der Zeit bekanntermaßen onkogene DNA-Viren – wurde bereits diskutiert. Schließlich konnte Harald zur Hausen 1984 seine Hypothese mit Identifikation der häufigsten HPV-Subtypen 16 und 18 in Gewebeproben von Frauen, die an Gebärmutterhalskrebs erkrankt waren, bestätigen. (10) Er warb 1986 bereits für die Entwicklung präventiver Impfungen.

Erste Ergebnisse in Vorbereitung auf die Impfstoffentwicklung präsentierten 1991 Ian Frazer und Jian Zhou. Sie entwickelten stabile HPV-ähnliche Proteine. (11) Mit der Impfung dieser Proteine gelang es ihnen 2002, starke Antikörperantworten zu generieren. (12) Im Jahr 2006 wurde der erste HPV-Impfstoff, Gardasil®, vom Pharmakonzern Merck am Markt eingeführt.

Durch seine Vorarbeit im Bereich der Tumorstudiologie und für den potenziellen Einfluss auf die globale Gesundheit wurde Harald zur Hausen 2008 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

1.2. Zervixkarzinom: Ätiologie, Prävention, Stadieneinteilung und Therapie

Gebärmutterhalskrebs wird in 99 % der Fälle durch eine HPV-Infektion verursacht, dabei ist in 50 - 60 % der Tumore der Subtyp HPV 16, in weiteren 10 - 20 % HPV 18 als Ursache auszumachen. (3, 13) Für viele Länder

liegen zur Verteilung der HPV-Subtypen keine ausreichenden Daten vor. Die große Mehrheit der sexuell aktiven Menschen (85 - 90 %) infizieren sich im Laufe ihres Lebens früher oder später mit HPV, manche auch mehrfach. (13, 14) HPV infiziert Basalzellen im Bereich der Transformationszone und kann über Dysregulation den Zellzyklus der Zellen beeinflussen. Fast alle akuten HPV-Infektionen bleiben subklinisch. Gleichwohl können auch Zellveränderungen im Bereich der Transformationszone zwischen Platten- und Schleimhautepithel am Gebärmutterhals entstehen wie beispielsweise Condylomata acuminata (Feigwarzen) und niedrig- oder hochgradige plattenepitheliale Läsionen (*low- and high-grade squamous intraepithelial lesions*, LSIL und HSIL). Die viralen onkogenetischen Schlüsselproteine E6 und E7 bauen u. a. die Tumorsuppressorproteine p53, den sogenannten „Wächter des Genoms“, und das Retinoblastomprotein pRb ab. Durch die vielen Interaktionen der beiden Proteine E6 und E7 kann es zur ungehemmten Zellproliferation und Immortalisierung der Zellen kommen, die DNA wird geschädigt und die Immunantwort gehemmt. (15) So können in seltenen Fällen bösartige Zellveränderungen entstehen, die dann u. a. durch den Abbau von p53 nicht in die Apoptose, also den strukturierten Zelltod, geschickt werden, sondern weiter proliferieren. (16)

Tabelle 1 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach der FIGO-Klassifikation von 2009

| FIGO-Stadium | Kriterien |
|--------------|--|
| Stadium I | Das Karzinom begrenzt sich strikt auf die Zervix |
| IA | Invasives Karzinom ≤ 5 mm Tiefe und ≤ 7mm Breite, mikroskopisch sichtbar |
| IB | Klinisch sichtbare Läsion ≥ 5mm |
| Stadium II | Wachstum über den Uterus hinaus, aber nicht über die Beckenwand oder in das untere Drittel der Vagina reichend |
| IIA | Ohne Infiltration des Parametriums |
| IIB | Mit Infiltration des Parametriums |
| Stadium III | Wachstum in das untere Drittel der Vagina und/oder bis zur Beckenbodenmuskulatur reichend und/oder eine Hydronephrose verursachend |
| IIIA | In das untere Drittel der Vagina reichend |
| IIIB | Bis zur Beckenbodenmuskulatur reichend und/oder eine Hydronephrose oder Nierenfunktionseinschränkung verursachend |
| Stadium IV | Über das Becken hinaus reichend oder die Schleimhaut von Blase und/oder Rektum betreffend und/oder Fernmetastasen |
| IVA | Infiltration von Nachbarorganen |
| IVB | Fernmetastasen |

Die Einteilung nach der FIGO-Klassifikation ermöglicht den internationalen Vergleich von Krebspopulationen und die Entwicklung stadienadaptierter Behandlungsempfehlungen. Die Einteilung erfolgt nach klinischer Untersuchung und, wenn verfügbar, sonographischen und histologischen Befunden. (17)

In 40 % der Fälle bleibt eine akute Infektion über 6 Monate, in 10 - 15 % der Fälle noch länger persistent nachweisbar. Eine Persistenz der Infektion erhöht das Risiko für bösartige Veränderungen, da die Wahrscheinlichkeit der Proliferation von entarteten Zellen steigt. (13, 16) In ca. 70 % der Fälle kann das Immunsystem die Infektion innerhalb eines Jahres so weit kontrollieren, dass das Virus nicht mehr

nachweisbar ist. Des Öfteren werden entstandene zelluläre Veränderungen zurückgebildet. (13) Insbesondere Infektionen mit sogenannten Hoch-Risiko-HPV-Subtypen (HR-HPV), zu denen u. a. die Subtypen 16 und 18 zählen, können, wenn sie über Jahre bestehen, die Wahrscheinlichkeit für Krebsvorstufen und im weiteren Verlauf für Krebs erhöhen. Der voranschreitende Prozess von der Ausbildung von Läsionen zu Krebs wird als Progression bezeichnet. (13) In dem langsamen Tempo dieser Progression besteht das hohe Potenzial der Früherkennungsuntersuchungen: zwischen nachweisbarer Infektion, zellulären Veränderungen und der Ausbildung von Krebs liegen bei gesundem Immunsystem ca. 15 - 20 Jahre. (14)

Die Prävention von Gebärmutterhalskrebs setzt sich aus drei Komponenten zusammen: der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. Unter Primärprävention lassen sich Maßnahmen zusammenfassen, die eine HPV-Infektion primär verhindern sollen: Zu diesen gehören geschützter Geschlechtsverkehr und führend die Impfprogramme. (3) Sekundär präventive Maßnahmen erkennen eine bereits entstandene Infektion und/oder zelluläre Veränderung frühzeitig noch vor Ausbildung des Krebses. Diese beinhalten HPV-Testungen und das zytologische Screening. (3) Ist einmal die Diagnose Gebärmutterhalskrebs gestellt, kommt es zur Tertiärprävention, um das Voranschreiten der Erkrankung und die Sterblichkeit zu senken. Dabei spielen verschiedene Therapiekonzepte eine Rolle: operative und medikamentöse Therapien, Bestrahlungen sowie Kombinationsbehandlungen. (3) Die Behandlung erfolgt je nach Tumorstadium. Dieses wird nach der Klassifikation der internationalen Föderation für Gynäkologie und Geburtsmedizin (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*, FIGO) ermittelt. Diesen Prozess der gezielten Umfelddiagnostik zur Stadienbestimmung nennt man *Staging*. (17) Dazu ist in Nichtindustrieländern führend die bimanuelle Untersuchung durch einen Gynäkologen notwendig. Die Einteilung in die verschiedenen Tumorstadien nach der FIGO-Klassifikation zeigt Tabelle 1.

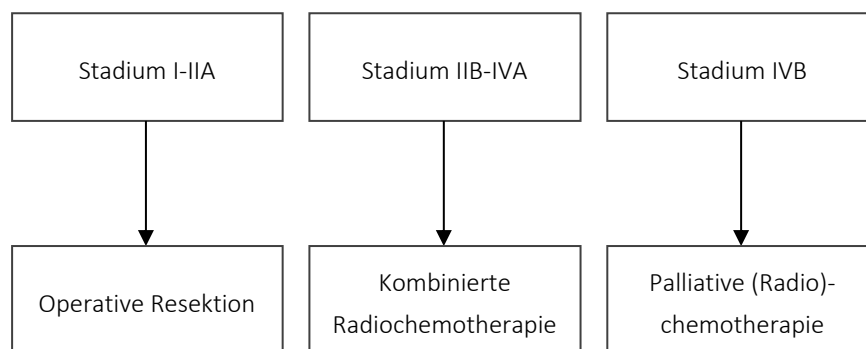


Abbildung 1 Stadienadaptiertes Behandlungskonzept des Zervixkarzinoms. Die Behandlung des Zervixkarzinoms erfolgt in Deutschland stadienadaptiert: In den lokalisierten Stadien (FIGO I - IIA) primär chirurgisch kurativ. Die regional fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIB - IVA) sollen mittels kombinierter Radiochemotherapie behandelt werden. Bei vorliegender Fernmetastasierung (FIGO IVB) kann eine Chemotherapie oder eine lokale Bestrahlung zur palliativen Leidensminderung erwogen werden. (3, 18)

Die Behandlungsmöglichkeiten können in chirurgische Interventionen, (Radio-)Chemotherapien und palliative Therapien unterteilt werden. Einen Überblick zur stadiengerechten Therapie visualisiert Abbildung 2. (3) In Deutschland erfolgt in den Stadien IA, IB und IIA die operative Versorgung, im angelsächsischen Raum ab IB bereits die primäre Radiochemotherapie. (3) Für die fortgeschrittene Erkrankung (Stadien IIB - IVA) wird in Deutschland die Cisplatin-haltige Radiochemotherapie mit Brachytherapie, also mittels einer lokal

in das obere Drittel der Vagina eingebrachten Strahlenquelle, empfohlen. (3) Im metastasierten Stadium IVB wird eine symptomorientierte, palliative Therapie angeboten. (3)

1.3. Zervixkarzinom im Kontext einer HIV-Infektion

Eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) führt u. a. über Bindung an den CD4-Rezeptor der exprimierenden T-Helferzellen zur Schwächung des Immunsystems und begünstigt in der Folge diverse opportunistische Erkrankungen. Das Endstadium der Erkrankung mit vollständiger Ausbildung des erworbenen Immunschwächesyndroms (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) ist durch die sogenannten AIDS-definierenden Erkrankungen gekennzeichnet, die u. a. invasiven Gebärmutterhalskrebs inkludieren. Eine HIV-Infektion wird mit kombinierter antiretroviraler Therapie (cART) behandelt. Die Therapie ist lebenslang durchzuführen. Im Rahmen dieser Behandlung wird die Viruslast supprimiert, dabei gelten in der Literatur unterschiedliche Suppressionsgrenzwerte. Im Allgemeinen wird eine HIV-RNA-Kopienanzahl von < 1000 Kopien/ml als niedrige Viruslast beschrieben. Besonders hervorzuheben sind Frauen, bei denen die Viruslast unter Therapie nicht mehr nachweisbar (<50 Kopien/ml) ist. Die Viruslast dient als paraklinischer Surrogatmarker für eine gute Adhärenz zur Behandlung mit cART. Es kommt zur Rekonstitution des Immunsystems mit steigenden CD4-Helferzellzahlen, diese dienen demzufolge als Surrogatmarker für den Immunstatus der HIV-Infizierten.

HIV-infizierte Frauen weisen aufgrund der erworbenen Immunschwäche ein erhöhtes Risiko auf, sich mit HPV zu infizieren. Dieses Risiko steigt, je niedriger die CD4-positiven T-Helferzellzahlen sind. (19, 20) Ein Abfall der CD4-Zellzahl unter < 200 Zellen/ μ l dient als Parameter zur Diagnose AIDS mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen. Aufgrund der Immunschwäche kommt es außerdem häufiger zu Mehrfachinfektionen mit verschiedenen HPV-Subtypen. (21) Durch die chronische Aktivierung des Immunsystems bei HIV-Infektion resultiert eine Schädigung von Schleimhautbarrieren sowie eine lokale Immundysregulation, was die Infektion mit HPV begünstigt. Zu diesen Faktoren trägt beispielsweise die Runterregulierung von zervikalen CD4-positiven Helferzellen bei. (22, 23) Bei der erfolgreichen Bekämpfung der HPV-Infektion spielt das Immunsystem die entscheidende Rolle, die vollständige Beseitigung des HPV wird als *Clearance* bezeichnet. Frauen mit hoher HIV-RNA-Last oder mit niedriger CD4-positiver T-Helferzellzahl gelingt es seltener, eine HPV-Infektion erfolgreich zu *clearen*. (19) Die HPV-Infektion bleibt damit über längere Jahre persistent. (20, 24) Bisherige Studien zu dem Effekt der cART auf die *Clearance*-Raten lassen widersprüchliche Ergebnisse erkennen. (20) Persistente HPV-Infektionen führen bei HIV-infizierten Frauen häufiger zur Progression von Läsionen als bei nicht HIV-infizierten Frauen. (20) Unabhängig von der CD4-Helferzellzahl zeigt eine Behandlung mit cART von der CD4-Helferzellzahl ein geringeres Risiko niedriggradiger, zervikaler Läsionen. (25) Eine spontane Rückbildung entstandener zervikaler Läsionen wird bei HIV-infizierten Frauen seltener beobachtet. (20) HIV-infizierte Frauen erkranken deutlich jünger als nicht-infizierte Frauen an Gebärmutterhalskrebs. (26-28) Daher empfehlen internationale Leitlinien das Screening auf zervikale Läsionen für HIV-infizierte Frauen bereits ab dem Alter von 21 bis 25 Jahren oder auch unabhängig vom Alter unmittelbar mit der ersten sexuellen Aktivität. Insgesamt zeigen Studien für HIV-infizierte Frauen ein fünf- bis neunfach erhöhtes Risiko der Progression der zellulären Veränderungen zu Gebärmutterhalskrebs, dabei steigt auch das Risiko Gebärmutterhalskrebs zu entwickeln mit niedrigerer CD4-Helferzellzahl. (2, 20, 29-31) Für Frauen in Botswana, Uganda und Nordtansania ist eine höhere Mortalität für das erste Jahr nach Krebsdiagnose bei HIV-Infektion nachgewiesen worden. (32-35) Die Einführung der Behandlung mit cART hat zu einer deutlichen Abnahme

der Mortalität bei AIDS geführt, jedoch nur mit geringem Effekt auf die Inzidenz und Mortalität durch zervikale Läsionen. (32, 36, 37)

1.4. Globale Ungleichverteilung der Gebärmutterhalskrebskrise und die Agenda der WHO

In den vergangenen 50 Jahre wurden in Ländern mit hohem Einkommen HPV-Impfungen, Tests und Screening-Algorithmen für Gebärmutterhalskrebs etabliert. Einige Erfolge dieser Maßnahmen zeichnen sich heute bereits ab: So wurden 2020 auf 100 000 Frauen in Ländern mit hohem Einkommen altersstandardisiert 8,4 Frauen mit Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert – mit einer Mortalität von 2,5 Frauen. (1) Im Vergleich dazu lag für Länder mit niedrigem Einkommen die Inzidenz auf 100 000 Frauen dagegen bei 23,8 und die Mortalität bei 17,4 und damit deutlich höher (Abbildung 2). (1) In Bezug auf das konkrete Beispiel von Tansania und Deutschland bedeutet das: Statistisch betrachtet, erkrankten 2020 8-mal so viele Frauen in Tansania wie in Deutschland (62,5 vs. 7,6 pro 100 000 Frauen) an Gebärmutterhalskrebs. Es verstarben 19-mal so viele (42,7 vs. 2,2 pro 100 000 Frauen) an der Krankheit. (1) Tansania gehört damit zu den mit am meisten betroffenen Ländern weltweit. Da sich die Belastung durch HIV und Gebärmutterhalskrebs im subsaharischen Afrika überschneidet, entfallen auf 6 Länder 50 % aller HIV-infizierten Frauen mit Gebärmutterhalskrebs: Tansania, Malawi, Mozambique, Südafrika, Uganda und Simbabwe. (31) Es ist davon auszugehen, dass die globale Ungleichverteilung in der Realität noch drastischer als in den statistisch erfassten Zahlen ausfällt. Das liegt u. a. an der diagnostischen Lücke durch den Mangel an Infrastruktur, Fachpersonal und Aufklärung in Ländern mit niedrigem Einkommen. Auf diese Weise werden Erkrankungen nicht erkannt und behandelt, Todesfälle verbleiben ungeklärt. Viele betroffene Frauen sind in Ländern mit niedrigem Einkommen in keiner Statistik zu Gebärmutterhalskrebs zu finden.

