

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss einer vorbestehenden HIV-Infektion auf die
Inzidenz und den Krankheitsverlauf von
Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich

Influence of a pre-existent HIV-infection on incidence and
outcome of squamous-cell carcinoma of head and neck

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Haase

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abstract (deutsch)	4
Abstract (englisch)	6
1. Einleitung, Forschungsstand, Bedeutung für das Fachgebiet	8
1.1 Einleitung	8
1.2 Darstellung des Forschungsstandes	10
1.3 Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet	11
2. Methodik	11
2.1 Auswahlkriterien	11
2.2 Patienten und Behandlungsdaten	12
2.3 Statistische Analyse	13
2.4 Immunhistologische Untersuchung	14
2.5 HIV-Diagnostik	15
3. Ergebnisse	15
3.1 Charakteristika der HIV-positiven Patienten	15
3.2 Prädiktoren der Überlebenszeit der HIV-positiven HNSCC-Patienten	16
3.3 Statistischer Vergleich der Überlebenszeiten der HIV-positiven und der HIV-negativen HNSCC-Patienten	17
4. Klinische Anwendungen, Limitationen und weiterführende Fragen	18
4.1 Klinische Anwendungen	18
4.2 Limitationen der Arbeit	19
4.3 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	20
Selbst erbrachte wissenschaftliche Leistungen	20
Literaturverzeichnis	21
Eidesstattliche Versicherung	23
Anteilerklärung	24
Auszug aus der Journal Summary List	25
Druckexemplar der Publikation	28
Lebenslauf	41
Komplette Publikationsliste	42
Danksagung	43

Abkürzungsverzeichnis

95 % CI:	95 % Konfidenzintervall (95 % Confidence Level)
cART:	Kombinierte antivirale Therapie (combined Antiretroviral Therapy)
CD4:	T-Helfer-Zellen mit CD4 (Cluster of Differentiation 4)-Rezeptor
CD8:	T-Suppressor-Zellen mit CD8 (Cluster of Differentiation 8)- Rezeptor
CRT:	Radio-Chemotherapie (Chemoradiotherapy)
DFS:	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
HIV:	Humanes Immundefizienz Virus
HIV ⁺ :	HIV-positiv
HIV ⁻ :	HIV-negativ
HPV:	Humanes Papillomvirus
HNSCC:	Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HR:	Verhältnis der Risiken (Hazard Ratio)
KI:	Konfidenzintervall
n:	Anzahl
OS:	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p:	Probabilitätswert (Evidenzwert für die Wahrscheinlichkeit der Null- Hypothese)
P16:	P16INK4A (=CDK Inhibitor 4A; Surrogat-Marker für eine HPV- Infektion bei Plattenepithelkarzinomen)
PCR:	Polymerase Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PLWH:	HIV-positive Menschen (People Living With HIV)
pTNM:	pathologisch gesicherte TNM-Klassifikation
RT:	Strahlentherapie (Radio Therapy)
SD:	Standardabweichung (Standard Deviation)
SPSS:	Statistik-Analysesoftware (Statistical Package for the Social Sciences)
TNM:	Tumorklassifikation (Tumor-Nodus-Metastasen; nach Denoix)
UICC:	Tumorklassifikation (nach der Union Internationale Contre Le Cancer)

Abstract (deutsch):

Einleitung:

Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereichs (HNSCC) sind weltweit die sechsthäufigste maligne Tumorerkrankung (1, 2, 3). Frühere Untersuchungen zeigten, dass eine medikamentöse Immunsuppression (leber-transplantierte Patienten) zu einer Verschlechterung der Überlebenszeitparameter dieser Patienten führte (4). Wir untersuchten, ob dies auch für viral immunsupprimierte Patienten (Reduktion der CD4-Zellen durch die HIV-Infektion) gilt. Da HIV-Infektionen in der Regel als Ausschlusskriterium für HNSCC-Studien gelten, gibt es bisher zur sehr wenige Publikationen zum Thema. Die bisher veröffentlichten Arbeiten konnten keine statistisch relevanten Unterschiede der prognostischen Faktoren bei HIV-positiven und HIV-negativen HNSCC-Patienten herausarbeiten (11, 12, 13), was wir auf die Gruppengrößen und andere statistische Faktoren zurückführten. In der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung der Charité werden jährlich ca. 500 Patienten mit HNSCC behandelt, von denen ca. 1 % HIV-positiv sind. Unsere Ausgangshypothese war, dass die Überlebenszeitparameter bei den HIV-positiven HNSCC-Patienten gegenüber der HIV-negativen Kontrollgruppe deutlich verschlechtert sein sollten.

Zweck der Arbeit:

Ziel der Arbeit war es, die Überlebenszeitparameter und die Inzidenzen von HIV-positiven Patienten mit HNSCC mit denen von HIV-negativen HNSCC-Patienten in einem großen Patientenkollektiv zu vergleichen und die statistischen Unterschiede sorgfältig herauszuarbeiten.

Methoden:

Für den Zeitraum von 2009 bis 2019 wurden die klinisch-pathologischen Daten von 5051 HNSCC-Patienten der Charité ausgewertet. Bei den 50 HIV-positiven Patienten dieses Kollektivs wurden zusätzlich die Krankenakten insbesondere hinsichtlich virologischer und immunologischer Parameter sowie weiterer möglicher Co-Faktoren analysiert. Ergänzend wurden fehlende histologische Marker (P16) bei den noch verfügbaren histologischen Präparaten nachbestimmt. Zum Ausschluss der Einflüsse von weiteren Faktoren außer dem

HIV-Infektionsstatus erfolgte zusätzlich ein 1:3 Matching (HIV⁺ vs. HIV⁻) hinsichtlich Alter zum Zeitpunkt der Tumorerkrankung, Tumorlokalisierung, Tumorstadium und Geschlecht mit anschließender weiterer statistischer Auswertung.

Ergebnisse:

50 der 5051 HNSCC-Patienten (0,97%) waren vor Beginn der Tumorerkrankung HIV-positiv. In der univariaten Analyse wiesen Alter ≤ 60 Jahre, HIV-PCR < 50 Kopien, CD4-Zellen $\leq 200/\text{mm}^3$, kombinierte Antivirale Therapie (cART), T- und UICC-Klassifikation, Tumorlokalisierung in Mundhöhle und Nasennebenhöhle sowie Therapieform eine signifikante Korrelation zur Gesamtüberlebenszeit auf. In der multivariaten Analyse waren nur das Alter zum Zeitpunkt der Tumorerkrankung und die HIV-PCR unabhängige Prädiktionsparameter für das Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben der 50 HIV-positiven Patienten verglichen mit dem Gesamtkollektiv der 5101 HIV-negativen Patienten war nicht signifikant beeinträchtigt. Bei Betrachtung einer bezüglich Diagnosealter, Lokalisation, und Tumorstadium gematchten Kontrollgruppe von 150 der HIV-negativen Patienten (1:3-Matching) waren OS und DFS allerdings in der HIV-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verschlechtert (1).