Verstärkend wird in der Zukunft hinzukommen, dass heute, knapp 20 Jahre nach Beginn der Impfkampagne, der Effekt der Impfung in den Ländern mit hohem Einkommen noch gar nicht wesentlich zum Tragen kommt: Erste geimpfte Frauen sind heute ca. 30 Jahre alt und damit noch nicht im erkrankungstypischen Alter. (3) Auszugehen ist von einer weiteren Vergrößerung der Schere zwischen armen und reichen Ländern. In vielen afrikanischen Ländern südlich der Sahara fehlen Langzeitbeobachtungen. Hohe LTFU-Raten (*Lost To Follow Up*, unvollständige Daten der Nachbeobachtung durch vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme meist ungeklärter Ursache) kennzeichnen Untersuchungen zu Tumorerkrankungen. Die meisten Studien sind retrospektive Datenerhebungen, die durch den Einschluss von Frauen, die Therapien erhalten haben, in ihrer Aussage begrenzt sind, da sie nicht sämtliche Frauen mit der Diagnose eines Tumors umfassen.

Die globale Ungleichverteilung hinsichtlich der Anwendung bereits entwickelter Instrumente zur Bekämpfung der Gebärmutterhalskrebskrise (Impfung, Screening) war der Grund für den Generaldirektor der World Health Organization (WHO), Dr. Thedros Adhanom Ghebreesus, 2018 einen „*Global Call for Action towards the Elimination of Cervical Cancer*“ auszurufen. Die WHO schlägt hierbei die 90-70-90-Strategie vor: Bis 2030 sollen weltweit 90 % der Mädchen bis zu ihrem 15. Lebensjahr gegen HPV geimpft, 70 % der Frauen mindestens zweimal im Leben (mit 35 und 45 Jahren) gescreent sein und 90 % der Frauen mit Läsionen oder Gebärmutterhalskrebs Behandlungen erhalten. (38)

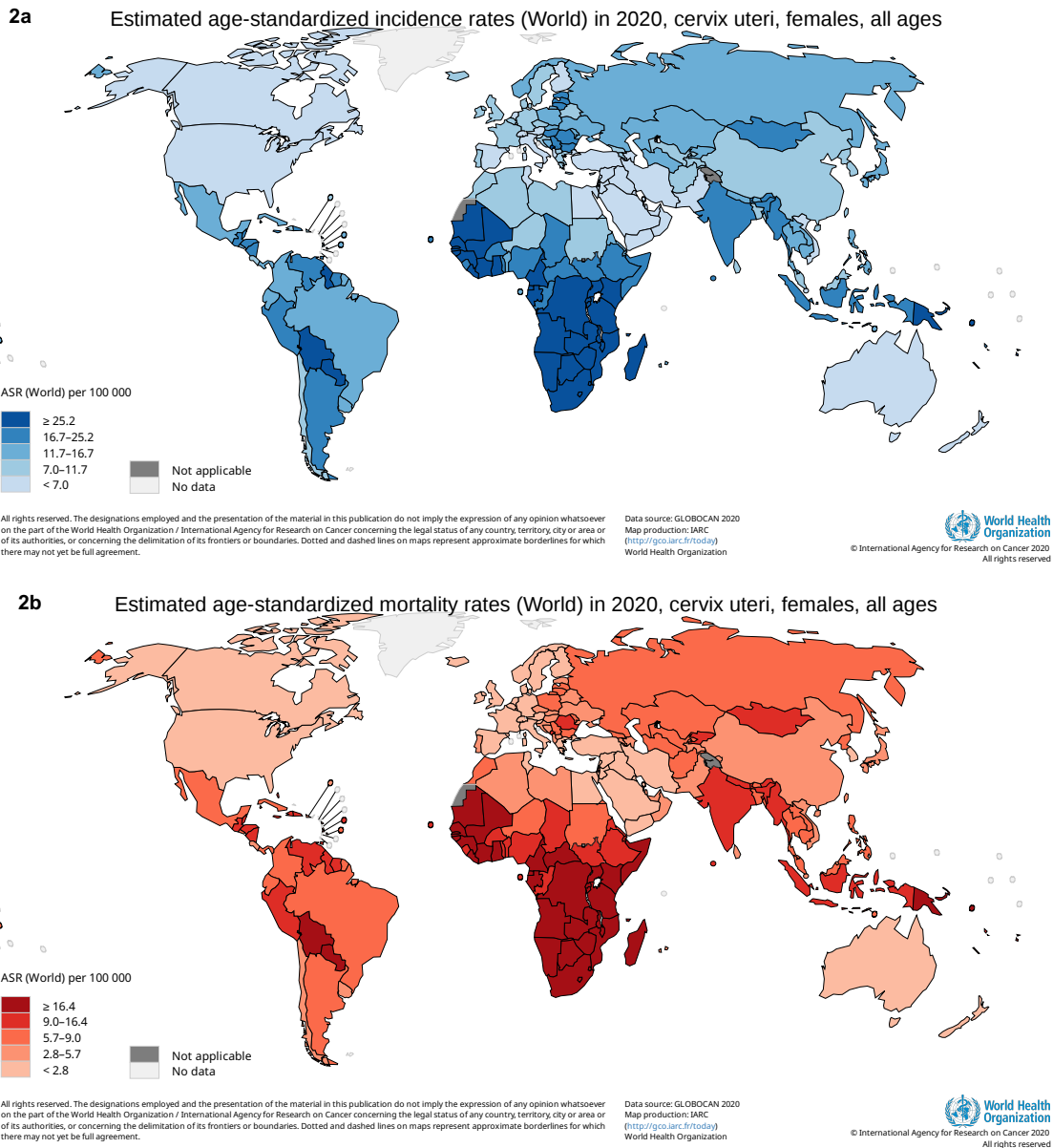


Abbildung 2 (a) Inzidenzraten und **(b)** Mortalitätsraten für Gebärmutterhalskrebs weltweit. Das globale Ungleichgewicht hinsichtlich Neuerkrankungsraten und Sterblichkeit wird in diesen beiden Abbildungen der interaktiven Plattform des Global Cancer Observatory's der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO besonders deutlich. Tansania gehört zu den am schwersten betroffenen Ländern. (1)

1.5. HIV- und Krebsvorsorge in Tansania

Laut *Tanzania HIV Impact Survey (THIS)*, der zwischen 2016 und 2017 durchgeführt wurde, liegt die HIV-Prävalenz für 15- bis 64-jährige Frauen bei 6,3 %. (39) Insbesondere für Frauen in den Altersgruppen der 15- bis 40-Jährigen ist die Prävalenz doppelt so hoch wie für die jeweils gleichaltrigen Männer. (39) Dabei weist die HIV-Prävalenz innerhalb des Landes starke Unterschiede auf (Abbildung 3). Die höchste Prävalenz wurde für das südliche Hochland ausgemacht. Hier liegt die geschlechtsunabhängige Prävalenz für die Mbeya-Region bei 9,3 % (für Frauen 12,8 %), für die Iringa-Region bei 11,3 % (für Frauen 15,3 %) und für

die Njombe-Region bei 11,4 % (für Frauen 15,1 %). (39) Aufgrund der Assoziation von HIV mit einem höheren Zervixkarziomrisiko ist in dieser Region eine besonders hohe Last an Gebärmutterhalskrebs anzunehmen.

Das erste Gebärmutterhalskrebs-Vorsorgeprogramm für Tansania wurde 2008 als Pilotprojekt des Gesundheitsministeriums implementiert. Im Mai 2011 veröffentlichte das Gesundheitsministerium die tansanische Leitlinie zur Gebärmutterhalskrebsvorsorge. (40) Diese Leitlinie umfasst einen Screening-Algorithmus, welcher das Erstscreening für HIV-nicht-infizierte Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr vorsieht. HIV-infizierte Frauen sollen, wie von der WHO empfohlen, unabhängig vom Alter *gescreent* werden. Der Algorithmus richtet den Fokus auf eine hohe Quote des ersten und einmaligen Screenings von über 80 % der betroffenen Frauen. Erst im zweiten Schritt sollen wiederholte Screening-Untersuchungen geplant werden. Lediglich für HIV-infizierte Frauen war aufgrund des besonderen Risikos bereits eine Wiederholung des Screenings alle 3 Jahre vorgesehen. Das Ministerium gibt in der Leitlinie – basierend auf der Volkszählung von 2002 – für das Jahr 2010 eine Anzahl von ca. 3,9 Millionen Frauen im Alter von 30 bis 50 Jahren an. Entsprechend sollten mit Implementierung des Screening-Programms 3,12 Millionen Frauen, zuzüglich aller HIV-infizierten Frauen < 30 und > 50 Jahre, eine Gebärmutterhalskrebsvorsorge erhalten, um das Ziel einer 80-prozentigen Abdeckung zu erreichen.

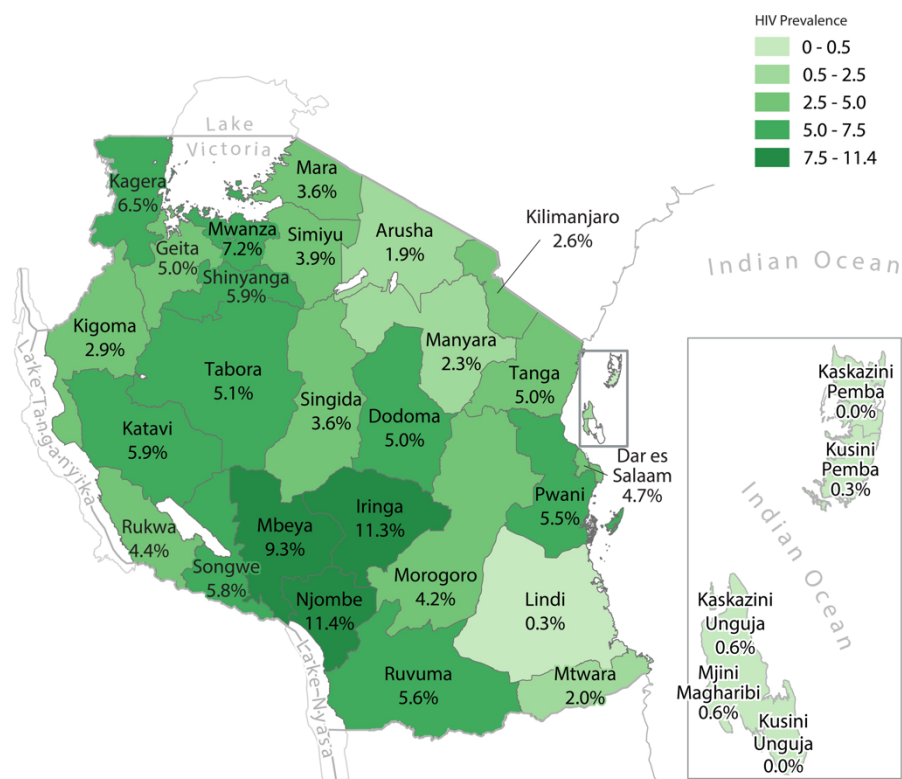


Abbildung 3 HIV-Prävalenz in Tansania. Grafische Darstellung der Ergebnisse des Tanzania HIV Impact Survey (THIS). Es wurden zwischen 2016 und 2017 knapp 15 000 Haushalte – entsprechend ca. 33 000 Erwachsene – befragt und davon 95 % u. a. auf eine HIV-Infektion getestet. Der Abbildung aus dem Bericht zur Studie kann die unterschiedliche Verteilung der HIV-Prävalenz in den verschiedenen Regionen Tansanias entnommen werden. (39)

Bis 2011 gab es in Tansania keine strukturellen Vorsorgeuntersuchungen und keine anderen präventiven Maßnahmen, um das Risiko von HPV-Infektionen zu senken oder Progressionen zervikaler Läsionen zu erkennen. Mit der Aufnahme der Screening-Aktivität wird eine entsprechend Zunahme an (fortgeschrittenen) Krebserstdiagnosen erwartet, was zu einer höheren Belastung der Einrichtungen der Krebsversorgung führen wird.

Um verdächtige Läsionen zu identifizieren, empfiehlt die Leitlinie, eine Essigsäureprobe der Zervix (visual inspection with acetic acid, VIA) zu nehmen. Diese Methode hat sich in einem ressourcenarmen Umfeld als kosteneffektiv herausgestellt. (41) Das VIA-Screening kann aus methodischen Gründen lediglich durchgeführt werden, wenn sich die Transformationszone der Zervix, also der Übergang des Plattenepithels (Ektozervix) in das Zylinderepithel (Endozervix), darstellen lässt. Hier können typischerweise die (prä-)kanzerösen Veränderungen identifiziert werden. Dysplastische Zellen werden verstärkt sichtbar, da sie sich essigweiß färben, wenn sie mit Essigsäure betupft werden. (42) Im Falle von VIA-positiven, essigweißen Läsionen soll in derselben Sitzung eine Behandlung mittels Kryotherapie durchgeführt werden. Bei der Kryotherapie werden präkanzeröse Läsionen durch Kälte abgetötet. Die Prozedur gilt im Allgemeinen als kosteneffektiv, schnell und von nicht-ärztlichem Personal durchführbar. Die Nebenwirkungen werden als mögliche milde bis moderate Unterleibskrämpfe beschrieben. Ist die Transformationszone nicht darstellbar, wie dies typischerweise bei postmenopausalen Frauen der Fall ist, empfiehlt die Leitlinie die Verwendung des aufwendigeren zytologischen Screenings. HPV-Schnelltests und *Self-sampling-tests*, Tests, bei denen die Proben von den Frauen selbst entnommen werden, werden als zukünftig verfügbare Screening-Verfahren aufgeführt und als Möglichkeit bewertet, die Abdeckung des Screening-Programms und die Adhärenz der Patientinnen zu steigern.

In der Leitlinie erfolgt die Unterteilung in statische und mobile Kliniken, wobei mobile Kliniken die Zugänglichkeit des Screenings in den besonders abgelegenen Orten verbessern sollen. Interventionen sollen aus infrastrukturellen Gründen allein in statischen Kliniken verfügbar sein. Für Frauen, bei denen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen krebsverdächtige Läsionen oder Läsionen ausgemacht werden, die für Kryotherapie ungeeignet sind, oder die eine Zweitmeinung benötigen, soll ein Überweisungssystem implementiert werden. Therapieoptionen bei Gebärmutterhalskrebs werden erwähnt (Operationen, Radio-, Chemotherapie und Palliation). Allerdings werden keine genauen Angaben zu Therapiestandards oder stadiengerechter Therapieempfehlung angeführt. Für die gesamte Mbeya-Region gab es zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen Gynäkologen, der das *Staging* durchführte, mit den Patientinnen einen Therapieplan entwickelte und Tumorresektionen ausführte. Es existierte zu dem Zeitpunkt für ganz Tansania eine Klinik, das *Ocean Road Cancer Institute* (ORCI) in Dar Es Salam, die Chemotherapie und Bestrahlungen durchführen konnte. Behandlungskosten wurden staatlich übernommen. Kosten, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen – wie Transportkosten, Unterkunft oder Verpflegung –, mussten und müssen von den Patientinnen und ihren Angehörigen getragen werden.

Im Kapitel zu HPV-Impfungen, der wesentlichen Primärprävention, wird darauf eingegangen, dass bei erfolgreicher Einführung einer Impfkampagne mit hoher Abdeckung die Erfolge ebendieser Impfung erst nach Jahrzehnten evaluiert werden können. Es werden erste Schritte zur Implementierung eines Impfprogramms vorgeschlagen: zum einen die Gründung einer nationalen HPV-Arbeitsgruppe zur Entwicklung geeigneter Strategien hinsichtlich der Ausführung der Impfkampagne und zum anderen die Beschäftigung mit bevorstehenden logistischen Problemen (der Kühlkettenproblematik, dem Transport, der Bestellung und Abschätzung des Bedarfs sowie der benötigten Versorgung und Ausrüstung). Erste Pilotprojekte starteten 2014 und im Jahr 2018 konnte erfolgreich das nationale Impfprogramm

implementiert werden. Damit ist Tansania das siebte Land in Afrika, welches die Impfung erfolgreich als Standardimmunisierung implementiert hat. Im Jahr 2021 haben 73 % der Zielpopulation die erste und 61 % die zweite Dosis erhalten, die meisten Impfungen fanden in Schulen statt. (43) Da die Erfolge der Impfkampagne indes erst in einigen Jahrzehnten zu sehen sein werden, fokussiert sich die Leitlinie von 2011 auf eine effektive Sekundärprävention, das Screening.

1.6. 2H-Studie: HIV und HPV in Mbeya, Tansania

Die Arbeit der 2H-Studie, einer Studie zu HIV und HPV, wurde 2013 in der Region um Mbeya im südlichen Hochland von Tansania als Kooperationsprojekt des Mbeya Medical Research Centers (MMRC) und der Ludwig-Maximilians-Universität mit Förderung der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) sowie der Gesellschaft für internationale Zusammenarbeit (GIZ) aufgenommen. In diesem Rahmen sollte der Einfluss von HIV auf HPV-assoziierte Erkrankungen evaluiert werden. Die Studie ist eine prospektive, mono-zentrische, observierende Kohortenstudie, die Frauen aus dem nationalen Screening-Programm rekrutiert. Die Teilnahme war für Frauen ab dem 18. Lebensjahr freiwillig, die sich im Rahmen des nationalen Screening-Programms untersuchen ließen. Die Screening-Untersuchungen wurden gemäß der Nationalen Leitlinie von 2011 durchgeführt, einige Proben wurden ergänzend gesammelt. Die Aufwendungen der 2H-Studie wurde darüber hinaus genutzt, um die Screening-Kapazitäten in Mbeya zu erweitern.

2. Forschungsfragen

2.1. Forschungsfragen der 2H-Studie

Die 2H-Studie adressiert das primäre Ziel, die 5 häufigsten HR-HPV-Subtypen zu ermitteln, die mit hochgradigen squamösen intraepithelialen Läsionen und Gebärmutterhalskrebs assoziiert sind. Darüber hinaus sollen sekundär sämtliche HPV-Subtypen, die mit den Läsionen assoziiert sind, beschrieben werden. Untersucht werden sollen das Wiederauftreten von zervikalen Läsionen und Viren nach therapeutischer Intervention im Rahmen des Screening-Programms sowie die systemische und lokale Immunantwort auf HPV-Infektionen in Bezug zum HIV-Infektionsstatus und in Bezug zu hochgradiger Läsion oder Krebs (sogenannte Fälle) und niedriggradiger Läsion oder Gesunden (sogenannte Kontrollen). Bei HIV-infizierten Frauen ohne cART sollen nach Initiierung der cART die immunologischen Veränderungen, insbesondere die Dynamik der T-Zell-Rekonstitution, nachverfolgt werden. Das Ziel besteht weiterhin darin, Risikofaktoren für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs zu identifizieren, dabei sollen im Speziellen HPV-Subtypen, Verhaltensmuster, sozioökonomische, gynäkologische, HIV-assoziierte und immunologische Variablen ausgewertet werden. VIA-Screening und HPV-Testungen sollen auf Sensitivität, Spezifität und den prädiktiven Wert hinsichtlich des Erkennens interaepithelialer Läsionen im Vergleich zum PAP-Test evaluiert werden. Letztlich adressiert die Studie das Ziel, Frauen mit Gebärmutterhalskrebs hinsichtlich Interventionen, Lebensqualität und Versterben zu untersuchen.

2.2. Versorgung des Zervixkarzinoms in Tansania

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll es um die Darstellung der Versorgung von Frauen mit Gebärmutterhalskrebs in Tansania gehen. In Tansania kommt eine besonders hohe Krankheitslast durch das Zusammentreffen mit der HIV-Epidemie zustande. Aus der Geschichte der Entwicklung der Krebsvorsorge lässt sich erwarten, dass der größte Erfolg in der Bekämpfung der Gebärmutterhalskrebskrise durch Primär- und Sekundärprävention – also Impfungen und Screening – erzielt werden kann. Mittels Screenings sollen Krebsvorstufen diagnostiziert und behandelt werden, um Tumorerkrankungen in der Zukunft zu verhindern. Die Einführung von systematischen und gezielten Vorsorgeuntersuchungen trägt nicht nur dazu bei, Vorstufen des Tumors zu entdecken, es werden auch erstmalig eine erhöhte Anzahl an (fortgeschrittenen) Tumorerkrankungen in einer bisher nicht routinemäßig untersuchten Population diagnostiziert.

Diese bereits krebserkrankten Frauen sollen der Tertiärprävention, also der Krebsbehandlung zur Senkung der Tumormortalität, zugeführt werden. Es handelt sich bei diesen Frauen mit neudiagnostiziertem Gebärmutterhalskrebs in einem ressourcenarmen Umfeld um eine bisher wenig untersuchte Population, sodass Fragen zur aktuellen Versorgungslage dieser Frauen unbeantwortet sind. Eine deutliche Limitation bisher vorliegender Studien ist die Unvollständigkeit der Daten. Dies liegt u. a. daran, dass oft nur eine eingeschränkte Nachuntersuchung vorhanden ist und Studien durch hohe Raten an Patientinnen, die der Nachverfolgung verlorengelassen, gekennzeichnet sind.

Ziel dieser Arbeit war deshalb die konsequente Nachverfolgung und Aufarbeitung des Erkrankungsverlaufs nach Diagnosestellung unter Berücksichtigung des Einflusses einer HIV-Koinfektion.

Folgende Fragen waren dabei handlungsleitend:

- In welchem Stadium der Krebserkrankungen werden Frauen in Mbeya diagnostiziert? Welche Rolle spielt hierbei die HIV-Koinfektion?
- Wie viele Frauen können einer Therapie zugeführt werden und welche Therapien werden in welchem Stadium angeboten? Sind Adhärenzunterschiede bei HIV-Koinfektion zu konstatieren?
- Wie sind die Überlebensdaten der Frauen mit Gebärmutterhalskrebs und welche Faktoren sind mit dem Versterben innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung assoziiert?
- Gibt es zwischen HIV-infizierten und -nicht-infizierten Frauen Unterschiede hinsichtlich Erkrankungsalter oder sozioökonomischer Faktoren (Familienstand, Bildung) zum Zeitpunkt der Tumordiagnose?

Die longitudinale Nachverfolgung über die Zeit und Darstellung der Krankheitsverläufe und erhaltenen Therapien soll darüber hinaus einen Überblick über die Versorgung in dem lokalen Setting und unter Berücksichtigung einer HIV-Koinfektion geben.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die 2H-Studie ist eine monozentrische, prospektive, observierende, longitudinale Kohortenstudie mit HIV-infizierten und HIV-nicht-infizierten Frauen. Sie wurde am National Institute for Medical Research - Mbeya Medical Research Center (NIMR-MMRC) durchgeführt.

3.2. Studiensetting und Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde zu einem großen Teil aus den lokalen Anlaufstellen des nationalen Screening-Programms in Mbeya, Tansania, rekrutiert. Zu diesen gehört die META-Klinik für Gynäkologie und die *HIV Care and Treatment Clinic* (CTC) im Mbeya Zonal Referral Hospital (MZRH). Das MZRH ist eines der 4 maximalversorgenden Krankenhäuser des Landes, das die medizinische Versorgung für eine überwiegend ländliche Bevölkerung anbietet. Zusätzliche Screening-Aktivitäten in der Mbeya-Region erfolgten durch ein mobiles Testzentrum in abgelegenen HIV CTCs. Frauen mit auffälligem VIA-Screening oder Verdacht auf zervikale Läsionen wurden bevorzugt rekrutiert.

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der 2H-Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, ein Hämoglobinwert von mindestens 9,5 g/dl, die Abwesenheit weiterer unkontrollierter und voranschreitender opportunistischer Infektionserkrankungen, welche die Studienteilnahme behindern könnten, ein negativer Schwangerschaftstest, eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme inklusive des Einverständnisses zur HIV-Testung und zur Kontaktaufnahme. Ausgeschlossen wurden Männer, Schwangere, Gefängnisinsassinnen und psychiatrisch erkrankte Frauen.

Der Einschluss in die Studie fand nach initialem Screening und Auswertung der erhobenen Befunde in 4 Gruppen statt: HIV-infizierte Fälle, HIV-infizierte Kontrollen, HIV-nicht-infizierte Fälle und HIV-nicht-infizierte Kontrollen. Dieser Einschluss wurde in einem dafür vorgesehenen zweizeitigen Termin der Studienteilnehmerinnen mit Beratung der Patientinnen zu den Testergebnissen des Screenings vorgenommen. In diesem Rahmen konnten ergänzend Proben entnommen werden. Nachuntersuchungen waren jährlich vorgesehen.

Im Rahmen der 2H-Studie wurden 2 119 Frauen zwischen 2013 und 2019 gezielt untersucht. Bei 270 Frauen wurde Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert, diese wurden in die Querschnittsanalyse dieser Arbeit inkludiert. Alle Frauen, bei denen die Diagnose seit mindestens 12 Monaten bestand und mit mindestens einer Nachuntersuchung, und alle Frauen mit verfügbarer Information zum Krankheitsverlauf (beispielsweise Versterben bereits innerhalb der ersten 12 Monate) wurden in die longitudinale Datenauswertung einbezogen. Ausgeschlossen wurden Frauen ohne Informationen zum Krankheitsverlauf oder Frauen, bei denen aufgrund der erst kürzlich gestellten Diagnose noch keine der jährlichen Nachuntersuchungen gemäß Studienprotokoll vorgesehen war.

3.3. Studiendurchführung

Im Rahmen der Screening-Untersuchungen wurde zunächst eine erweiterte Anamnese u. a. zu Familienstand, Schwangerschaften und Geburten sowie Bildungsstand erhoben. Es erfolgte eine gynäkologische Untersuchung mit Spekulumuntersuchung der naiven Vagina und des Gebärmutterhalses. Bei jeder Studienteilnehmerin wurde vor dem regulären VIA-Screening mittels Ayre-Spatel und Bürste eine zytologische Probe der Zervix zum Pap-Abstrich und eine weitere Probe zur HPV-Testung entnommen. Die

Prozeduren wurden von geschultem und zertifiziertem Personal durchgeführt. Bei klinischem Verdacht auf Gebärmutterhalskrebs wurden Biopsien entnommen. Alle zyto-histologischen Untersuchungen wurden in der Pathologie des MZRH durchgeführt. Die zytologische Einteilung erfolgte gemäß Bethesda-Klassifikation. (44) Im Falle von höhergradigen squamösen intraepithelialen Läsionen (high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) oder Verdacht auf Gebärmutterhalskrebs wurde eine Biopsieentnahme zur histologischen Beurteilung geplant. Histologisch erfolgte die Einteilung in Dysplasien, zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) nach Schweregrad I-III, Carcinoma in situ und bei maligner Entartung nach Tumorentität in Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom oder adenosquamöses Karzinom.

Der HIV-Infektionsstatus wurde zunächst anamnestisch ermittelt. Bei HIV-infizierten Frauen wurden Daten zum Erkrankungsverlauf und zur erhaltenen cART aus der Patientenakte und anamnestisch ergänzt. Bei anamnestisch negativem oder unklarem Infektionsstatus wurde die Testung gemäß der nationalen HIV-Testrichtlinie bestehend aus dem Schnelltest Determine™ HIV1/2 (Abbott Laboratories) und im Falle eines positiven Testergebnis gefolgt von dem Bestätigungstest Uni-Gold™ HIV Rapid Test (Trinity Biotech) erhoben. Bei diskrepantem Testergebnis wurden Schnell- und Bestätigungstest wiederholt, bei anhaltend diskrepantem Testergebnis wurde das Antigen antikörperbasiert nachgewiesen (ELISA, Bio-Rad GS HIV-1/HIV-2 PLUS O EIA, Bio-Rad Laboratories GmbH). Mittels Blutentnahme wurde die CD4-Helferzellzahl anhand Becton Dickinson FACS-Count™ System und die HIV-1-Viruslast mittels Cobas-TaqMan-HIV-1-Test (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) bestimmt. Alle Tests wurden in den Laboratorien des nationalen medizinischen Forschungszentrums des National Institute for Medical Research-Mbeya Medical Research Center (NIMR-MMRC) durchgeführt, das durch das *College of American Pathologists* akkreditiert wurde.

Die HPV-Genotypisierung wurde für sämtliche Studienteilnehmerinnen durchgeführt, deren HIV-Infektionsstatus und zervikale Zytologie ermittelt werden konnten. Die Testung wurde aus Abstrichen mit nachweisbarer zellulärer DNA im molekulardiagnostischen Labor des NIMR-MMRC unter Verwendung des Linear Array® HPV Genotyping Tests vorgenommen (Roche Molecular Systems).

Bei Diagnose eines Zervixkarzinoms erfolgte die Überweisung an die gynäkologische Klinik des META-Krankenhauses, hier erfolgte eine gynäkologische Untersuchung und die Ultraschalldarstellung von Abdomen und Becken durch einen Gynäkologen. Es wurde eine Stadieneinteilung gemäß der 2009 entwickelten FIGO-Klassifikation vorgenommen. (17) Zudem wurde gemeinsam mit der Patientin ein stadiengerechter Behandlungsplan entworfen, der Optionen der Chirurgie, (Radio-)Chemotherapie und palliativen Begleitung beinhalten konnte. Chirurgische Tumorresektionen im Sinne der radikalen Hysterektomie nach Piver III konnten im META-Krankenhaus durchgeführt werden. (45) Verdächtige Lymphknoten wurden von der Pathologie des Krankenhauses auf eine Tumorbeteiligung untersucht. Für (Radio-)Chemotherapien erfolgte die Überweisung in das onkologische Behandlungszentrum des Landes in Dar Es Salaam, das *Ocean Road Cancer Institute* (ORCI). Palliative Begleitungen der Patientinnen wurden in einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (*shared decision making*) mit der Patientin, dem Gynäkologen und, wenn indiziert, dem ORCI eingeleitet. Diese Palliation konnte je nach Wunsch der Patientin durch das META-Krankenhaus oder heimatortnah vorgenommen werden. Vorgesehen waren jährliche Nachuntersuchungen sämtlicher Patientinnen zur Erhebung erfolgter Therapien, zum Gesundheitsstatus, zum Überleben und zur Lebensqualität. Es bestand die Möglichkeit der Kontaktaufnahme durch das Studienteam bei verpassten Nachuntersuchungen oder durch die Patientinnen jederzeit. Jede Patientenakte enthielt ein Kommunikationsprotokoll zu erfolgten Kontaktaufnahmen durch die Klinik und durch die Patientinnen. Im September 2016 wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten gesichtet, es konnten 120 Frauen mit Gebärmutterhalskrebs und 18

Nachuntersuchungen identifiziert werden. Der Einschluss von krebserkrankten Frauen erfolgte anschließend fortlaufend bis September 2019 und zusätzlich die verstärkte Nachverfolgung der krebserkrankten Frauen in der longitudinalen Datenerhebung. Für die Nachverfolgung wurde ein *Tracing*-Algorithmus entwickelt, mit dem die Patientinnen per Anruf oder Kurznachricht an ihre Möglichkeit zur Nachuntersuchung erinnert wurden. Nach drei erfolglosen Versuchen der Kontaktaufnahme wurde ein Hausbesuch geplant. Vor Etablierung des *Tracing*-Algorithmus nahmen ca. 1-2 eingeschlossenen Krebspatientinnen die Nachuntersuchungsmöglichkeit pro Woche wahr. Mit Beginn des Algorithmus wurde die Anzahl der Nachuntersuchungen kurzfristig auf 15 pro Woche gesteigert. Patientinnen, die nicht mehr erreichbar und nicht auffindbar waren, wurden ab dem letzten Kontakt mit dem Studienteam als LTFU klassifiziert.

3.4. Datenerhebung

Alle vorhandenen Daten und Ergebnisse wurden in entsprechenden studienspezifischen Erhebungsbögen festgehalten und unabhängig voneinander doppelt in die zugeschnittene computergestützte Datenbank eingegeben, die in SQL (*structured query language*) programmiert wurde. Nach der Eingabe fanden regelmäßige interne Datenkontrollen mittels Inkonsistenz- und Logikprüfungen statt. Jegliche Befunde, Dokumente und Erhebungsbögen wurden an einem abschließbaren Ort in der Studienklinik aufbewahrt.

Für alle krebserkrankten Patientinnen wurden vorliegende Daten mit der gynäkologischen Klinik des Meta-Krankenhauses abgeglichen, um fehlende Befunde des FIGO-*Stagings* in die Datenbank aufzunehmen. Darüber hinaus wurde festgehalten, welche Patientinnen chirurgische oder palliative Therapien erhalten hatten und welche Patientinnen an das ORCI überwiesen worden waren. Es wurde Kontakt mit dem ORCI aufgenommen, um Informationen bezüglich erfolgter (Radio-)Chemotherapie aus den Patientenakten in die Datenbank aufzunehmen. Informationen und Begründungen zur vorzeitigen Beendigung der Studienteilnahme wurden in dem dafür vorgesehenen Erhebungsbogen festgehalten und in die Datenbank eingegeben.