Schlussfolgerung:

HNSCC wurden bei HIV-positiven Patienten in einem deutlich jüngeren Lebensalter als bei HIV-negativen Patienten diagnostiziert. Unter Berücksichtigung des Patientenalters bei Erstdiagnose des HNSCC waren das Gesamtüberleben und das rückfallfreie Überleben bei HIV-positiven Patienten gegenüber den HIV-negativen Patienten insbesondere in höheren Tumorstadien (UICC III/IV) in der gematchten Kontrollgruppe signifikant verschlechtert. Die Gesamt-Prognose war verbessert bei cART-Behandlung, nicht detektierbarer aktiver Viruslast und hoher CD4-Zellzahl (1).

Abstract (englisch):

Introduction:

Squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) are the sixth most common entity of malignant tumors worldwide (1, 2, 3). Previous studies demonstrated drug-induced immunosuppression to be an important factor deteriorating the survival times of these patients (4). We investigated, if this might be applicable as well to viral immunosuppression (diminution of CD4-cells by HIV-infection). Since HIV-infections regularly are an exclusion criterion for HNSCC-studies, very few studies highlighting this topic are published yet. Hitherto released publications could not detect statistically significant differences in relation to prognostic factors comparing HIV-positive and HIV-negative HNSCC patients (11, 12, 13). We considered this to be due to sample sizes and other statistical factors. In the otorhinolaryngology department of the Charité we treat approximately 500 HNSCC-patients per year. Approximately 1 % of these patients are HIV-positive. Our initial hypothesis was, that the survival-parameters of HIV-positive HNSCC-patients should be diminished compared to the HIV-negative control group.

Purpose:

The aim of this study was, to compare and analyze the survival parameters and incidences of HIV-positive Head-and-Neck-Squamous-Cell-Carcinoma (HNSCC)-Patients with those of the HIV-negative HNSCC control group and to estimate the statistical differences carefully.

Methods:

For the period of 2009 to 2019 the clinicopathological data of 5051 HNSCC-patients, all of them treated in the Otorinolaryngology-Department of the Charité, were analyzed. For the 50 HIV-positive patients of this collective all medical files were revised considering virological and immunological parameters as well as other possible prognostic co-factors. Additionally, missing histological markers (P16) were complemented using the still available histologic samples. For statistical exclusion of biases besides the HIV-infection-status an additional matched-pair-analysis taking to account age at tumor-diagnosis, localization and

stadium of the tumor and gender was performed and statistically investigated.

Results:

50 of 5151 HNSCC patients (0.97%) were HIV-positive prior to the cancer manifestation. In univariate analysis age \leq 60 years, HIV-PCR \leq 50 copies, CD4 cells \leq 200/mm³, combined antiretroviral therapy (cART) treatment, T and UICC classification, oral cavity and nasal/paranasal sinuses as localization and kind of treatment were significantly associated with overall survival (OS). In the multivariate analysis, only age at time of tumor-diagnosis and HIV-PCR were independent predictors of OS. OS of the 50 PLWH was not significantly altered compared with the whole group of 5101 HIV-negative controls. After exclusion of biases by matched-pair-analysis (1:3 matching considering age at diagnosis, localization, tumor-stadium and – were possible – gender) OS and disease-free survival (DFS) were significantly inferior in HIV-positive patients (1).

Conclusions:

HNSCC were diagnosed in a markedly younger age in HIV-positive patients than in the HIV-negative control group. Taking into account patient age at initial diagnosis of HNSCC, both overall survival and disease-free survival rates in people living with HIV (PLWH) were significantly worse compared with a matched control group of HIV-negative patients, especially regarding the advanced tumor stages (UICC III/IV). The prognosis (OS) was improved in patients under cART treatment, indetectable HIV viral load and high CD4 counts (1).

1. Einleitung, Forschungsstand, Bedeutung für das Fachgebiet

1.1 Einleitung

Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereichs bilden mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 500.000 – 700.000 Fällen global und jährlich ca. 380.000 Todesfällen weltweit die sechsthäufigste maligne Tumorerkrankung (2, 3). Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, dass bei immunsupprimierten Patienten (z. B. medikamentöse Immunsuppression nach Lebertransplantation) die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens signifikant verschlechtert war (4). Daraus entwickelte sich die Fragestellung, ob dies auch für andere Zustände mit geschwächtem Immunsystem der Fall sein könnte und es wurde daher der Einfluss einer bestehenden Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) auf den Krankheitsverlauf von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich untersucht.

HI-Viren schwächen die Immunabwehr insbesondere durch ein massives Absinken der T-Helferzellen (CD4-Zellen). Weiterhin wurde für HIV-Infektionen nachgewiesen, dass durch das Vorliegen einer HIV-Infektion das intrazelluläre Eindringen von humanen Papillomviren erleichtert wird (5). Eine eigene Onkogenität von HI-Viren, wie sie für diverse Papillomviren nachgewiesen wurde, wird aktuell untersucht und diskutiert (6) (7). Allerdings bringt die aktuelle kombinierte antivirale Therapie (cART) eine weitgehende Normalisierung der CD4-Zellen (8) mit sich und die meisten der in dieser Arbeit untersuchten Patienten erhielten eine entsprechende Behandlung. In Betracht zu ziehen waren auch weitere Risikofaktoren, die mit einer HIV-Infektion einhergehen. Zu nennen ist hier einerseits regelmäßiger Nikotinkonsum und andererseits Co-Infektionen mit Papillomviren, die bei HIV-Patienten zwei- bis sechsmal so häufig vorkommen wie in der Durchschnittsbevölkerung (5). Beide Faktoren waren in über 50 % der untersuchten HIV-Patienten vorhanden und dementsprechend in den statistischen Analysen abzugrenzen. Während in der HIV-negativen Bevölkerung ca. 4 % der Tumorerkrankungen auf onkogene Viren zurückgeführt werden, sind dies im HIV-positiven Bevölkerungsanteil nach gegenwärtigem Kenntnisstand ca. 40 % (9). Humane Papillomviren (HPV) haben allerdings wiederum einen

heterogenen statistischen Effekt, wenn man das Outcome von HNSCC-Patienten untersucht. Einerseits begünstigen sie die Häufigkeit der Erkrankung, andererseits stellt das Vorliegen einer HPV-Infektion bei HNSCC einen unabhängigen günstigen prognostischen Faktor dar; d. h. HNSCC auf dem Boden einer HPV-Infektion haben hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine deutlich bessere Prognose (10). In Bezug auf die Fragestellung ergaben sich also mehrere zu berücksichtigende Faktoren, die in ihren Einflussgrößen statistisch gegeneinander abgewogen werden mussten.

Normalerweise ist das Vorliegen einer HIV-Infektion ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an Krebs-Studien. Dementsprechend eingeschränkt ist bisher die Datenlage für die vorliegende Fragestellung. Es gibt einige Publikationen aus Frankreich (11) und den USA (12) (13), die aber bisher aufgrund der relativ kleinen Zahlen und der oben angeführten komplexen statistischen Gemengelage keine signifikanten Unterschiede im Gesamt-Überleben und im rezidivfreien Überleben zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten herausarbeiten konnten.