3.5. Datenauswertung

Vorgenommen wurden deskriptive Datenauswertungen, in deren Rahmen der Median und die Spannweite für kontinuierliche Variablen sowie die Anzahl und prozentuale Verteilung für binäre und kategoriale Variablen ausgewertet wurden. Die Darstellung erfolgte mittels Balkendiagramm. Zur Testung der Hypothese, die HIV-Infektion habe einen Einfluss auf das Erkrankungsalter der Krebserkrankung, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Um den Zusammenhang verschiedener Faktoren wie Alter, Bildungsniveau, Stadium der Tumorerkrankung oder HIV-Koinfektion mit der Therapieadhärenz zu untersuchen, wurde ein robustes binäres logistisches Regressionsmodell angewendet, dergestalt das Risikoverhältnis ermittelt und die Signifikanz der Zusammenhänge getestet. Zur Darstellung der Mortalitätsdaten wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensfunktion gezeichnet und das mediane Überleben sowie Überlebensalter berechnet. Die Validierung der Signifikanz erfolgte mittels Log-Rank-Test. Um die Beziehung verschiedener Faktoren zum Versterben zwei Jahre nach Diagnosestellung auszuwerten, wurde eine binäre Regressionsanalyse der Mortalitätsdaten mittels robustem Poisson-Modell durchgeführt und als Verhältnis der Mortalitätsraten (Incidence Rate Ratio, IRR) ausgedrückt. Es erfolgte eine Testung auf Anpassungsgüte mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test.

Als statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) für sämtliche statistische Tests angenommen. Alle statistischen Testungen erfolgten in STATA (Version 16, StataCorp,

College Station, TX, USA), Grafiken und Tabellen wurden zusätzlich in MS Power Point, MS Excel und Graphpad Prism (Version 10.0.0) angefertigt.

3.6. Ethische Grundsätze, Freiwilligkeit, Datenschutz

Die Zustimmung zur Durchführung der 2H-Studie wurde nach Prüfung des Studienprotokolls und der Einverständniserklärung durch das Mbeya Medical Research and Ethics Committee, das Tanzanian National Health Research Ethics Committee sowie die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität erteilt.

Die Mitwirkung an der 2H-Studie war freiwillig und das Screening-Programm konnte unabhängig von der 2H-Studie in Anspruch genommen werden. Vor Beginn der studienbezogenen Aktivitäten wurden der potenziellen Teilnehmerin die Studie und ihre Ziele ausführlich erklärt, Fragen beantwortet sowie bei Teilnahmezustimmung eine schriftliche Einwilligung gefordert. Für Analphabetinnen wurde die schriftliche Einwilligung mittels Fingerabdruck unterzeichnet und ein unparteiischer Zeuge, der bei der Aufklärung anwesend war, musste das Formular gegenzeichnen. Das Originalformular verblieb in einem abgeschlossenen Schrank der Klinik und die Teilnehmerin erhielt eine Kopie des Dokuments. Alle Teilnehmerinnen wurden aufgeklärt, dass sie die Einwilligung jederzeit und ohne Begründung beenden konnten. Das Einverständnis wurde vor jeder studienbezogenen Aktivität erneut eingeholt.

Die Daten der Patientinnen wurden pseudonymisiert in die studienspezifischen Erhebungsbögen und die Datenbank eingegeben. In einem Screening-Protokoll wurden personbezogene Daten mit dem Pseudonym verknüpft, dieses war allein durch ausgewählte Mitarbeitende der 2H-Studie zugänglich, wurde nicht in die Datenbank oder die Erhebungsbögen aufgenommen und nur in den Studienregulatorischen Ordnern hinterlegt.

4. Ergebnisse

Zwischen Juni 2013 und September 2019 wurden 270 Frauen mit Gebärmutterhalskrebs in die 2H-Studie eingeschlossen. Bis September 2020 konnten für 231 der Frauen longitudinale Daten erhoben werden. Die mediane Nachuntersuchungszeit lag bei 11,9 Monaten (Spannweite 0,2-67,2 Monate).

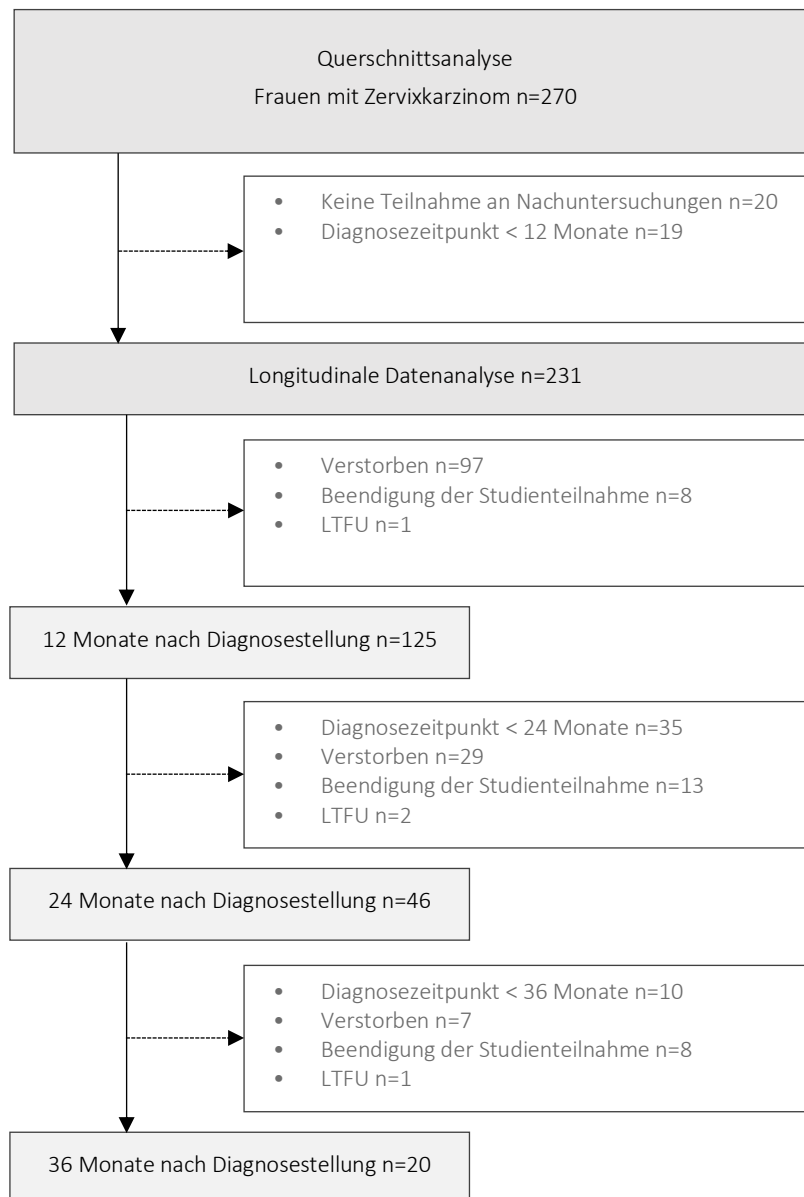


Abbildung 4 STROBE-Flussdiagramm zur Studienpopulation und longitudinalen Datenauswertung. Es besteht eine hohe interindividuelle Varianz des Nachbeobachtungszeitraums. Bei einigen Frauen wurde die Diagnose zum Zeitpunkt der Datenanalyse erst vor weniger als 12 Monaten, bei anderen bereits vor über 36 Monaten vorgenommen. Es lagen für 125 Frauen 12 Monate nach der Diagnose Daten zur Nachbeobachtung vor, von diesen konnten 46 Frauen für weitere 12 Monate und wiederum hiervon 20 Frauen für mehr als 36 Monate begleitet werden.

In der longitudinalen Datenanalyse wurden insgesamt 4 Studienteilnehmerinnen als LTFU klassifiziert und 27 beendeten vorzeitig die Studienteilnahme (durch Umzug außerhalb der Mbeya-Region oder aktive Beendigung der Studienteilnahme). 4 Jahre nach Diagnose nahmen noch 8 und 5 Jahre nach Diagnose 2 Frauen an der Studie teil. Es kam in der Summe zum vorzeitigen Ausscheiden von 33/231 Frauen, entsprechend 14,3 % der für die longitudinale Analyse vorgesehenen Frauen.

4.1. Querschnittsanalyse

4.1.1. Basischarakteristika der Studienpopulation

Von den 270 Frauen mit Gebärmutterhalskrebs waren 123 (45,6 %) mit HIV-infiziert. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 49,8 Jahren, HIV-infizierte Frauen erkrankten dabei im Median 11 Jahre früher als nicht-infizierte Frauen (44,8 vs. 55,9 Jahre, $p < 0,001$).

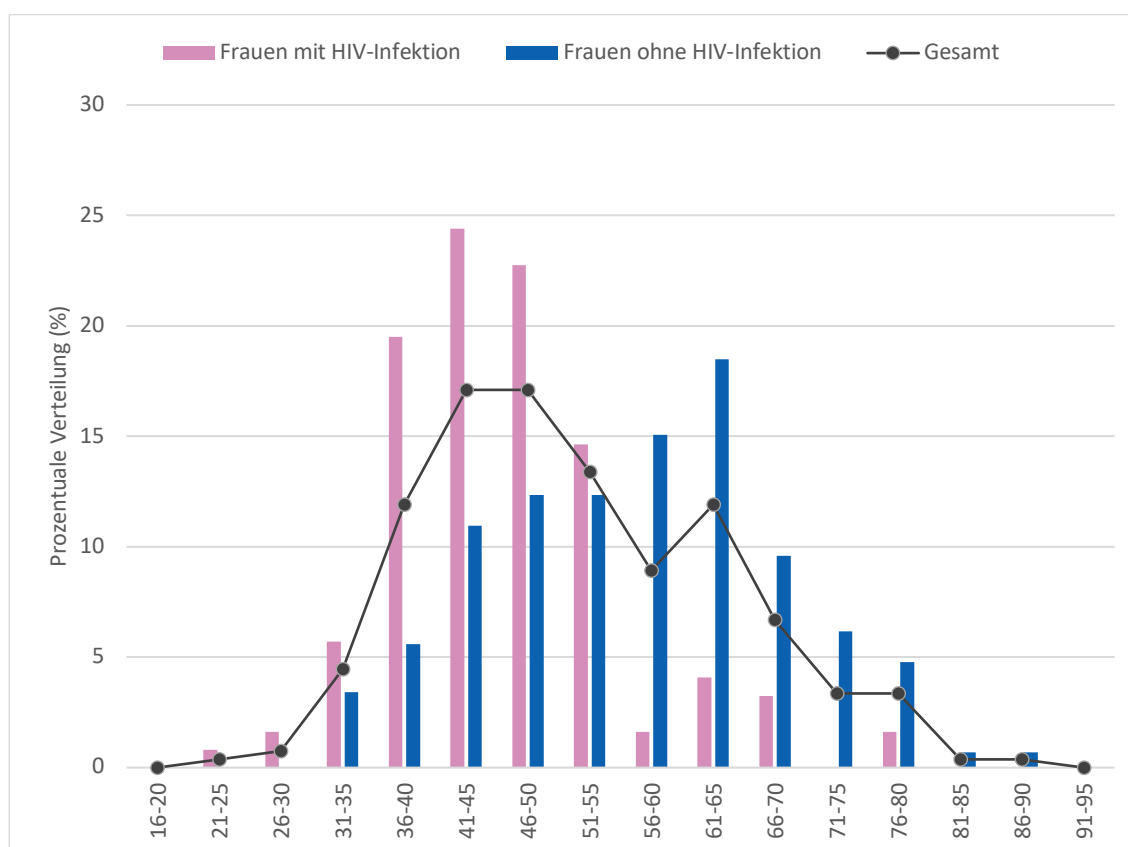


Abbildung 5 Verteilung der Altersgruppen bei Diagnosestellung. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Altersgruppen separat für HIV-infizierte und für nicht-infizierte Frauen sowie für die Gesamtpopulation der krebserkrankten Frauen der 2H-Studie. HIV-infizierte Frauen waren im Median 11 Jahre jünger als nicht-infizierte Frauen, 50 % aller Frauen erkrankten vor dem 50. Lebensjahr an Gebärmutterhalskrebs. Die zweigipflige Verteilung der Gesamtpopulation ist auf die stark abweichenden einzelnen Verteilungsgipfel der HIV-infizierten und -nicht-infizierten Frauen zurückzuführen. Das nationale Vorsorgeprogramm sieht Erstuntersuchungen zur Erkennung von Krebsvorstufen für Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr vor. Das mediane Alter der im Rahmen der 2H-Studie *gescreenten* Frauen lag bei 39 Jahren (IQR 32 - 47).

3 Frauen wurden vor dem 30. Lebensjahr mit Krebs diagnostiziert, davon waren alle HIV-infiziert und die jüngste 21 Jahre alt; 131 Frauen waren zum Zeitpunkt der Diagnose über 50 Jahre alt, 68 % der HIV-nicht-infizierten und 25 % der infizierten Frauen. Die Hälfte aller Krebsdiagnosen wurde vor dem 50. Lebensjahr gestellt (s. Abbildung 5). Die demografischen, anamnestischen und diagnostischen Querschnittsdaten für die gesamte Studienpopulation sowie aufgeteilt für Frauen mit und ohne HIV-Infektion sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 2 Querschnittsanalyse

| <i>Variablen</i> | <i>Frauen mit HIV-Infektion n=123</i> | <i>Frauen ohne HIV-Infektion n=147</i> | <i>Gesamt n=270</i> |
|---------------------------------------|---|--|-------------------------|
| Erkrankungsalter, Median (Spannweite) | 44,8 (21-76) | 55,9 (31-87) | 49,8 (21-87) |
| Familienstand | | | |
| Ledig | 3 (2,6) | 1 (0,7) | 45 (1,9) |
| Verheiratet | 55 (48,3) | 87 (59,2) | 147 (54,4) |
| Verwitwet | 48 (42,1) | 52 (35,4) | 103 (38,2) |
| Geschieden oder getrenntlebend | 7 (6,1) | 7 (4,8) | 15 (5,6) |
| Schwangerschaften und Geburten | | | |
| Gravidität, Median (Spannweite) | 4 (0-13) | 7 (0-23) | 6 (0-23) |
| Parität, Median (Spannweite) | 4 (0-12) | 6 (0-20) | 5 (0-20) |
| Bildungsniveau | | | |
| Keine Bildung, Illiterat | 27 (22,0) | 79 (53,7) | 106 (39,3) |
| Basales Bildungsniveau | 89 (72,4) | 64 (43,5) | 153 (56,7) |
| Fortgeschrittenes Bildungsniveau | 7 (5,7) | 4 (2,7) | 11 (4,1) |
| Symptomatik | | | |
| asymptomatisch | 13 (10,6) | 8 (5,4) | 21 (7,8) |
| symptomatisch | 110 (89,4) | 139 (94,6) | 249 (92,2) |
| Unterleibsschmerzen | 79 (64,2) | 98 (66,7) | 177 (65,6) |
| Atypischer Ausfluss | 96 (78,1) | 127 (86,4) | 223 (82,6) |
| Atypische Menstruationsblutung | 34 (27,6) | 28 (19,1) | 62 (23,0) |
| Zwischenblutungen | 27 (22,0) | 12 (8,2) | 39 (14,4) |
| Längere Menstruationsdauer | 10 (8,1) | 19 (12,9) | 29 (10,7) |
| Sexuell aktiv | 46 (37,4) | 39 (26,5) | 85 (31,5) |
| Postkoitale Blutungen | 34 (73,9) | 26 (66,7) | 60 (70,6) |
| Schmerzen beim Geschlechtsverkehr | 38 (82,6) | 32 (82,1) | 70 (82,4) |
| HPV-Subtypen | | | |
| Testung vorliegend | 108 (87,8) | 127 (86,4) | 235 (87) |
| Anzahl der Viren, Median (Spannweite) | 1,9 (0-11) | 1,2 (0-5) | 1,5 (0-11) |
| Kein HPV-Subtypen | 8 (7,4) | 18 (14,2) | 26 (11,1) |
| 1 HPV-Subtyp | 56 (51,9) | 81 (63,8) | 137 (58,3) |
| ≥ 2 HPV-Subtypen | 44 (40,7) | 28 (22) | 72 (30,6) |
| Subtyp 16, 18 | 80 (74) | 77 (60,1) | 157 (66,8) |
| Subtyp 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 | 93 (86,1) | 98 (77,2) | 191 (81,3) |
| Histologie | | | |
| Plattenepithelkarzinom | 117 (95,1) | 134 (91,2) | 251 (93,0) |
| Adenokarzinom | 4 (3,3) | 12 (8,2) | 16 (5,9) |
| Fehlende Information | 2 (1,6) | 1 (0,7) | 3 (1,1) |
| FIGO-Stadium | | | |
| Frühes Stadium I-IIA | 16 (13,0) | 12 (8,2) | 28 (10,4) |
| Fortgeschrittenes Stadium IIB-IIIB | 71 (57,7) | 81 (55,1) | 152 (56,3) |
| Endstadium IV | 1 (0,8) | 4 (2,7) | 5 (1,9) |
| Fehlende Information | 35 (28,5) | 50 (34,0) | 85 (31,5) |

Daten sind als Anzahl (n) und Prozente (%) dargestellt, soweit nicht anders angegeben.