In der Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Abteilung der Charité werden pro Jahr ca. 500 HNSCC-Patienten behandelt. Daher ergab sich hier über den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren die Möglichkeit, aus den dort behandelten Patienten ausreichend große Vergleichsgruppen von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten für eine Untersuchung des Krankheitsverlaufs zu bilden. Bei den HIV-positiven Patienten wurde zusätzlich durch Sichtung der Krankenakten, Kontaktaufnahme mit den Patienten und bei Patienteneinverständnis mit den weiterbehandelnden Ärzten sowie durch zusätzliche immunhistochemische Nachuntersuchung der histologischen Präparate den ursprünglichen, sowie den sich im Verlauf der Untersuchung ergebenden weitergehenden Fragestellungen nachgegangen. Für den Zeitraum 2009 - 2019 wurden 50 HIV-positive HNSCC-Patienten mit einer Kontrollgruppe von 5101 HIV-negativen HNSCC-Patienten verglichen.

Unsere Ausgangshypothese war, dass eigentlich das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben von HIV-positiven Patienten gegenüber der HIV-negativen Kontrollgruppe deutlich verschlechtert sein sollte. Diese Hypothese konnte jedoch von den bisher publizierten Arbeiten nicht statistisch signifikant erhärtet werden und wir führten das zunächst auf kleine Gruppengrößen in den bestehenden Publikationen und statistische Sondereffekte zurück.

Nachdem unsere ersten eigenen Analysen allerdings beim Gesamtvergleich der Gruppen (unter Berücksichtigung der Faktoren Tumorstadium und Lokalisation) - außer in bestimmten Sonderkonstellationen hinsichtlich des Stadiums und der Lokalisation - wie in der Vergleichsliteratur keine signifikanten Unterschiede zeigten, führten wir ergänzende Analysen durch. Es zeigte sich, dass das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose des HNSCC bei HIV-Patienten deutlich niedriger ist und andererseits diese Parameter einer der wichtigsten Prognosefaktoren für den weiteren Verlauf des HNSCC ist.

Daher erweiterten wir die Angleichung der Gruppen um die Faktoren Alter und Geschlecht (das isoliert betrachtet allerdings in unseren Analysen keinen signifikanten Einfluss hatte) und führten ein entsprechendes 1:3-Matching durch. Die entsprechenden Details finden sich in den Abschnitten Material und Methoden sowie Ergebnisse und werden anschließend im Diskussionsteil inhaltlich gewertet.

1.2 Darstellung des Forschungsstandes

Die Therapie von HNSCC ist seit einigen Jahren hoch standardisiert und es existieren standardisierte Leitlinien (14) an denen sich die individuellen Therapiepläne orientieren. Die Prognose ist trotzdem nach wie vor bei vielen HNSCC-Tumoren schlecht (15). Entscheidend für den Therapieerfolg ist die frühzeitige Diagnose und die bei den früheren Tumorstadien mögliche operative Resektion (16). Eine frühzeitige Diagnostik ist eher möglich, wenn man besondere Risikogruppen identifizieren und diese einer engmaschigeren und genaueren Kontrolle unterziehen kann.

Eine systematische Erfassung maligner Tumorerkrankungen speziell bei HIV-positiven Patienten erfolgt aktuell nur begrenzt. Die bisher größten Datensammlungen dazu stammen aus den USA (17), (18, 19). In den entsprechenden Publikationen wird die Einstufung von HNSCC als HIV-assoziierte Tumoren (wie beispielsweise das Karposi-Sarkom und das Burkitt-Lymphom) aufgrund der erhöhten Inzidenz bei Menschen mit HIV-Infektion ernsthaft diskutiert, auch wenn darüber bisher noch kein internationaler Konsens besteht (20).

Andererseits konnten in den bisherigen Veröffentlichungen zum Krankheitsverlauf von HNSCC-Patienten mit bestehender HIV-Infektion bisher keine signifikanten prognostischen Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den HIV-negativen Kontrollgruppen herausgearbeitet werden (21).

1.3 Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmalig eine signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens bei HNSCC-Patienten mit bestehender HIV-Infektion gefunden werden. Die fehlende Signifikanz bei den anderen Publikationen könnte möglicherweise auf eine nicht ausreichend berücksichtigte Altersdifferenz zwischen den HIV-positiven und den HIV-negativen Patientengruppen zurückzuführen sein.

2. Methodik

2.1 Auswahlkriterien

Entsprechend des Votums EA420117 der Ethikkommission der Charité wurden alle Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs (HNSCC) eingeschlossen, die im Zeitraum vom 1.1.2009 bis zum 31.12.2019 in der HNO-Abteilung der Charité wegen eines neu aufgetretenen HNSCC

behandelt worden waren. Zur Ermittlung der Grunddaten wurde eine Datenbankanalyse der Charité-Patienten herangezogen, die die relevanten Daten bezüglich der Stammdaten und der Tumorerkrankung (einschließlich der diagnostischen und therapeutischen Daten) sowie die Angaben zum weiteren Verlauf enthielt. 50 dieser Patienten litten an einer vorbestehenden HIV-Infektion. Die Patienten mit der bestehenden HIV-Infektion bildeten die Untersuchungsgruppe, die HIV-negativen Patienten die Kontrollgruppe. Einzelne Fälle, die fälschlich in der primären Auswertung als HNSCC enthalten waren, aber an Parotis-Tumoren oder Sarkomen erkrankt waren, wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen. Nach Ausschluss verblieben 50 Patienten in der HIV-Gruppe und 5101 Patienten in der Kontrollgruppe. Im Verlauf der Untersuchung erfolgte noch ein 1:3-Matching, bei dem jedem HIV-Patienten jeweils drei Patienten aus der Kontrollgruppe mit gleicher Tumorlokalisation und gleichem UICC-Stadium sowie gleichem Tumorerkrankungsalter (+/- 2 Jahre bei den seltenen Lokalisationen) und gleichem Geschlecht gegenübergestellt wurden.

2.2 Patienten- und Behandlungsdaten

Die zugrundeliegenden Daten der 50 HIV-positiven HNSCC-Patienten umfassten die Anamnese, die klinischen Untersuchungsbefunde, die bildgebende Diagnostik (Ultraschall, Röntgen, CT, MRT, SPECT) und die laborchemischen Untersuchungsbefunde des prästationären und stationären Aufenthalts sowie weiterer poststationärer Untersuchungen.

Unter Berücksichtigung der Tumor-Stadien und -Größen, sowie der patientenindividuellen Faktoren (u. a. Alter, Begleiterkrankungen, besondere Risikofaktoren und Therapiewunsch) erfolgte in der interdisziplinären Tumorkonferenz (HNO-Ärzte, Onkologen, Pathologen, Radiologen und Strahlentherapeuten) die individuelle Therapieempfehlung auf der Grundlage der aktuellen Leitlinien und Behandlungsstandards (14) (1).