HIV-infizierte Frauen waren im Vergleich besser gebildet als nicht-infizierte Frauen, wobei insgesamt ein niedriges Bildungsniveau bestand: 39,3 % aller Frauen verfügten über keine Bildung. Es lebten 45,7 % der Frauen ohne Partnerschaft, der Großteil davon verwitwet. Zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung waren 92,2 % der Frauen symptomatisch, bei denen Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert wurde. Dabei wurden am häufigsten abnormaler vaginaler Ausfluss und Unterleibschmerzen angegeben. Von den sexuell aktiven Frauen gaben 82,4 % Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und 70,6 % postkoitale Blutungen an. Multiple HPV-Infektionen konnten insbesondere bei HIV-infizierten Frauen festgestellt werden, die HPV Subtypen 16 und 18 wurden bei 66,8% der Frauen mit vorliegender HPV Testung nachgewiesen. Eine histologische Bestätigung der Diagnose lag in 98,9 % sämtlicher Fälle vor: Es war in 93 % ein Plattenepithelkarzinom und in 5,9 % ein Adenokarzinom. Für 185 Frauen (68,5 %) lag ein *Tumorstaging* nach der FIGO-Klassifikation vor (s. Abbildung 6). Das diagnostizierte Tumorstadium war nach HIV-Infektionsstatus nicht signifikant unterschiedlich. Der Großteil der Frauen (157 von 185 Frauen mit vorliegendem FIGO-*Staging*) wurde im fortgeschrittenen Stadium (FIGO IIb - IIIb) diagnostiziert. Für 87 % der krebserkrankten Frauen lag eine HPV-Genotypisierung vor. Bei 71,3 % der HIV-negativen Frauen (92 von 129 Frauen) und 81,3 % der HIV-infizierten Frauen (87 von 107 Frauen) gelang der Nachweis von HPV-Subtyp 16, 18 oder 45.

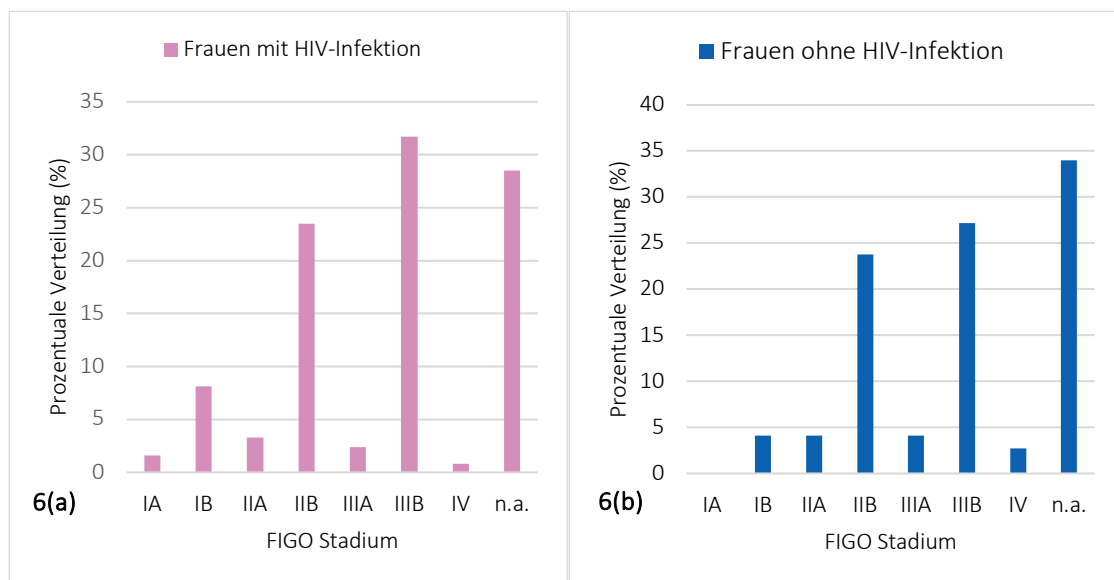


Abbildung 6 (a) Verteilung der Tumorstadien bei Frauen mit und **(b)** ohne HIV-Infektion. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der FIGO-Stadien separat für HIV-infizierte und -nicht-infizierte Frauen. Für den Großteil der Frauen erfolgte die Diagnosestellung Gebärmutterhalskrebs im fortgeschrittenem Stadium. Die Verteilung der FIGO-Stadien ist zwischen HIV-infizierten und -nicht-infizierten Frauen nicht signifikant unterschiedlich. Für knapp ein Drittel der Patientinnen lag kein FIGO-*Staging* vor (n. a.).

Unter den krebserkrankten HIV-infizierten Frauen waren 10 Patientinnen, deren HIV-Infektion durch die im Rahmen der 2H-Studie angebotene HIV-Testung neu diagnostiziert wurde. Sie waren zwischen 35 und 50 Jahren alt. Zum Zeitpunkt des Screenings wurden 88 der 101 anamnestisch bekannten HIV-infizierten mittels ART behandelt, 15 davon begannen ihre Behandlung erst 12 Monate vor Krebsdiagnose.

Bei 12 Frauen blieb der Behandlungsstatus aus den erhobenen Informationen unklar, 13 Frauen waren ungeachtet bekannter Infektion nicht in Behandlung (s. Tabelle 3). Die mediane CD4-Zellzahl unterschied sich bei Frauen mit und ohne ART signifikant (234 versus 405 Zellen/ μl , $p = 0.043$), die mediane Viruslast für Frauen mit einer ART war signifikant niedriger als bei nicht therapierten Frauen (248 versus 25700 Kopien/mL, $p < 0.001$). 25 Frauen (20,3 %) hatten CD4-Zellen < 200 Zellen/ μl und damit ein hohes Risiko für opportunistische Infektionen. Von 23 Frauen ohne ART galt dies für 7 Frauen (30 %) und von 88 mit ART betrug die Anzahl der Frauen mit einer CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μl 15 (7 %). Bei 45 Frauen konnte eine normwertige CD4-Zellzahl (> 500 Zellen/ μl) bestimmt werden, davon hatten 35 eine ART. Von 46 Frauen mit verfügbarer Viruslast hatten 19 eine niedrige Viruslast (≤ 1000 Kopien/ml), davon lag bei 6 Frauen die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze.

Tabelle 3 Spezifische Basischarakteristika bei HIV-Koinfektion

| Variablen | Frauen mit HIV-Infektion n=123 |
|---|-----------------------------------|
| Antiretrovirale Therapie (ART) | |
| ART | 88 (71,6) |
| Dauer der ART in Jahren, Median (25. - 75. Perzentile) | 4,5 (1,4-8,9) |
| < 1 Jahr mit ART | 15 (12,2) |
| ≥ 1 Jahr mit ART | 62 (50,4) |
| Ohne ART | 23 (18,7) |
| Fehlende Information | 12 (9,8) |
| CD4-Zellanzahl zum Zeitpunkt der Diagnose | |
| CD4-Zellanzahl bei Frauen ohne ART, Median (25. - 75. Perzentile) | 234 (170-454) |
| CD4-Zellanzahl bei Frauen mit ART, Median (25. - 75. Perzentile) | 405 (290-593) |
| ≤ 200 Zellen/ μl | 25 (20,3) |
| 200-349 Zellen/ μl | 31 (25,2) |
| 350-499 Zellen/ μl | 22 (17,9) |
| ≥ 500 Zellen/ μl | 45 (36,6) |
| Fehlende Information | 5 (4,1) |
| CD4 Nadir, Median (Spannweite) | 231 (5-1158) |
| < 200 Zellen/ μl | 48 (39,0) |
| Viruslast zum Zeitpunkt der Diagnose | |
| Viruslast bei Frauen ohne ART, Median (25. - 75. Perzentile) | 25700 (10500-58698) |
| Viruslast bei Frauen mit ART, Median (25. - 75. Perzentile) | 248 (61-4415) |
| ≤ 50 Kopien/ml | 6 (4,9) |
| ≥ 50 und ≤ 1000 Kopien/ml | 13 (10,6) |
| > 1000 Kopien/ml | 27 (21,9) |
| Fehlende Information | 77 (62,6) |

Daten sind als Anzahl (n) und Prozente (%) dargestellt, soweit nicht anders angegeben.

4.1.2. Anbindung nach Diagnosestellung an das Gesundheitssystem

Sämtlichen Frauen wurde nach der gezielten Screening-Untersuchung ein Brief mit den klinischen und zytologischen Ergebnissen der Untersuchung sowie ein Überweisungsschein für die Gynäkologie des MZRH übergeben. Hier erhielten die Frauen die *Staging*-Untersuchung inklusive Ultraschalldiagnostik mit

anschließender Therapieplanung. Abbildung 5 zeigt den Ablauf nach Diagnosestellung. Tabelle 2a verdeutlicht, wie viele Patientinnen erfolgreich in eine Behandlung weitergeleitet wurden, aufgeschlüsselt nach HIV-Infektionsstatus. Für die Patientinnen, die keine Therapien erhalten haben, und für die, bei denen die Informationen zur Behandlung fehlen, ist dargestellt, ob die Patientinnen die Überweisung in die gynäkologische Klinik wahrgenommen haben.

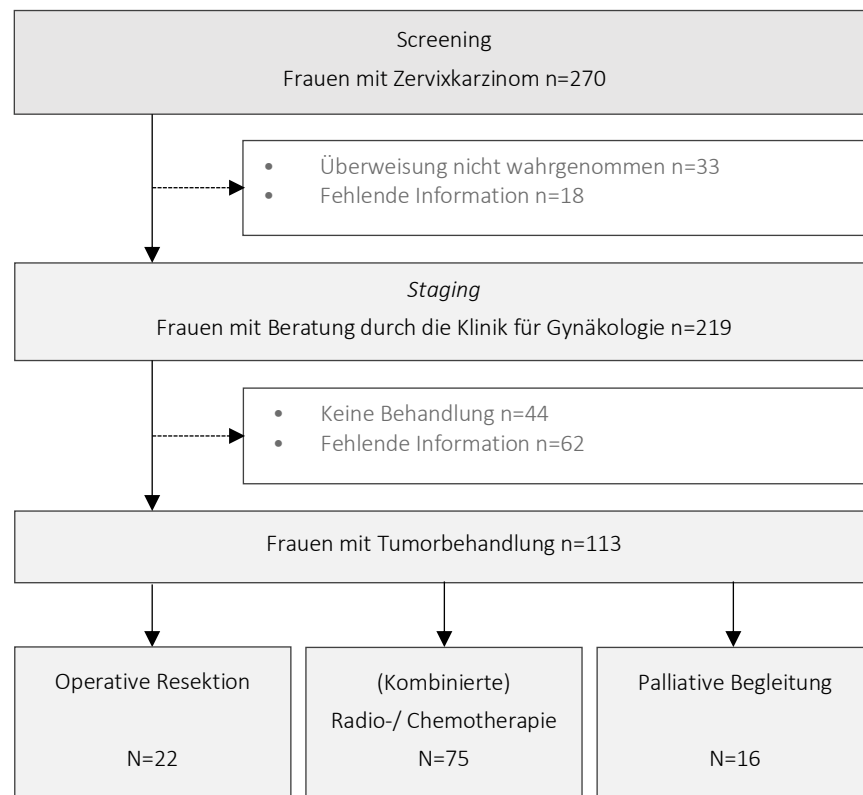


Abbildung 7 Medizinische Versorgung nach Diagnosestellung. Die Frauen wurden nach Stellung der Diagnose im Rahmen des Screenings mit Überweisungsschreiben an die gynäkologische Klinik weitergeleitet. Dort wurden die *Staging*-Untersuchung und ein Therapieberatungsgespräch durchgeführt. Palliativbehandlungen sowie operative Resektionen konnten in der lokalen Klinik angeboten werden, Radio-/Chemotherapien lediglich im entsprechenden Tumorzentrum ORCI in Daressalam.

Die Ergebnisse des *Tracings* zeigen, dass mindestens 30 % unserer Studienpopulation, 81 Frauen, keine Behandlung erhalten haben und dass sich mindestens 44 Frauen nach Erkrankungs- und Therapieberatung in der gynäkologischen Klinik gegen eine Behandlung entschieden haben. Für 76 Frauen (28,1 %) fehlt die Information, ob sie eine Behandlung erhalten haben. Seitens der gynäkologischen Klinik wurde mitgeteilt, dass von diesen mindestens 62 die Überweisung wahrgenommen haben. Von den Frauen dieser Subgruppe mit vorliegender *Staging*-Information waren 85 % bereits im fortgeschrittenem FIGO-Stadium \geq IIB (46 von 54 Frauen). Ob sie eine Behandlung im ORCI oder eine palliative Begleitung außerhalb des MZRHs angenommen haben, konnte nicht ermittelt werden.

Wenn eine Überweisung wahrgenommen und eine Therapie durchgeführt wurde, die Patientinnen also erfolgreich mit dem Gesundheitswesen verknüpft wurden, wurde dies als Therapieadhärenz bezeichnet. Eine höhere Therapieadhärenz war mit einer HIV-infektion (RR 1,35 (1,07 - 1,71), $p = 0,012$) und einem

höheren Bildungsniveau (1,44 (1,10 - 1,899), $p = 0,008$) assoziiert. Lebensalter (RR 1,0 (0,99 - 1,01) $p = 0,573$) oder Erkrankungsstadium (RR 0,8 (0,6 - 1,08), $p = 0,150$) waren nicht signifikant assoziiert.

Tabelle 4 Adhärenz und Zugang zu Behandlungen

| <i>Behandlungsstatus</i> | <i>Frauen mit HIV-Infektion</i> | <i>Frauen ohne HIV-Infektion</i> | <i>Gesamt</i> |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| | n=123 | n=147 | |
| Behandlung erhalten | 58 (47,2) | 55 (37,4) | 113 (41,9) |
| Keine Behandlung | 27 (21,9) | 54 (36,7) | 81 (30) |
| Überweisung wahrgenommen | 15 (12,2) | 29 (19,7) | 44 (16,3) |
| Überweisung nicht wahrgenommen | 9 (7,3) | 24 (16,3) | 33 (12,2) |
| Fehlende Information | 3 (2,4) | 1 (0,7) | 4 (1,5) |
| Behandlungsstatus unbekannt | 38 (30,9) | 38 (25,9) | 76 (28,1) |
| Überweisung wahrgenommen | 32 (26,0) | 30 (20,4) | 62 (23,0) |
| Fehlende Information | 6 (4,9) | 8 (5,4) | 14 (5,2) |

Dargestellt sind die Anzahl (n) und Prozente (%) der Patientinnen, die eine Behandlung erhielten, sowie derer, die keine Behandlung erhielten, und derer, bei denen die Informationen zur Behandlung fehlten. Bei Patientinnen, die keine Behandlung erhielten oder bei denen die Informationen zur Behandlung fehlten, wurde herausgearbeitet, ob die Überweisung zum Gynäkologen wahrgenommen wurde. Hier erhielten die Patientinnen neben der *Staging*-Diagnostik die Behandlungsempfehlungen. Für 14 von 270 Frauen fehlen Informationen zu *Staging* und Behandlung nach der Screening-Untersuchung.

Bei den Hausbesuchen benannten Frauen mit einer fehlenden Therapieadhärenz individuelle, sozioökonomische, therapie- und ferner systembedingte Faktoren, die ihre Compliance negativ beeinflussten: Sie äußerten Angst vor Operationen, Schmerz oder Versterben, Misstrauen in die medizinische Versorgung, die Institutionen oder die empfohlenen Behandlungen. Einige bevorzugten Behandlungen durch spirituelle Heiler aus der Gegend, andere gaben finanzielle Nöte und fehlende Zeit durch die anstehende Erntesaison und überfüllte Krankenhäuser an. Diese Antworten wurden nicht systematisch erhoben und können daher hier nur deskriptiv benannt werden.

4.1.3. Erhaltene Tumorbehandlungen

Die Behandlungen erfolgten in der gynäkologischen Klinik chirurgisch oder palliativ. Im ORCI in Dar Es Salaam hatten die Patientinnen Zugang zur radio-/chemotherapeutischen Behandlung, wobei hier keine Informationen zu den genauen Therapieregimen erhoben wurden. Behandlungen erhielten 113 Frauen (42 %): Von diesen wurden 22 Frauen (8 %) operiert, 75 (28 %) mittels (Radio-)Chemotherapie behandelt und 16 Patientinnen (6 %) palliativ begleitet. Eine genaue Aufschlüsselung der erhaltenen Therapien nach Erkrankungsstadium bietet Tabelle 3. Von allen verstorbenen Frauen starben 58,7 % der Frauen in der Häuslichkeit und 39,9 % im Krankenhaus. Für die übrigen 1,5 % war der Sterbeort nicht bekannt.

Tabelle 5 Behandlungen nach FIGO-Stadium

| <i>Behandlung</i> | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IV | n. a. | Gesamt |
|---------------------------|------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | n=2 | n=16 | n=10 | n=64 | n=9 | n=79 | n=5 | n=85 | n=270 |
| Chirurgische Intervention | 2 (100) | 8 (50) | 1 (10,0) | - | - | - | - | 11 (12,9) | 22 (8,1) |
| Radio-/ Chemotherapie | - | 2 (12,5) | 1 (10,0) | 31 (48,4) | 2 (22,2) | 27 (34,2) | - | 12 (14,1) | 75 (27,8) |
| Palliative Begleitung | - | - | 1 (10,0) | 2 (3,1) | - | 4 (5,1) | 1 (20,0) | 8 (9,4) | 16 (5,9) |
| Keine Behandlung | - | 3 (18,8) | 2 (20,0) | 14 (21,9) | 3 (33,3) | 23 (29,1) | 4 (80,0) | 32 (37,7) | 81 (30,0) |
| Fehlende Information | - | 3 (18,8) | 5 (50,0) | 17 (26,6) | 4 (44,4) | 25 (31,6) | - | 22 (25,9) | 76 (28,2) |

Hysterektomien werden im MZRH bis in das Stadium IIA angeboten. Ab Stadium IIB wird primär mittels (Radio-)Chemotherapie behandelt, für das Stadium IV wird eine palliative Begleitung angeboten. Daten sind als Anzahl (n) und Prozente (%) dargestellt.

4.2. Longitudinale Überlebensanalyse und Risikofaktoren

Für die gesamte Studienpopulation konnten hohe Mortalitätsraten gezeigt werden. 1 Jahr nach Diagnosestellung waren 97 Frauen (42 %) und 3 Jahre nach Diagnose 133 Frauen (57,6 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit lag bei 15,2 Monaten (IQR 7,3 - n. a.), die Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten betragen respektive 56,3 % und 13,1 %.

Die Überlebensraten waren signifikant mit dem diagnostizierten Tumorstadium assoziiert (Abbildung 8). Das mediane Überleben betrug im FIGO-Stadium I mehr als 40 Monate, im FIGO-Stadium II 28,5 Monate. Für das FIGO-Stadium III bezifferte sich die mediane Überlebensdauer noch auf 11,5 Monate und im Stadium IV 6,5 Monate. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Für den HIV-Infektionsstatus konnte kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach 2 Jahren gezeigt werden (IRR 1,07 (95 % CI 0.84-1.36), $p = 0,597$) (Abbildung 9).

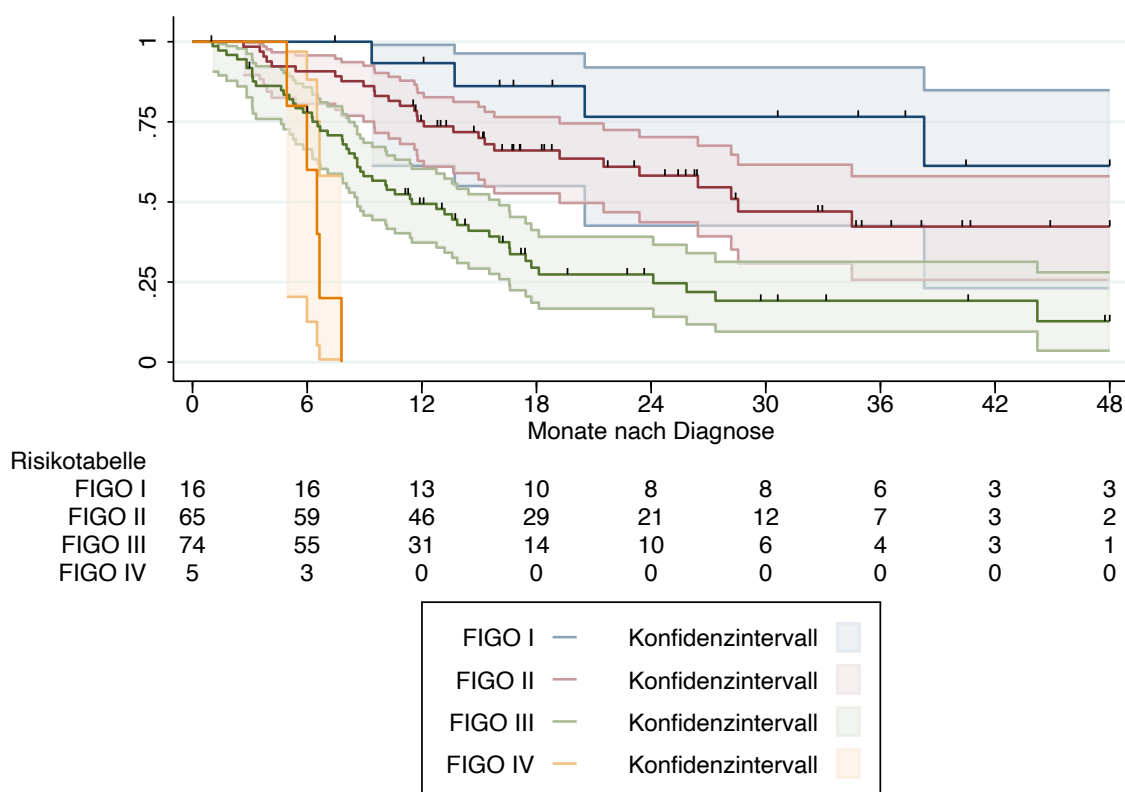


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Überlebensfunktion nach Erkrankungsstadium. Dargestellt ist das Überleben über die Zeit nach Diagnosestellung für die einzelnen Tumorstadien. Als senkrechter Strich sind zensierte Patienten gekennzeichnet. Für diese Patienten ist eine Nachuntersuchung lediglich bis zu dem mit Strich markierten Zeitraum verfügbar. Die Risikotabelle zeigt zum jeweiligen Zeitpunkt die Anzahl der Patientinnen, die analysiert wurden.

Nach Ausschluss der Frauen im Endstadium (FIGO IV, davon alle ohne Behandlung) betrug der Überlebensvorteil, der mit Behandlungen assoziiert war, rechnerisch 27,7 Monate (medianes Überleben ohne Behandlung 10,5 Monate (IQR 5,5 – 16,6 Monate) und mit Behandlung 38,2 Monate (IQR 13,72 – n. b. Monate), $p < 0,001$). Das mediane Überleben lag für HIV-infizierte bei 17,7 Monaten (IQR 7,8 - n. b.

Monate) und für HIV-nicht-infizierte Frauen 13,7 Monate (IQR 6,5 - 38,3 Monate), dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,108$).

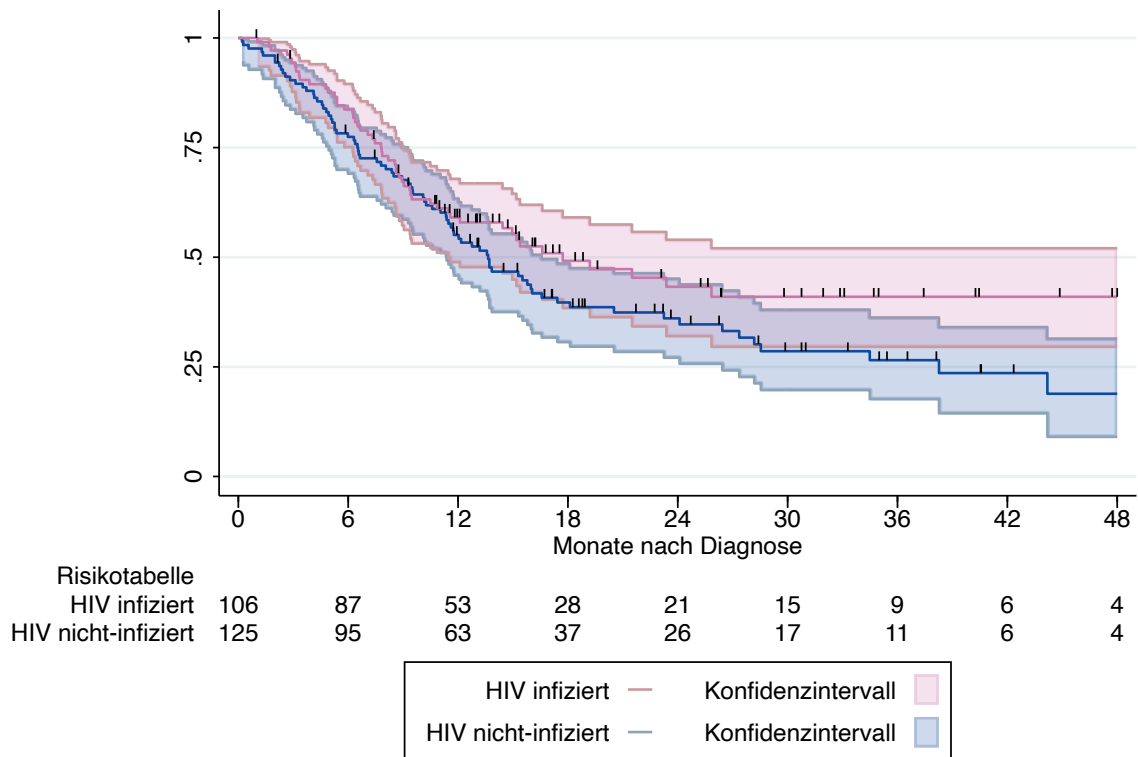


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Überlebensfunktion nach HIV-Infektionsstatus. Überlebenszeitraten ab Tumordiagnose nach HIV-Infektionsstatus, dargestellt sind die Graphen mit jeweiligem Konfidenzintervall. Als senkrechter Strich sind zensierte Patientinnen gekennzeichnet. Für diese Patientinnen ist eine Nachuntersuchung lediglich bis zu dem mit Strich markierten Zeitraum verfügbar. Die Risikotabelle zeigt zum jeweiligen Zeitpunkt die Anzahl der Patientinnen, die analysiert wurden. Deutlich wird ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeitraten hinsichtlich des HIV-Infektionsstatus ($p = 0,108$).

In der Regressionsanalyse (Abbildung 10) wurden Risikofaktoren hinsichtlich der 2-Jahresmortalität ausgewertet. Auch hier war ein höhergradiges Tumorstadium mit höheren Mortalitätsraten assoziiert (IRR 1,92 [95 % CI 1,00 - 3,67], $p = 0,049$). Eine erhaltene Tumorbehandlungen (Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie), nach Erkrankungsstadium adjustiert, war signifikant mit einer niedrigeren 2-Jahres-Mortalitätsraten assoziiert (IRR 0,62 [95 % CI 0,44 - 0,86], $p = 0,004$). In der Subgruppenanalyse blieb dies signifikant für die fortgeschrittenen Erkrankungen. Für früh diagnostizierte Tumorstadien konnte der Zusammenhang nicht gezeigt werden. Eine kleine Fallzahl mit große Konfidenzintervallen lag vor. Das Erkrankungsalter und das Bildungsniveau zeigten FIGO adjustiert keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsraten. HIV-infizierte Frauen mit ART hatten eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate als Frauen ohne ART (IRR 0,73 [95 % CI 0,54-0,98], $p = 0,039$). Frauen mit HIV-Koinfektion und ART eine vergleichbare 2-Jahres-Mortalitätsrate wie Frauen ohne HIV-Koinfektion.

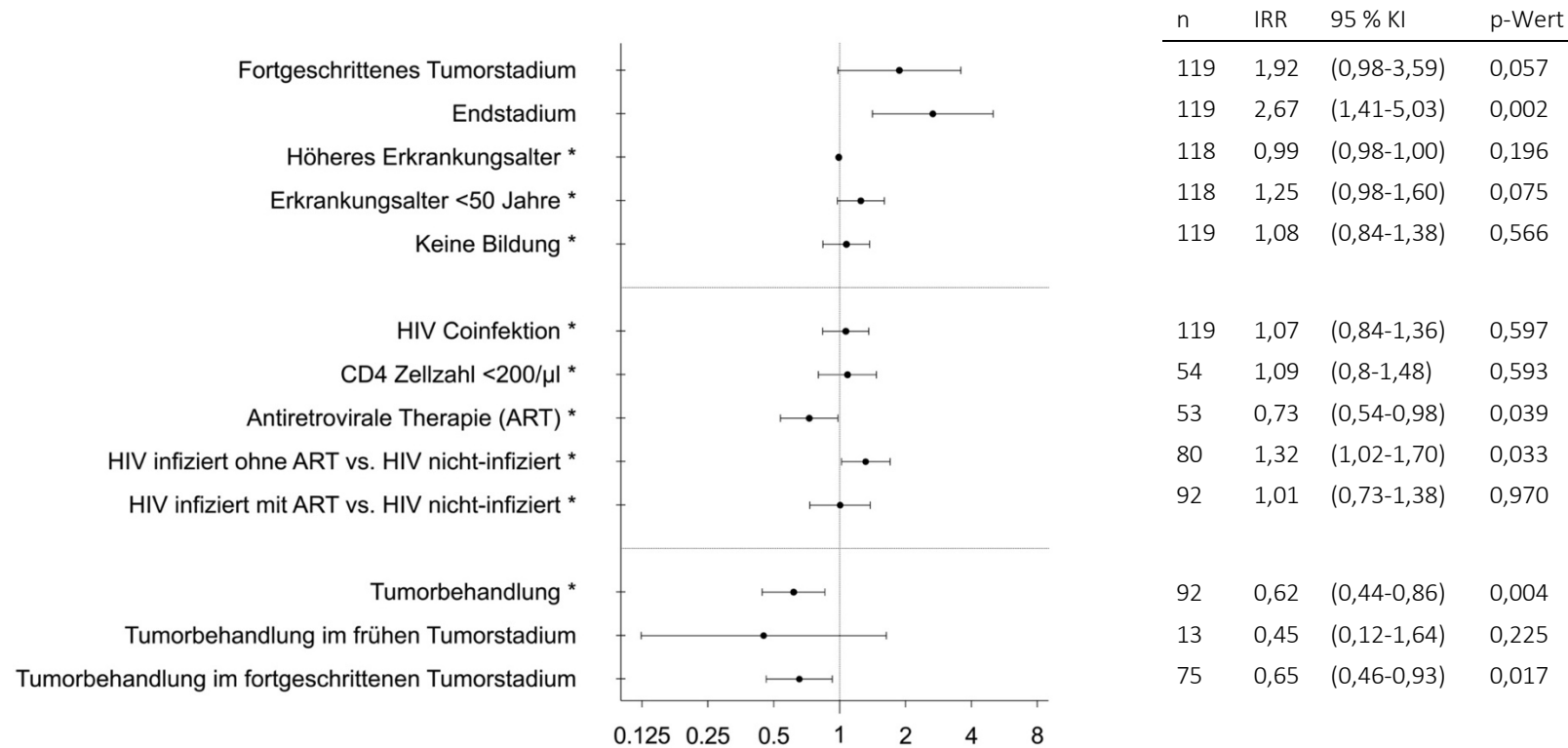


Abbildung 10 Binäre Regressionsanalyse der Mortalitätsdaten mittels robustem Poisson-Modell Risikofaktoren zur Berechnung der Mortalitätsraten 2 Jahre nach Diagnosestellung. Es werden beim Vergleich der 2-Jahresmortalität unterschiedliche Inzidenzen der Mortalität (*Incidence Rate Ratio*, IRR) sichtbar, dabei versterben Frauen im Endstadium und Frauen ohne Tumorbehandlung und HIV-infizierte Frauen ohne ART häufiger innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung. *Ad-justiert

5. Diskussion

Für die 2H-Studie konnten im Rahmen der nationalen Screening-Untersuchungen zur Früherkennung von zervikalen Läsionen und Gebärmutterhalskrebs Daten zu HIV, HPV und assoziierten zervikalen Erkrankungen gesammelt und klinische Verläufe nachverfolgt werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden im Speziellen die Nachuntersuchungen der Frauen mit Gebärmutterhalskrebs als Langzeituntersuchung intensiviert und die erhobenen Daten der Frauen untersucht, die mit Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert wurden.