2.3 Statistische Analyse

Zunächst wurden die Primärdaten der HNSCC-Patienten in einer Excel-Tabelle gesammelt. Erste Anpassungen der Parametersortierung und einzelne Fall-Ausschlüsse erfolgten bereits in der Excel-Tabelle. Bei den HIV-positiven Patienten genügten die Datenbank-Eintragungen hinsichtlich der weiteren Parameter (z. B. Viruslast, CD4-Zahlen, CD8-Zahlen, Details der HIV-Medikation, weiterer Verlauf der HIV-Erkrankung, P16-Status etc.) nicht. Hier erfolgte zunächst die Einsichtnahme sämtlicher Krankenakten der 50 HIV-positiven HNSCC-Patienten. Fehlende und ergänzende Daten der HIV-positiven Patienten wurden anhand sämtlicher Krankenakten, der Eintragungen im KIS-System (SAP IS-H 617, SP 033) und unter Kontaktierung der Patienten sowie – bei Einverständnis der Patienten – der weiterbehandelnden ärztlichen Kollegen ermittelt und in die Excel-Datenbank eingepflegt. Zur weiteren Datenevaluation wurde die Excel-Datenbank in SPSS importiert. Sämtliche weiteren statistischen Analysen erfolgten unter Beratung des *Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité* in SPSS nach den SAMPL Leitlinien (22) (23) in SPSS (IBM SPSS Statistik Version 25.0.0.1 und 25.2 mit R3.3-Ergänzungspaket).

Nach Prüfung der Normalverteilungsparameter mittels Shapiro/Wilk-Test (24) wurden zunächst bei der Gesamtzahl aller 5151 Patienten (bzw. bei den HIV-spezifischen Parametern der 50 HIV-positiven Patienten) monovariante Analysen zum Vergleich aller potentiell relevanten erhobenen Parameter in Bezug auf die mittlere Überlebenszeit und die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit im Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt. Zur Signifikanzbestimmung wurde der Log-Rank-Test angewandt (25). Die Gesamt-Überlebenszeit wurde als Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod oder letztem Patientenkontakt definiert, die rezidivfreie Überlebenszeit als Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Datum der Rezidivdiagnose oder letztem Patientenkontakt.

Alle Parameter, die in Bezug auf die Überlebenszeit bzw. die rezidivfreie Überlebenszeit ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ erreichten, wurden einer multivariaten Regressionsanalyse mit Rückwärts-Elimination nach dem Cox-

Modell unterzogen (26). p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Relevante Kollinearitätsfaktoren wurden durch Berechnung des Varianz-Inflationsfaktors ausgeschlossen (lineare Regressionsanalyse bei Werten unter 5).

Bei signifikanten Unterschieden in der Cox-Regression erfolgte eine Kontrolle der Normalverteilung der Residuen mittels Schoenfeld-Test (27).

Die verwendeten Parameter waren: Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter bei Tumor-Erstdiagnose (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre), Zeit zwischen HIV-Erstdiagnose und Tumor-Erstdiagnose (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), Raucheranamnese (positiv vs. negativ), regelmäßiger Alkoholkonsum (positiv vs. negativ), HIV-Viruslast (≤ 50 Kopien vs. > 50 Kopien pro ml Blut), CD4-Zellzahl (≤ 200 Zellen vs. > 200 Zellen pro μL Blut), cART-Therapie (Behandlung vs. keine Behandlung), p16-Antigennachweis (positiv vs. negativ), T-Klassifikation des Tumors (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4), N-Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N0 vs. N1-3), UICC-Klassifikation (UICC I/II vs. III/IV), histologischem Differenzierungsgrad (G1 vs. G2 vs. G3), Tumor-Lokalisation (Larynx vs. Mundhöhle vs. Oropharynx vs. Hypopharynx vs. Nebenhöhlen vs. Nasopharynx) und Tumorbehandlung (nur chirurgische Therapie vs. chirurgische Behandlung plus adjuvanter Radiotherapie/Radiochemotherapie vs. Radiotherapie/Radiochemotherapie vs. Palliativbehandlung).

Signifikante Einflüsse einzelner unbekannter oder fehlender Daten konnten durch zusätzliche Anwendung des multiplen Imputationsmodells (fünf Zyklen, Mersenne-Twister-Zufallszahlengenerator) ausgeschlossen werden.

2.4 Immunhistologische Untersuchung

Die verfügbaren histologischen Proben wurden in Zusammenarbeit mit dem *Institut für Pathologie der Charité* immunhistologisch auf das p16-Antigen untersucht. „In den formalinfixierten und paraffinisierten $2\ \mu\text{m}$ Schnitten wurde

der Gehalt an Epithelkarzinomzellen mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung bestimmt. Alle Proben mit einem Tumorzellgehalt unter 10 % wurden von der p16-Analyse ausgeschlossen. Die immunhistologische Färbung erfolgte unter Verwendung eines BenchMark ULTRA Autostainers (Ventana, Tucson, Arizona, USA). Die Verwendung des monoklonalen Kaninchen-Antikörpers p16INKA4 (CINtec Histologie Kit; Ventana Medical Systems Inc., 1910E Innovation Park Drive Tucson, Arizona 85,755) erfolgte entsprechend der Herstellervorgaben. Eine p16-Überexpression wurde definiert bei einer mittleren bis starken (2+/3+) Intensität der Kernfärbung bei ≥ 75 % der Tumorzellen.“ (1) (Übersetzung durch die Autorin)

2.5 HIV-Diagnostik

Zur HIV-Diagnostik erfolgte die PCR-Bestimmung der Viruslast bei Behandlungsbeginn. Außerdem wurden bei den HIV-Patienten eine quantitative Bestimmung der CD4- und der CD8-Zellzahl durchgeführt. Die CD4-Zahlen und die CD4/CD8-Quotienten wurden als Parameter für die Beurteilung der Integrität des aktuellen Immunstatus der Patienten herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der HIV-positiven HNSCC-Patienten

Im beobachteten Patientenkollektiv waren 50 der 5151 untersuchten Patienten HIV-positiv, was einer Rate von 0,97 % entspricht. In einem vergleichbaren Untersuchungszeitraum (2011 - 2017) fanden Kurch-Bek et al. In Deutschland eine durchschnittliche HIV-Prävalenz von 0,106% mit kontinuierlichem Anstieg bis 2017 auf 0,141%. Damit lag die HIV-Prävalenz im Untersuchungskollektiv der HNSCC-Patienten etwa um den Faktor von 7,5 höher als in der deutschen Durchschnittsbevölkerung und um den Faktor 2,3 höher als in der Berliner Durchschnittsbevölkerung (28).

Der mediane Altersdurchschnitt bei HIV-Erstdiagnose lag bei 37 Jahren (23 - 59 Jahre). Das mediane Alter bei Erstdiagnose des HNSCC lag bei HIV-positiven

Patienten bei 55 Jahren (35 - 71 Jahre) während es bei HIV-negativen Patienten mit 62 Jahren (29 - 95 Jahre) signifikant höher lag (+ 7 Jahre, $p < 0,001$). Bei den HIV-positiven HNSCC-Patienten waren 92 % männlich, 76 % hatten eine Raucheranamnese und 40 % einen regelmäßigen Alkoholkonsum.

Die Tumorlokalisationsverteilung ist in Tabelle 1 differenziert angegeben. Die oralen Lokalisationen (Mundhöhle und Oropharynx) waren bei den HIV-positiven Patienten mit 72 % etwas häufiger vertreten als bei den HIV-negativen Patienten (67,3 %).

Tabelle 1: Lokalisationsverteilung in Prozent

	Oropharynx	Mundhöhle	Larynx	Hypopharynx	NNH	Nasopharynx
HIV +	38,0	34,0	8,0	8,0	8,0	4,0
HIV -	31,2	36,1	17,6	8,0	4,6	2,6

HIV⁺: n = 50, HIV⁻: n = 5101

Bei den HIV-positiven Patienten fanden sich hinsichtlich der HIV-Infektion bei Tumor-Erstdiagnose folgende Charakteristika: Bei 32 Patienten (64 %) lag die HIV-Viruslast unter der Nachweisgrenze. Bei 18 Patienten (36 %) lag die CD4-Zellzahl $\leq 200/\text{mm}^3$, ein CD4/CD8-Verhältnis unter 0,5 % fand sich bei 24 Patienten (48 %). 40 von 45 Patienten (89 %) bekamen eine cART-Therapie, davon wurden 14 (31 %) mit einem HIV-Protease-Inhibitor (Pi) behandelt. Bei 6 Patienten war der HIV-Therapiestatus nicht mehr eruierbar. Ko-Infektionen mit Hepatitis B fanden sich bei 21 % (10 von 47), Hepatitis B und C bei 11 % (5/47). Das P16-Antigen fand sich bei 45 % (17/38). Bei Patienten mit Oropharynx-Karzinomen waren 75 % P16-positiv (12/16).

3.2 Prädiktoren der Überlebenszeit der HIV-positiven HNSCC-Patienten

Die mediane Nachverfolgungszeit der HIV-positiven Patienten betrug 20 Monate (0 – 211 Monate). Die mediane Überlebenszeit entsprach 40 Monaten (16,0 –

63,0 Monate, CI 95%: 16,0 – 63,9 Monate). Das 1-, 3-, und 5-Jahresüberleben lag bei 87%, 56,1% und 38,4%. Während der Nachverfolgungszeit verstarben 10 der 50 Patienten; davon hatten 9 bereits bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC III und IV).

In der univariaten Analyse fanden sich folgende positive Prädiktoren hinsichtlich der Überlebenszeit: Alter ≤ 60 Jahre bei Erstdiagnose ($p \leq 0,005$), CD4-Zellzahl $> 200/\text{mm}^3$ ($p < 0,001$), HIV-PCR unter der Nachweisgrenze ($p = 0,005$), laufende cART-Behandlung ($p = 0,005$), frühes Tumorstadium (T1 und 2, $p = 0,006$), Tumorlokalisation Mundhöhle ($p = 0,046$) oder Nasennebenhöhlen ($p = 0,002$), alleinige chirurgische Therapie ($p = 0,023$).

In der multivariaten Analyse fanden sich als unabhängige Prädiktoren nur ein Alter ≤ 60 Jahren bei Diagnosestellung des HNSCC und eine HIV-PCR unter der Nachweisgrenze (HR = 11,58, CI 95 %: 2,06 - 64,92, $p = 0,005$).

Bei den HIV-positiven Patienten hatte der Nachweis des P16 - Antigens keinen signifikanten positiven Einfluss auf die mediane Überlebenszeit ($p = 0,645$). Auch in der Subgruppe der 16 Patienten mit Oropharynx-Karzinomen wurde hier das Signifikanz-Niveau mit $p = 0,436$ nicht erreicht. Eine statistische Aussage ist bei 12 von 16 P16-positiven Patienten allerdings eingeschränkt. In der HIV-negativen Kontrollgruppe von 269 Patienten mit Oropharynx-Karzinomen führte der P16-Nachweis zu einer leicht verbesserten Überlebenszeit (P16-positiv: $n = 269$, mediane Überlebenszeit = 56 Monate; P16-negativ: $n = 139$, mediane Überlebenszeit = 50 Monate; $p = 0,036$).

3.3 Statistischer Vergleich der Überlebenszeiten von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

Bezogen auf die Gesamtüberlebenszeit (OS) aller untersuchten Patienten erreichte der Unterschied nicht das Signifikanzniveau (HIV⁺: OS 80 Monate vs. OS HIV⁻: 98 Monate, $p = 0,756$), während die rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) mit 86 Monaten (HIV⁺) gegenüber der Kontrollgruppe mit 203 Monaten (HIV⁻)

signifikant ($p = 0,003$) verkürzt war. In der Subgruppe der UICC-Tumorstadien III und IV war der Unterschied im rezidivfreien Überleben noch signifikanter (HIV⁺: DFS 60 Monate, HIV⁻: DFS 158 Monate, $p = 0,001$), während das mediane Gesamt-Überleben (OS) hier mit 33 Monaten (HIV⁺) vs. 37 Monaten (HIV⁻) nicht signifikant ($p = 0,652$) verschlechtert war.

Da sich zwischen der Untersuchungs- und der Kontrollgruppe ein signifikanter Altersunterschied fand und dies in der multivariaten Analyse einer der unabhängigen Prädiktoren für die Gesamt-Überlebenszeit war, führten wir eine zusätzliche Matched-Pair-Analyse (1:3-Matching) bezüglich der Faktoren Alter, UICC-Stadium und Tumorlokalisierung durch. Ein Matching bezüglich des Geschlechts war aufgrund der kleinen Zahlen bei den seltenen Lokalisationen Nasopharynx, Hypopharynx, und Nasennebenhöhlen und im UICC-Tumorstadium I nur teilweise möglich.

In der Matched-Pair-Analyse zeigten sich sowohl für die mittlere Gesamt-Überlebenszeit (alle Patienten: HIV⁺: 80,3 Monate, HIV⁻: 96,4 Monate, $p = 0,050$; Tumorstadien III und IV: HIV⁺: 37,5 Monate, HIV⁻: 82,7 Monate, $p = 0,010$) als auch für die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit signifikante Unterschiede (1).

4. Klinische Anwendungen, Limitationen, weiterführende Fragen

4. 1 Klinische Anwendungen

Da die Frequenz von HNSCC bei HIV-Patienten erhöht ist und sowohl die Gesamtüberlebenszeit als auch die rezidivfreie Überlebenszeit in diesem Patientenkollektiv verkürzt sind, sollten HIV-Patienten regelmäßig auf das Vorliegen eines HNSCC untersucht werden und gegebenenfalls die Nachsorge-Intervalle nach Primärbehandlung des Tumors verkürzt werden. Im Bereich der direkt optisch zugänglichen Tumorlokalisierungen ist dies durch eine klinische Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung relativ leicht möglich. Da aber gerade die okkulteren Lokalisationen auch aufgrund der späteren Diagnosestellung und der damit verbundenen höhergradigen Tumorstadien oft eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen, könnte hier möglicherweise eine Empfehlung zu einer regelmäßigen Schnittbild-Diagnostik des Kopf-Hals-Bereichs bei HIV-

Patienten - beispielsweise mittels MRT - sinnvoll sein. Gerade bei HIV-Patienten mit HNSCC spielt die antivirale Therapie eine wichtige Rolle hinsichtlich der weiteren Prognose der Tumorerkrankung. Auch wenn diese Arbeit nicht abschließend klären konnte, ob der Beginn oder die Wiederaufnahme einer cART oder Pi-Therapie den Fortgang der Tumorerkrankung nach ihrem Auftreten signifikant beeinflussen kann, gibt es Hinweise auf einen günstigen Einfluss dieser Behandlung auf die Überlebenszeit. Bei Patienten ohne eine entsprechende oder mit einer unterbrochenen antiviralen Therapie könnte daher die (Wieder-) Aufnahme der Behandlung erwogen werden, sofern dem nicht gravierende Nebenwirkungen oder der ausdrückliche Patientenwunsch entgegenstehen.