Die Datenerhebung erfolgte prospektiv. Es wurden Informationen zum *Tumorstaging*, den Therapien und dem Überleben gesammelt. Die Daten wurden über jährliche Nachuntersuchungen, telefonische Auskünfte durch Patientinnen und ihre Angehörige, heimatortnahe *Tracing* der Patientinnen und durch Kontaktaufnahme mit den behandelnden Kliniken ergänzt. Die besondere Stärke der vorliegenden Arbeit besteht dabei in der aufwendigen Aufarbeitung des Krankheitsverlaufs der einzelnen Patientinnen nach Diagnosestellung. Dies bedurfte der engagierten Mitarbeit der Studienschwestern, die mit regional gebundenen Routen an Hausbesuchen, die sich teilweise über mehrere Tage in abgelegene Bereiche des südlichen Hochlands Tansanias erstreckten, die Datenerhebung und Vervollständigung ermöglichten. Es ist uns gelungen, fast alle Fälle nachzuverfolgen. Als klassische *LTFU* konnten wir 4 Frauen (1,5 %) klassifizieren, die der Nachverfolgung verlorengingen. Zu 14 weiteren Frauen (5,2 %) bestand nach Diagnosestellung Kontakt, es lagen gleichwohl keine Informationen zu angenommener Überweisung oder Therapie vor.

In dieser Arbeit konnten Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsalters bei HIV-infizierten und -nicht-infizierten Frauen herausgearbeitet werden, in welchem Stadium die Erkrankung diagnostiziert wurde, wie viele Frauen eine Überweisung an die gynäkologische Klinik wahrnahmen und wie viele Therapien erhielten. Darüber hinaus ist es gelungen, 1- und 3-Jahres-Mortalitätsdaten sowie Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die einzelnen FIGO-Stadien zu berechnen und assoziierte Risikofaktoren mit dem Versterben innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung zu ermitteln.

Insgesamt sahen wir, dass 50 % aller Frauen vor dem 50. Lebensjahr mit Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert wurden. Das mediane Erkrankungsalter war mit 45 Jahren für HIV-infizierte Frauen signifikant jünger als bei nicht HIV-infizierten Frauen mit einem medianen Erkrankungsalter von 56 Jahren. Damit können die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zum jüngeren Erkrankungsalter bei HIV-Infektion bestätigt werden. (27, 32) Im Rahmen der zusätzlichen Testmöglichkeiten wurde bei 10 der 123 HIV-infizierten Frauen die Diagnose der HIV-Infektion erstmalig festgestellt, was die sinnvolle Gleichzeitigkeit und Koordination von unterschiedlichen gesundheitlichen Vorsorgeprogrammen bei jedem Patientenkontakt an den afrikanischen Versorgungszentren unterstützt. Die aktuelle tansanische Leitlinie sieht ein erstmaliges Screening für Gebärmutterhalskrebs zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr und für HIV-infizierte Frauen unabhängig vom Alter vor. Da 50 % der Frauen unserer Population indes vor dem 50. Lebensjahr mit Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert wurden, könnte ein früheres Screening, beispielsweise ab dem 20. Lebensjahr sinnvoll sein kann, um die zervikalen Veränderungen bereits in einem leicht zu behandelnden Stadium vor Ausbildung des Tumors zu identifizieren. Einschränkend muss betont werden, dass unsere Studie keinerlei Daten hinsichtlich einer Kosten-Nutzen-Abwägung erhoben hat.

Wir konnten hohe Raten an fortgeschrittenen Tumorerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose sowohl für HIV-infizierte als auch -nicht-infizierte Frauen nachweisen. Eine mögliche und sehr wahrscheinliche Erklärung hierfür besteht darin, dass es sich um eine Kohorte des ersten Screening-Programms in Tansania zur Vermeidung von Gebärmutterhalskrebs handelt und die 2H-Studie gezielt Frauen mit Gebärmutterhalskrebs inkludierte. Zusätzlich zu erwähnen ist, dass 90 % der Frauen mit Tumorerkrankung bereits mit Symptomen der Tumorerkrankung eingeschlossen wurden. Es ist anzunehmen, dass sie demzufolge verstärkt das Screening in Anspruch nahmen. Hinsichtlich der Repräsentativität zur Prävalenz der Tumorstadien in der Gesamtbevölkerung Tansanias lässt sich somit keine sichere Aussage treffen, da eine Stichprobenverzerrung unserer Studie aus den genannten Gründen möglich ist. Allerdings sind die hohen Raten an fortgeschrittenen Erkrankungen vergleichbar mit Ergebnissen aus anderen afrikanischen Ländern. So stellte beispielsweise eine Populations-basierte Register-Studie, die 13 Register aus 11 Ländern des subsaharischen Afrikas einbezogen hatte, ebenfalls fest, dass 65,8 % der Fälle im FIGO-Stadium-III oder -IV diagnostiziert wurden. (46)

Für HIV-infizierte Frauen sehen wir in der Verteilung der erhobenen Tumorstadien keinen Unterschied zu HIV-nicht-infizierten Frauen. Die Tatsache, dass die HIV-infizierten Frauen bereits 11 Jahre vor den -nicht-infizierten Frauen in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden, unterstützt die Annahme einer beschleunigten Progression der zellulären Veränderungen bei HIV-Infektion zum Krebs. (27)

Viele Studien aus dem subsaharischen Afrika begrenzen ihre Aussagen zu Verlauf und Überleben der Tumorerkrankung auf Patientinnen, die bereits erfolgreich an eine behandelnde Klinik überwiesen wurden, da sie ihre Patientinnen an diesen Kliniken rekrutieren. Durch Einschluss der Patientinnen in die Studie ab Screening-Zeitpunkt und die Möglichkeit der Kontaktaufnahme schlossen wir darüber hinaus Frauen ein, die keine Therapie in Anspruch genommen hatten. Dabei konnten wir feststellen, dass ungefähr ein Drittel der Frauen nach Tumordiagnose unbehandelt blieben. Von diesen nahm mindestens die Hälfte die Überweisung zum Gynäkologen wahr und erhielt ein *Tumorstaging* mit Therapieberatungsgespräch. Der Großteil von ihnen befand sich im fortgeschrittenen Tumorstadium. Unsere Daten zur Annahme der Therapien bleiben trotz aller Bemühungen limitiert, da wir dennoch für 76 von 240 Frauen nicht wissen, ob und welche Therapie sie erhielten. Auch hiervon befand sich der Großteil im fortgeschrittenen Stadium.

Während unserer Datenerhebung wurde deutlich, dass in der Überführung der Erkrankten vom Screening in die Behandlung eine große Herausforderung für ein nachhaltiges Screening-Programm liegt. Ein substanzieller Anteil unserer Kohorte zeigte sich nicht adhärent zu empfohlenen Therapien. In den Gesprächen mit den Patientinnen, die zu 40 % über keine Schulbildung verfügten, wird immer wieder das Misstrauen in das Gesundheitswesen als auch in die angebotenen Behandlungen thematisiert. Auch hinsichtlich der diagnostizierten Erkrankung bestehen große Wissenslücken. Hieraus folgt, dass großer Bedarf und großes Potenzial für Aufklärungskampagnen zum Abbau von Barrieren vorhanden sind. Unser konstantes Bemühen, den Krankheitsverlauf jährlich bei den Patientinnen zu erfragen, und allein die aktive Kontaktaufnahme durch die Studienschwestern bei Ablehnung von Therapien können limitierend als niederschwellige Intervention zu einer Verzerrung oder Beeinflussung der Daten beigetragen haben und in der Folge die Compliance der Patientinnen erhöht haben. Hinweisend darauf ist die Erhöhung der Nachuntersuchungsraten (von 1-2 auf 15 Krebspatientinnen zur Nachuntersuchung pro Woche) durch Einführung eines Tracing-Algorithmus, der mit Textnachrichten und/oder Anrufen an die bevorstehenden Termine erinnerte. Eine systematische Übersichtsarbeit konnte 2019 großes Potenzial für Aufklärungskampagnen und niederschwellige Interventionen zur Erhöhung der Adhärenz in Tansania ausmachen. (47)

Patientinnen mit besserem Bildungsniveau nahmen häufiger vorgeschlagene Therapiekonzepte in Anspruch. Hier könnte ein Bias vorliegen: In Tansania liegt ein Bildungsgefälle der Stadtbevölkerung zur Landbevölkerung vor, gebildetere Patientinnen entstammen eher der Stadt und haben damit eine kürzere Distanz zur behandelnden Klinik. (48) Bis vor kurzem und im Zeitraum der Datenerhebung gab es in Tansania nur ein zentrales Institut, welches Chemotherapien und Bestrahlungen anbot: Das *Ocean Road Cancer Institute* (ORCI) in Dar Es Salaam. Tumorbehandlungen müssen von den Patientinnen nicht bezahlt werden, aufkommende Unterkunfts-, Verpflegungs- und Transportkosten allerdings schon. Eine Fahrt mit dem Bus von Mbeya nach Dar Es Salaam dauert ca. 14 Stunden. Sowohl Zeit als auch Geld sind zwei Faktoren, die unsere Patientinnen oft nicht aufbringen konnten, um Therapien in Anspruch zu nehmen. Knapp 50 % der Frauen sind alleinlebend, verwitwet oder geschieden. Sie müssen arbeiten und ihre Kinder ernähren. Viele kommen aus ländlichen und weit abgelegenen Teilen der Mbeya-Region, allein der Transport in die Stadt Mbeya dauert mehrere Stunden. Die Pink Ribbon Red Ribbon Foundation ® des President's Emergency Plans for AIDS Relief (PEPFAR) unterstützt Frauen finanziell bei Transport und Unterkunft im Rahmen ihrer Behandlung – obschon nicht flächendeckend. Veröffentlichte Daten aus dem ORCI über Herkunftsorte behandelter Patienten und Patientinnen verdeutlichen ebenfalls die Notwendigkeit einer dezentralisierten Verfügbarkeit von (Radio-)Chemotherapien oder der Verbesserung der Infrastruktur für Patiententransporte zur Senkung der Barrieren der Inanspruchnahme von Therapien. (49) Weiterhin konnte eine höhere Therapieadhärenz für HIV-infizierte Frauen identifiziert werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Frauen mit einer HIV-Infektion aufgrund ihrer regelmäßigen Termine in den HIV Kliniken Vertrauen in das Gesundheitssystem gefasst haben und Barrieren abgebaut sind. Auch sind sie bereits mit den logistischen Hürden der Organisation eines Krankenhausbesuchs vertraut. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass sich HIV-infizierte Frauen auch hinsichtlich des Bildungsniveaus von HIV-nicht-infizierten Frauen in unserer Population unterscheiden. Dies könnte insgesamt zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben. Warum das Bildungsniveau nach HIV-Infektionsstatus unterschiedlich ist, kann mit diesem Datensatz nicht untersucht werden. In Tansania hat es hinsichtlich der Schulausbildung in den vergangenen Jahren weitere Verbesserungen gegeben. Es kann vermutet werden, dass die insgesamt jüngeren HIV-erkrankten Frauen bereits einen besseren Zugang zu Bildung hatten als die ältere Generation der HIV-nicht-infizierten Frauen.

Insgesamt nahmen 42 % der Patientinnen eine Tumortherapie oder palliative Begleitung in Anspruch. Auch dies ist vergleichbar mit einer anderen Registerstudie, in der Ergebnisse von 9 populationsbasierten Krebsregistern aus 8 subsaharischen, afrikanischen Ländern publiziert wurden: Lediglich 15,8 % der Krebspatienten erhielten Therapien mit kurativem Potenzial und 22 % ohne kuratives Potenzial. (50)

Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie ist, dass für Frauen, die eine Krebstherapien erhielten, signifikant geringere 2-Jahres-Mortalitätsraten gesehen wurden. Hierbei möchten wir weniger die Effektivität von Tumorbehandlungen per se herausstellen, die durch entsprechende Studien und assoziierte Empfehlungen belegt ist. Hervorzuheben ist, dass trotz niedriger Therapieadhärenz und einer schwach ausgebildeten Versorgungsinfrastruktur für Tumorbehandlungen in Tansania die derzeit verfügbaren Mittel einen Einfluss auf das Überleben haben, das grundsätzlich ermutigend für den weiteren Ausbau von Krebs-assoziierten Behandlungsmöglichkeiten in Tansania ist. Als Limitation hinsichtlich der Datenverlässlichkeit dieses Ergebnisses müssen wir unser exploratives Studiendesign berücksichtigen. Im Rahmen dieser Studie haben wir keine näheren Informationen hinsichtlich erhaltener (Radio-)Chemotherapien und wir haben keine randomisierten oder kontrollierten Studienbedingungen. Es lässt sich nicht herausarbeiten, ob die Frauen, die keine Therapien erhalten hatten, verstorben waren, bevor sie einen Termin im ORCI hatten und damit

grundsätzlich eventuell schwerer erkrankt waren als Frauen, die Therapien erhalten hatten. Durch die Hausbesuche im Rahmen des Tracings ist bekannt, dass es im ORCI zu langen Wartezeiten und zu unvollständigen Therapien kommt, da oft die Ressourcen für beispielsweise einen vollständigen Chemotherapiezyklus im Land fehlen. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen der systematischen Übersichtsarbeit von 2019 zu den aktuell größten Herausforderungen bei der Bekämpfung der Gebärmutterhalskrebskrise in Tansania. (47)

Es konnte eine hohe Sterblichkeit in unserer Kohorte beobachtet werden. Die 1- und 3-Jahresüberlebensraten lagen bei 56,3 % und 13,1 % – im Vergleich dazu aus der Afrikanischen Registerstudie 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten von 69,8 %, 44,5 % und 33,1 %. (46) In unserer Studie waren die Überlebensraten in Bezug auf den HIV-Infektionsstatus nicht unterschiedlich, vergleichbar mit Ergebnissen aus anderen afrikanischer Studien. In einer Nachverfolgungsstudie aus Botswana zu 2- und 5-Jahresdaten wurde dieses kürzlich bestätigt, nachdem initial noch eine Verdopplung der Mortalität durch HIV vermutete wurde. (32, 51, 52) Eine Studie aus Uganda ermittelte zunächst einen Unterschied der Mortalität bei HIV-Infektionen, der nach FIGO-Adjustierung nicht mehr vorlag. (34) Es gelang uns, für HIV-infizierte Frauen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine antiretrovirale Therapie erhalten hatten, eine signifikant niedrigere 2-Jahresüberlebensrate zu zeigen. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte eine südafrikanische Studie, die eine Kohorte mit fortgeschrittener Gebärmutterhalskrebserkrankung von 2007 - 2011 gebildet und mit dem nationalen Populationsregister verglichen hatte. Das 5-Jahresüberleben in dieser Studie zeigte einen Unterschied zwischen HIV-infizierten und -nicht-infizierten Frauen, indes keinen Unterschied zwischen HIV-infizierten mit ART und HIV-nicht-infizierten Frauen. (53) Hieraus ergibt sich, dass HIV-infizierte Frauen mit antiretroviraler Therapie ab der Diagnose der Krebserkrankung einen vergleichbaren Krankheitsverlauf zu nicht infizierten Frauen erleben.

Insgesamt bewerten wir unser exploratives Studiendesign und die Verknüpfung mit dem Vorsorgeprogramm als geeignete Methode, den klinischen Verlauf nach Diagnosestellung eines Gebärmutterhalskrebesses in Tansania aufzuarbeiten. Die Limitationen dieser Arbeit umfassen eine mögliche Stichprobenverzerrung, da gezielt Frauen mit Tumorerkrankung in die Studie inkludiert wurden und viele Frauen bereits symptomatisch zum Zeitpunkt der Tumordiagnose waren. Zu vermuten ist außerdem eine mögliche operative Verzerrung, da allein die regelmäßigen Kontaktaufnahmen durch die Studienseite zu einer erhöhten Therapieadhärenz der Patientinnen beigetragen haben könnte. Das prospektive Studiendesign machte ein hohes Engagement der Studienschwestern zur persistenten Nachverfolgung der klinischen Verläufe notwendig und der dennoch relevante Anteil an Frauen, die in der Nachverfolgung verloren gingen, lässt eine Über- oder Unterschätzung der Mortalitätsdaten nicht ausschließen.

6. Schlussfolgerung

Im Sinne des „*Global Call for Action*“ der WHO zur Beendigung der Gebärmutterhalskrebskrise war es Ziel der vorliegenden Arbeit, aus Tansania – einem Land mit niedrigem Einkommen – Daten über die Verfügbarkeit von Tumorbehandlungen und Überleben bei Tumorerkrankung darzustellen und Barrieren in der Betreuung dieser schwerkranken Patientinnen herauszuarbeiten.