4.2 Limitationen der Arbeit

Retrospektive Untersuchungen wie die vorliegende Arbeit sind immer systematischen Einschränkungen unterworfen. Auch wenn HNSCC zu den sechsthäufigsten malignen Tumorarten zählen, ist die Beobachtungsgruppe in Kombination mit einer bestehenden HIV-Infektion klein. Kompliziert wurde die Untersuchung weiterhin durch eine Fülle von relevanten Ko-Faktoren (z. B. Infektion mit weiteren onkogenen Viren, Konsum kanzerogener Noxen wie Alkohol- und Tabak, unterschiedliche antivirale Medikation sowie unterschiedliches Durchschnittsalter bei Tumormanifestation), die prognostisch negative oder positive Einflüsse hatten und statistisch berücksichtigt werden mussten. Dazu kam, dass den verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedliche prognostische Bedeutungen zukamen und bei den seltenen Tumoren die einzelnen Subgruppen aus statistischer Sicht sehr klein wurden. Die Beobachtungszeiträume variierten trotz des Gesamtbeobachtungszeitraums von 10 Jahren stark, was eine große Herausforderung für die statistische Analyse darstellte und letztlich nur mit Kaplan-Meier-Analysen und einem großen Aufwand an statistischen Qualitätskontrollen signifikante und valide Ergebnisse sichern konnte. Eine weitere Herausforderung waren bei den länger zurückliegenden Fällen fehlende Labor-, Medikations-, virologische und histopathologische Daten, die nur mit großem Aufwand und teilweise überhaupt nicht beschafft werden konnten. Bei fehlenden Daten musste durch aufwändige

statistische Verfahren sichergestellt werden, dass dies nicht zu systematischen Verzerrungen führte. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus dem – neben der HIV-bedingten Immunsuppression – immer noch limitierten Kenntnisstand zur Frage der eigenen Onkogenität der HIV-Infektion, deren Rolle bis zum heutigen Tag immer noch nur eingeschränkt verstanden wurde. In der Abgrenzung der eigenen Onkogenität von HI-Viren bei HNSCC und dem Zusammenspiel mit anderen onkogenen Viren gibt es mittlerweile erste erfolgversprechende Ansätze in Bezug auf Splicing-Störungen, Mikro-RNA und onkogene Proteine, die durch die entsprechenden Virus-Infektionen produziert werden, aber eine abschließende pathophysiologische und molekularbiologische Bewertung der Rolle der HIV-Infektion in Bezug auf die Krebsentstehung steht immer noch aus. Daher müssen sich die Aussagen zu klinischen Empfehlungen dieser Arbeit auf eine Sensibilisierung für besondere Risiken von HIV-Patienten mit HNSCC und klinisch beeinflussbare Prognosefaktoren, die den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, beschränken.

4.3 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Interessant ist das deutlich jüngere Erstdiagnosealter von HNSCC bei HIV-positiven Patienten. Ursächlich kommen hier neben einer möglichen direkten onkogenen Wirkung von HI-Viren und einer Begünstigung der Ausbreitung von humanen Papillomviren auch regelmäßiger ärztliche Untersuchungen von HIV-Patienten mit einer möglichen Detektion der direkt der Inspektionsuntersuchung zugänglichen Tumore in einem früheren Erkrankungsstadium in Betracht. Allerdings spricht die deutlich erhöhte Inzidenz von HNSCC bei HIV-Patienten für weitere molekularbiologische Prozesse entweder im Bereich der direkten Onkogenität (7, 29) oder der Immunsuppression durch die Virusinfektion, insbesondere wenn keine adäquate antivirale Therapie durchgeführt werden kann. In diese Richtung laufen mehrere aktuelle Forschungsbemühungen. Weitere gegenwärtige Untersuchungen bemühen sich um eine feinere Differenzierung der HNSCC hinsichtlich ihrer Entstehungsmechanismen und epigenetischer Veränderungen (15).

Literaturangaben

1. Haase K, Piwonski I, Stromberger C, Thieme N, Heiland M, Beck-Broichsitter B, Hofmann VM, Kofla G, Sander S, Keilholz U, Neumann K, Stölzel K, Olze H, Arens P, Dommerich S, Coordes A. Incidence and survival of HNSCC patients living with HIV compared with HIV-negative HNSCC patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(10):3941-53.
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006;24(14):2137-50.
3. Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtness B, Gillison ML, Harrington KJ, Le QT, Lee NY, Leidner R, Lewis RL, Licitra L, Mehanna H, Mell LK, Raben A, Sikora AG, Uppaluri R, Whitworth F, Zandberg DP, Ferris RL. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):184.
4. Coordes A, Albers AE, Lenarz M, Seehofer D, Puhl G, Pascher A, Neuhaus R, Neuhaus P, Pratschke J, Andreou A. Incidence and long-term survival of patients with de novo head and neck carcinoma after liver transplantation. *Head Neck.* 2016;38(5):707-14.
5. Badial RM, Dias MC, Stujui B, Melli P, Quintana SM, Bonfim CMD, Cordeiro JA, Rabachini T, Calmon MF, Provazzi PJS, Rahal P. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(14):e9545.
6. Isaguliants M, Bayurova E, Avdoshina D, Kondrashova A, Chiodi F, Palefsky JM. Oncogenic Effects of HIV-1 Proteins, Mechanisms Behind. *Cancers (Basel).* 2021;13(2).
7. Marima R, Hull R, Lolos G, Syrigos KN, Kgoebane-Maseko M, Kaufmann AM, Dlamini Z. The Catastrophic HPV/HIV Dual Viral Oncogenomics in Concert with Dysregulated Alternative Splicing in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18).
8. Weichseldorfer M, Reitz M, Latinovic OS. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients. *Pharmaceutics.* 2021;13(11).
9. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, Engels EA, Plummer M. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS.* 2015;29(16):2173-81.
10. Albers AE, Qian X, Kaufmann AM, Coordes A. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype. *Sci Rep.* 2017;7(1):16715.
11. Picard A, Arowas L, Piroth L, Heard I, Ferry T. Head and neck squamous cell carcinoma in people living with HIV in France. *Med Mal Infect.* 2018;48(8):503-8.
12. Mourad WF, Hu KS, Shasha D, Concert C, Ishihara D, Lin W, Gamez ME, Lukens JN, Shourbaji RA, Ryniak M, Li Z, Culliney BE, Khorsandi AS, Tran T, Jacobson A, Manolidis S, Schantz S, Urken M, Persky MS, Harrison LB. Long-term outcome of seropositive HIV patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with radiation therapy and chemotherapy. *Anticancer Res.* 2013;33(12):5511-6.
13. McLemore MS, Haigentz M, Jr., Smith RV, Nuovo GJ, Alos L, Cardesa A, Brandwein-Gensler M. Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: a preliminary investigation of viral associations. *Head Neck Pathol.* 2010;4(2):97-105.
14. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, secretariat@ehns.org EEBEa, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa,