Es ist zu erwarten, dass mit Beginn der Screening-Untersuchungen die statistische Inzidenz und Mortalität des Gebärmutterhalskrebses in Tansania in den erfassten Daten deutlich steigt, da weniger Fälle unerkannt bleiben und die diagnostische Lücke zu einem relevanten Teil geschlossen werden kann. Bis der Effekt der Screening-Untersuchungen und später der Einfluss der Impfungen auf die Senkung der Tumorzinzidenz zum Tragen kommt, ist der Ausbau von Möglichkeiten zur Tumorbehandlung zwingend notwendig. Zum derzeitigen Zeitpunkt treffen Frauen mit neu diagnostierter Tumorerkrankung auf ein überlastetes Gesundheitssystem mit langen Wartezeiten und limitierten Ressourcen. In einem Land mit einer hohen Rate an fortgeschrittener Erkrankung ist insbesondere der Ausbau von Palliativbehandlungen dringend notwendig. Die Daten unserer Studie zeigen den Bedarf für Aufklärungskampagnen hinsichtlich der Grunderkrankung und des Gesundheitssystems auf.

Die WHO empfiehlt, mindestens 90 % aller Mädchen zu impfen, 70 % aller Frauen zu screenen und 90 % aller Frauen mit zervikalen Neoplasien zu behandeln. Dies ist unabdingbar, um die globale und die tansanische Gebärmutterhalskrebskrise unter Kontrolle zu bringen.

Die Initiierung von Impfprogramm, der Aufbau von Vorsorgeuntersuchungen und der Ausbau von Tumorbehandlungen bergen große, auch finanzielle, Herausforderungen für afrikanische Gesundheitssysteme. Hierbei sind insbesondere die Impfprogramme zu priorisieren, da sie das Risiko von Folgeerkrankung minimieren.

Die wissenschaftliche Begleitung dieses Prozesses ermöglicht einen Einblick in den (inter-)nationalen Ausbau der Gesundheitssysteme und das Herausarbeiten möglicher spezifischer Herausforderungen in der Patienten- und Patientinnen-orientierten Versorgung. Sie dient ebenfalls dem Ziel der evidenzbasierten Gesundheitspolitik. Insbesondere ist sie unterstützend bei der Entwicklung von Behandlungsleitlinien und Empfehlungen für afrikanische Länder, in diesem Fall mithilfe von Daten aus dem südlichen Hochland von Tansania.

7. Literaturverzeichnis

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. 2013 [cited July 1, 2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer 2020 [updated 2021, cited July 1, 2021]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL. 2022.
4. Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap smear. Singapore Med J. 2015;56(10):586-7.
5. Papanicolaou G. New Cancer Diagnosis. Third Race Betterment Conference; Battle Creek, Michigan 1928.
6. Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. Cal West Med. 1943;59(2):121-2.
7. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Voko Z, Ivanus U, McKee M, de Koning HJ, de Kok I, consortium E-T. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. Eur J Cancer. 2020;127:207-23.
8. Ries L, Kosary C, Hankey B, Miller B, Harras A, Edwards Be. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994 National Cancer Institute. NIH Pub. No. 97-2789. Bethesda, MD. 1997.
9. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976;36(2 pt 2):794.
10. Gissmann L, Boshart M, Durst M, Ikenberg H, Wagner D, zur Hausen H. Presence of human papillomavirus in genital tumors. J Invest Dermatol. 1984;83(1 Suppl):26s-8s.

11. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology*. 1991;185(1):251-7.
12. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU, Proof of Principle Study I. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1645-51.
13. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. S3 Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien, Langversion, 2020, AWMF-Registernummer: 082/002. 2020.
14. World Health Organization. Cervical Cancer 2022 [updated 22.02.2022]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
15. Yeo-Teh NSL, Ito Y, Jha S. High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
17. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
18. Zirlik K, Stickeler E, Waller CF. Zervixkarzinom. In: Berger DP, Duyster J, Engelhardt M, Engelhardt R, Henß H, Mertelsmann R, editors. *Das Rote Buch*. 5. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: ecomed Medizin; 2014. p. 904s-10s.
19. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Hall C, Bacon M, Levine AM, Watts DH, Silverberg MJ, Xue X, Schlecht NF, Melnick S, Palefsky JM. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):577-86.
20. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018;32(6):795-808.
21. Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, Linhares I, Segurado A, Vanderborght B, Neto JE, Van Doorn LJ. High prevalence of human papillomavirus (HPV)

infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2002;40(9):3341-5.

22. Mbuya W, McHaro R, Mhizde J, Mnkai J, Mahenge A, Mwakatima M, Mwalongo W, Chiwerengo N, Holscher M, Lennemann T, Saathoff E, Rwegoshora F, Torres L, Kroidl A, Geldmacher C, Held K, Chachage M. Depletion and activation of mucosal CD4 T cells in HIV infected women with HPV-associated lesions of the cervix uteri. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240154.
23. Mbuya W, Held K, McHaro RD, Haule A, Mhizde J, Mnkai J, Mahenge A, Mwakatima M, Sembo M, Mwalongo W, Agrea P, Hoelscher M, Maboko L, Saathoff E, Geisenberger O, Rwegoshora F, Torres L, Koup RA, Kroidl A, Chachage M, Geldmacher C. Depletion of Human Papilloma Virus E6- and E7-Oncoprotein-Specific T-Cell Responses in Women Living With HIV. *Front Immunol.* 2021;12:742861.
24. Mbulawa ZZ, Marais DJ, Johnson LF, Coetzee D, Williamson AL. Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. *J Infect Dis.* 2012;206(1):15-27.
25. Kim SC, Messing S, Shah K, Luque AE. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) and menopause on risk of progression of cervical dysplasia in human immune-deficiency virus- (HIV-) infected women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:784718.
26. Ramogola-Masire D, Grover S, Mathoma A, Monare B, Gabaitiri L, Bazzett-Matabele L, Hofmeyr G, Morrioni C, Lockett R. Support for lowering cervical cancer screening age to 25 for women living with HIV: retrospective cross-sectional programmatic data from Botswana. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):100.
27. van Bogaert LJ. Age at diagnosis of preinvasive and invasive cervical neoplasia in South Africa: HIV-positive versus HIV-negative women. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):363-6.
28. Stier EA, Engels E, Horner MJ, Robinson WT, Qiao B, Hayes J, Bayakly R, Anderson BJ, Gonsalves L, Pawlish KS, Zavala D, Monterosso A, Shiels MS. Cervical cancer incidence stratified by age in women with HIV compared with the general population in the United States, 2002-2016. *AIDS.* 2021;35(11):1851-6.
29. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, Gange SJ, Sterling TR, Silverberg MJ, Saag MS, Rourke SB, Rachlis A, Napravnik S, Moore RD, Klein MB, Kitahata MM, Kirk GD, Hogg RS, Hessel NA, Goedert JJ, Gill MJ, Gebo KA, Eron JJ, Engels EA, Dubrow R, Crane HM, Brooks JT, Bosch RJ, Strickler HD, North American ACCoR, Design of the DEa. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a

- North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(4):405-13.
30. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1500-10.
 31. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, McAllister DA, Gottlieb SL, Klug SJ, Winkler AS, Bray F, Baggaley R, Clifford GM, Broutet N, Dalal S. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e161-e9.
 32. Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, Efstathiou JA, Grover S, Chiyapo S, Ramogola-Masire D, Kebabonye-Pusoentsi M, Clayman R, Mapes AC, Tapela N, Asmelash A, Medhin H, Viswanathan AN, Russell AH, Lin LL, Kayembe MKA, Mmalane M, Randall TC, Chabner B, Lockman S. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3749-57.
 33. Coghill AE, Newcomb PA, Madeleine MM, Richardson BA, Mutyaba I, Okuku F, Phipps W, Wabinga H, Orem J, Casper C. Contribution of HIV infection to mortality among cancer patients in Uganda. *AIDS*. 2013;27(18):2933-42.
 34. Wu ES, Urban RR, Krantz EM, Mugisha NM, Nakisige C, Schwartz SM, Gray HJ, Casper C. The association between HIV infection and cervical cancer presentation and survival in Uganda. *Gynecol Oncol Rep*. 2020;31:100516.
 35. Mosha D, Mahande M, Ahaz J, Mosha M, Njau B, Kitali N, Obure J. Factors associated with management of cervical cancer patients at KCMC Hospital, Tanzania: a retrospective cross-sectional study. *Tanzania Journal of Health Research*. 2009;11(2):70-4.
 36. Brickman C, Palefsky JM. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(1):6-15.
 37. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, Art, Group HPV. 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.
 38. World Health Organization. Cervical Cancer Elimination Initiative. 2022. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.

39. Tanzania HIV Impact Survey (THIS) 2016-2017 [Internet]. 2018. Available from: <http://phia.icap.columbia.edu>.
40. The United Republic of Tanzania Ministry of Health. Tanzania Service Delivery Guidelines for Cervical Cancer Prevention and Control. 2011.
41. Organization WH. Prevention of cervical cancer through screening using visual inspection with acetic acid (VIA) and treatment with cryotherapy. A demonstration project in six African countries: Malawi, Madagascar, Nigeria, Uganda, the United Republic of Tanzania, and Zambia 2012.
42. Hinselmann H. Die Essigsäureprobe ein Bestandteil der erweiterten Kolposkopie. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1938;64(02):40-2.
43. Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage [Internet]. 2022 [cited October 1, 2022]. Available from: <https://immunizationdata.who.int/>.
44. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Jr., Young N, Forum Group M, Bethesda W. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287(16):2114-9.
45. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol. 1974;44(2):265-72.
46. Sengayi-Muchengeti M, Joko-Fru WY, Miranda-Filho A, Egue M, Akele-Akpo MT, N'da G, Mathewos A, Buziba N, Korir A, Manraj S, Lorenzoni C, Carrilho C, Hansen R, Finesse A, Somdyala NIM, Wabinga H, Chingonzoh T, Borok M, Chokunonga E, Liu B, Singh E, Kantelhardt EJ, Parkin DM. Cervical cancer survival in sub-Saharan Africa by age, stage at diagnosis and Human Development Index: A population-based registry study. Int J Cancer. 2020;147(11):3037-48.
47. Runge AS, Bernstein ME, Lucas AN, Tewari KS. Cervical cancer in Tanzania: A systematic review of current challenges in six domains. Gynecol Oncol Rep. 2019;29:40-7.
48. [Tanzania] NBoSN. Tanzania National Panel Survey Report (NPS) - Wave 5, 2020 - 2021. Dodoma, Tanzania: NBS. 2022.

49. Gesink MP, Chamberlain RM, Mwaiselage J, Kahesa C, Jackson K, Mueller W, Meza JL, Soliman AS. Quantifying the under-estimation of cervical Cancer in remote regions of Tanzania. *BMC Cancer*. 2020;20(1):939.
50. Griesel M, Seraphin TP, Mezger NCS, Hammerl L, Feuchtner J, Joko-Fru WY, Sengayi-Muchengeti M, Liu B, Vuma S, Korir A, Chesumbai GC, Nambooze S, Lorenzoni CF, Akele-Akpo MT, Ayemou A, Traore CB, Wondemagegnehu T, Wienke A, Thomssen C, Parkin DM, Jemal A, Kantelhardt EJ. Cervical Cancer in Sub-Saharan Africa: A Multinational Population-Based Cohort Study of Care and Guideline Adherence. *Oncologist*. 2021;26(5):e807-e16.
51. MacDuffie E, Bvochora-Nsingi M, Chiyapo S, Balang D, Chambers A, George JM, Tuli S, Lin LL, Zetola NM, Ramogola-Masire D, Grover S. Five-year overall survival following chemoradiation therapy for locally advanced cervical carcinoma in women living with and without HIV infection in Botswana. *Infect Agent Cancer*. 2021;16(1):55.
52. Grover S, Bvochora-Nsingi M, Yeager A, Chiyapo S, Bhatia R, MacDuffie E, Puri P, Balang D, Ratcliffe S, Narasimhamurthy M, Gwangwava E, Tsietso S, Kayembe MKA, Ramogola-Masire D, Dryden-Peterson S, Mahantshetty U, Viswanathan AN, Zetola NM, Lin LL. 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):201-10.
53. Simonds HM, Botha MH, Neugut AI, Van Der Merwe FH, Jacobson JS. Five-year overall survival following chemoradiation among HIV-positive and HIV-negative patients with locally advanced cervical carcinoma in a South African cohort. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):215-20.

Danksagung

Mit großer Freude möchte ich mich an dieser Stelle für die Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation bedanken. Ohne die Hilfe und das Engagement meiner Betreuer und Unterstützer und insbesondere aller Patientinnen und ihrer Angehörigen wäre die Fertigstellung meiner Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Ich möchte mich bei meinem direkten Betreuer, Dr. Arne Kroidl, und meinem Doktorvater, Prof. Dr. Michael Hölscher, bedanken. Beide haben mich während meiner Arbeit am Tropeninstitut der Ludwig-Maximilians-Universität in München und am Mbeya Medical Research Center in Tansania unterstützt und gefördert.

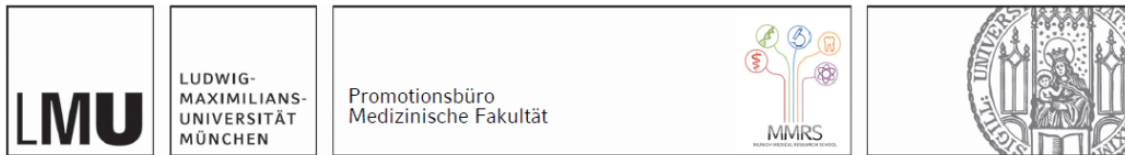
Bei den Studienschwestern am Mbeya Medical Research Center in Tansania möchte ich mich besonders bedanken, da sie mir während meiner Arbeit insbesondere beim Tracing der Patientinnen unermüdlich geholfen und mich unterstützt haben. Ihre harte Arbeit und ihr Engagement waren unersetzlich für den Erfolg meiner Forschung. Meine Kollegin, Dr. Ruby D. Mcharo, und meinen Kollegen, Dr. John France, möchte ich ebenfalls erwähnen, die mir während meiner Arbeit am Mbeya Medical Research Center und Mbeya Zonal Referral Hospital in Tansania mit wertvollen Einblicken und Ratschlägen zur Seite standen. Ihre Unterstützung und Fachkompetenz haben dazu beigetragen, dass meine Forschungsergebnisse noch umfassender und aussagekräftiger wurden.

Darüber hinaus möchte ich allen weiteren Kolleginnen und Kollegen am Tropeninstitut der Ludwig-Maximilians-Universität in München und am Mbeya Medical Research Center in Tansania und meinen Kolleginnen und Kollegen sowie Mentorinnen und Mentoren an der Charité Universitätsmedizin Berlin besonders danken. Ihre Zusammenarbeit und Unterstützung haben dazu beigetragen, dass meine Forschung erfolgreich war.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester, sowie meinen Freunden. Ohne ihre konstante Unterstützung, ihr offenes Ohr und die Ermutigung wäre die Erstellung meiner Dissertation nicht möglich gewesen.

Ich bin dankbar für die Chance, an diesem spannenden Projekt zu arbeiten und die Erfahrung zu sammeln, die mich für meine zukünftigen Forschungsprojekte inspirieren wird.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Ich, Laura Glasmeyer, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Gebärmutterhalskrebs in Tansania:

Diagnostik, Zugang zu Therapien und Überlebensraten bei HIV infizierten und nicht-infizierten Frauen

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 01.10.2023

Ort, Datum

Laura Glasmeyer

Unterschrift Doktorandin

Lebenslauf

Publikationsliste

Publikationen

Glasmeyer L, Mcharo RD, Torres L, Lennemann T, Danstan E, Mwinuka N, Judick M, Mueller W, Mbuya W, Holscher M, Lelle R, Geldmacher C, Kroidl A, France JR. Long-term follow-up on HIV infected and non-infected women with cervical cancer from Tanzania: staging, access to cancer-directed therapies and associated survival in a real-life remote setting. BMC Cancer. 2022;22(1)

Mcharo R, Lennemann T, France J, Torres L, Gari M, Mbuya W, Mwalongo W, Mahenge A, Bauer A, Mnkai J, **Glasmeyer L**, Judick M, Paul M, Schroeder N, Msomba B, Sembo M, Chiwerengo N, Hoelscher M, Geisenberger O, Lelle RJ, Saathoff E, Maboko L, Chachage M, Kroidl A, Geldmacher C. HPV Type Distribution in HIV Positive and Negative Women With or Without Cervical Dysplasia or Cancer in East Africa. Front Oncol. 2021;11:763717.

Kongressbeiträge

Glasmeyer L, Mcharo RD, Mnkai J, Sembo M, Torres L, Geisenberger O, Judick M, Mbuya W, Geldmacher C, Kroidl A. Cervical Cancer in HIV infected and non-infected women from Mbeya, Tanzania. „Conference on Tropical Medicine and Global Health“, München, 04.-06.04.2019