- info@estrogen.org EEBEa. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75.
15. Camuzi D, Simao TA, Dias F, Ribeiro Pinto LF, Soares-Lima SC. Head and Neck Cancers Are Not Alike When Tarred with the Same Brush: An Epigenetic Perspective from the Cancerization Field to Prognosis. *Cancers (Basel).* 2021;13(22).
 16. Baba D, Fushimi C, Hanyu K, Masubuchi T, Tada Y, Mura K. Prognostic Factors of Potential Early Recurrence of Hypopharyngeal Carcinoma. *Anticancer Res.* 2021;41(11):5761-6.
 17. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT, Adult, Adolescent Spectrum of Disease P, Investigators HIVOS. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008;148(10):728-36.
 18. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ, Study HACM. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS.* 2006;20(12):1645-54.
 19. Tota JE, Engels EA, Madeleine MM, Clarke CA, Lynch CF, Ortiz AP, Hernandez BY, Chaturvedi AK. Risk of oral tongue cancer among immunocompromised transplant recipients and human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. *Cancer.* 2018;124(12):2515-22.
 20. Chew EY, Hartman CM, Richardson PA, Zevallos JP, Sikora AG, Kramer JR, Chiao EY. Risk factors for oropharynx cancer in a cohort of HIV-infected veterans. *Oral Oncol.* 2017;68:60-6.
 21. Nayyar SS, Thiagarajan S, Malik A, D'Cruz A, Chaukar D, Patil P, Alahari AD, Lashkar SG, Prabhash K. Head and neck squamous cell carcinoma in HIV, HBV and HCV seropositive patients - Prognosis and its predictors. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(3):619-23.
 22. Khan AM. Guidelines for standardizing and increasing the transparency in the reporting of biomedical research. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2697-702.
 23. Indrayan A. Reporting of Basic Statistical Methods in Biomedical Journals: Improved SAMPL Guidelines. *Indian Pediatr.* 2020;57(1):43-8.
 24. Kim TK. T test as a parametric statistic. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(6):540-6.
 25. Jung SH, Lee HY, Chow SC. Statistical Methods for Conditional Survival Analysis. *J Biopharm Stat.* 2018;28(5):927-38.
 26. Osborne JW. Power analysis for multivariate and repeated measurements designs via SPSS: correction and extension of D'Amico, Neilands, and Zambarano (2001). *Behav Res Methods.* 2006;38(2):353-4.
 27. Uno H, Claggett B, Tian L, Inoue E, Gallo P, Miyata T, Schrag D, Takeuchi M, Uyama Y, Zhao L, Skali H, Solomon S, Jacobus S, Hughes M, Packer M, Wei LJ. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2380-5.
 28. Kurch-Bek D, Gallowitz C, Baumgarten A, Tenckhoff B, An der Heiden M. [Prevalence of patients with HIV receiving outpatient medical care in Germany-an analysis based on secondary data]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2020;63(10):1250-61.
 29. Dlamini Z, Alaouna M, Mbatha S, Bhayat A, Mabongo M, Chatziioannou A, Hull R. Genetic Drivers of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Aberrant Splicing Events, Mutational Burden, HPV Infection and Future Targets. *Genes (Basel).* 2021;12(3).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Haase versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Der Einfluss einer vorbestehenden HIV-Infektion auf die Inzidenz und den Krankheitsverlauf von Plattenepithelkarzinomen im Kopf und Halsbereich“

„Influence of a pre-existent HIV-infection on incidence and outcome of squamous-cell carcinoma of head and neck“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen des Promotionsverfahrens zum Dr. med. (Standard-Track)

Katharina Haase, Iris Piwonski, Carmen Stromberger, Nadine Thieme, Max Heiland, Benedicta Beck-Broichsitter, Veit M. Hofmann, Grzegorz Kofla, Steffen Sander, Ullrich Keilholz, Konrad Neumann, Katharina Stölzel, Heidi Olze, Philipp Ahrens, Steffen Dommerich und Annekatriin Coordes

Incidence and survival of HNSCC patients living with HIV compared with HIV-negative HNSCC patients.

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2021) 278: 3941-3953

Beitrag im Einzelnen:

- Festlegung der Studiengruppe mit Ein- und Ausschlusskriterien von HNSCC-Patienten mit bestehender HIV-Infektion, die in der HNO-Abteilung der Charité versorgt wurden in Zusammenarbeit mit Frau PD Annekatriin Coordes
- Auswertung der Datenbankabfrage für die Studiengruppe und die HIV-negative Vergleichsgruppe
- Gestaltung der Datenbank nach den Untersuchungskriterien
- Auswertung der Krankenakten und Ergänzung fehlender Informationen durch telefonischen und schriftlichen Kontakt mit den Patienten und den nachbehandelnden niedergelassenen Kollegen
- Nach statistischer Beratung Auswertung der statistischen Parameter in SPSS. Bildung von „matched-Pairs“ im Verhältnis 1:3 (HIV-positiv vs. HIV-negativ)
- Erstellung der Tabellen 1, 2, 3 und 4 und der Grafiken 1, 2 und 3 sowie der Publikationstexte (mit Ausnahme des Absatzes „Immunohistochemistry“ im Abschnitt „Materials and methods“ auf Seite 3942 der Publikation, erstellt von Frau Dr. Iris Piwonski) unter intensiver Beratung von Frau PD Dr. Annekatriin Coordes
- Die Rechte zur Verwendung der anatomischen Hintergrund-Vektorgrafik eines Teils der „Figure 1“ auf Seite 3945 der Publikation wurden von mir käuflich erworben (www.vecteezy.com/vector-art/2932163-anatomy-of-the-nose-and-throat-human-organ-structure-medical-sign)
- Durchführung der im Peer-Review-Verfahren geforderten statistischen Ergänzungen unter Einbeziehung einer erneuten statistischen Beratung

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"OTORHINOLARYNGOLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 42 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	3,492	3.848	0.012300
2	HEARING RESEARCH	11,072	3.693	0.012480
3	EAR AND HEARING	6,719	3.129	0.007240
4	RHINOLOGY	2,608	3.019	0.002710
5	JOURNAL OF VESTIBULAR RESEARCH-EQUILIBRIUM & ORIENTATION	1,305	2.816	0.001640
6	JARO-JOURNAL OF THE ASSOCIATION FOR RESEARCH IN OTOLARYNGOLOGY	2,462	2.760	0.003260
7	International Forum of Allergy & Rhinology	2,999	2.611	0.007000
8	DYSPHAGIA	3,786	2.591	0.003960
9	HEAD AND NECK-JOURNAL FOR THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK	12,365	2.538	0.017880
10	LARYNGOSCOPE	23,866	2.465	0.025750
11	OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY	14,236	2.341	0.016510
12	Trends in Hearing	647	2.244	0.002390
13	CLINICAL OTOLARYNGOLOGY	3,509	2.197	0.004950
14	Clinical and Experimental Otorhinolaryngology	828	1.979	0.001500
15	American Journal of Rhinology & Allergy	3,439	1.943	0.003520
16	JOURNAL OF VOICE	5,641	1.903	0.004690
17	Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,099	1.852	0.002680
18	INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY	3,791	1.832	0.005250


Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY	8,542	1.809	0.014980
20	OTOLARYNGOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA	2,802	1.791	0.003060
21	OTOLOGY & NEUROTOLOGY	8,817	1.712	0.011860
22	Journal of the American Academy of Audiology	2,568	1.657	0.002270
23	Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery	2,172	1.607	0.002450
24	American Journal of Audiology	1,036	1.558	0.001730
25	AUDIOLOGY AND NEURO-OTOLOGY	2,134	1.549	0.002360
26	Acta Otorhinolaryngologica Italica	1,640	1.510	0.001820
27	AURIS NASUS LARYNX	2,394	1.436	0.003280
28	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	1,733	1.405	0.002050
29	ANNALS OF OTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY	6,931	1.284	0.004060
30	AMERICAN JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY	2,865	1.267	0.003750
31	INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY	8,247	1.241	0.010180
32	ACTA OTOLARYNGOLOGICA	6,999	1.157	0.004910
33	European Annals of Otorhinolaryngology-Head and Neck Diseases	896	1.105	0.001880
34	JOURNAL OF LARYNGOLOGY AND OTOLOGY	5,791	1.098	0.004840
35	ORL-Journal for Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery	373	1.080	0.000750
36	HNO	1,164	1.000	0.001080
37	LARYNGO-RHINO-OTOLOGIE	838	0.972	0.000560
38	ENT-EAR NOSE & THROAT JOURNAL	1,623	0.859	0.001080

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
39	Journal of International Advanced Otology	422	0.848	0.001070
40	Logopedics Phoniatrics Vocology	451	0.714	0.000440
41	FOLIA PHONIATRICA ET LOGOPAEDICA	1,003	0.510	0.000540
42	B-ENT	393	0.236	0.000390

Copyright © 2020 Clarivate Analytics



Incidence and survival of HNSCC patients living with HIV compared with HIV-negative HNSCC patients

Katharina Haase¹ · Iris Piwonski² · Carmen Stromberger³ · Nadine Thieme⁴ · Max Heiland⁵ ·
Benedicta Beck-Broichsitter⁵ · Veit M. Hofmann⁶ · Grzegorz Kofla⁷ · Steffen Sander⁸ · Ullrich Keilholz⁹ ·
Konrad Neumann¹⁰ · Katharina Stölzel¹ · Heidi Olze² · Philipp Arens¹ · Steffen Dommerich¹ · Annetkatrin Coordes¹ 

Received: 7 October 2020 / Accepted: 14 December 2020 / Published online: 25 January 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose The aim was to analyze the incidence and survival of patients living with HIV (PLWH) with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and to compare with a control group of HIV-negative HNSCC patients.

Methods Clinicopathological data and predictors for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were investigated (2009–2019).

Results 50 of 5151 HNSCC patients (0.97%) were PLWH, and 76% were smokers. Age ≤ 60 years, HIV-PCR ≤ 50 copies, CD4 cells $\leq 200/\text{mm}^3$, cART treatment, T and UICC classification, oral cavity and nasal/paranasal sinuses, and therapy were significantly associated with OS in univariate analysis. In the multivariate analysis, only age and HIV-PCR independently predicted OS. The OS of the 50 PLWH was not significantly altered compared with the 5101 HIV-negative controls. However, OS and DFS were significantly inferior in advanced tumor stages of PLWH compared with an age-matched control group of 150 HIV-negative patients.

Conclusions PLWH were diagnosed with HNSCC at a significantly younger age compared to HIV-negative patients. Taking into account patient age at initial diagnosis, both OS and DFS rates in PLWH are significantly worse compared with a matched control group of HIV-negative patients in advanced tumor stages UICC III/IV. The prognosis (OS) is improved when taking cART treatment, the HIV viral load is undetectable and CD4 count is high.

Keywords HNSCC · HIV · Survival · Smoking · p16

Introduction

The prevalence of HIV infections in Germany is 0.1% [1]. HIV infections impair lymphocyte function and are therefore implicated in decreased tumor surveillance and increased cancer pathogenesis. Since the introduction of antiretroviral therapy in 1996, AIDS defining malignancies (ADMs) have declined, especially Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma [2, 3]. HIV is now a chronic infection and people live with HIV (PLWH). However, the decrease of ADMs has been associated with an increase in non-AIDS defining

malignancies (NADMs), which include lung, anal, liver, and head and neck carcinomas [4]. Compared to the age-matched general population, NADM are more common in PLWH [5, 6]. Oncogenic viruses contribute to cancerogenesis, e.g., Human Papillomaviruses (HPV) and Epstein–Barr viruses (EBV).

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the sixth most common cancer worldwide with an annual global incidence of 500,000 [7, 8]. Major risk factors are excessive alcohol and tobacco consumption [9]. The proportion of smokers is higher in PLWH compared with the general population [10, 11]. Therefore, PLWH and smokers may create an overlapping group. Another major risk factor for the development of HNSCC generally is persistent infections with high-risk HPV, especially HPV16 [12]. HPV infections are two-to-six times more common in PLWH [13]. HIV promotes the penetration of HPV viruses into the epithelium [14]. In PLWH, 40% of all malignancies are attributable to

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06573-9>.

✉ Annetkatrin Coordes
annetkatrin.coordes@charite.de

Extended author information available on the last page of the article

viral infections (compared with 4% in the general population) [15]. Thus, HPV may be an important risk factor for PLWH without a history of tobacco or alcohol consumption.

HIV is traditionally an exclusion criterion for clinical cancer trials. Therefore, a few publications are available on treatment and outcomes of PLWH and HNSCC. Picard et al. published the data of 47 Paris patients who were initially diagnosed with HNSCC between 1994 and 2014 [16]. Mourad et al. provide data of 73 New York patients with an initial HNSCC diagnosis between 1997 and 2010 [17]. Further investigations from the United States have included approximately 40 PLWH and HNSCC [18] which were compared with HIV-negative HNSCC [19–21]. Two studies including 15 and 24 PLWH and HNSCC (1995–2011 and 1985–1994) compared the survival outcomes with a control group of 3503 and 515 HIV-negative HNSCC patients [22, 23]. The French HIV study group investigated 248 patients treated in 17 centers with HNSCC (2004–2014) [24] and the North American AIDS Cohort Collaboration investigated 286 patients treated in 17 centers (1996–2009) [25].

The objective of the current study was to investigate the incidence of PLWH with HNSCC in Berlin (Germany) and to compare the long-term survival with both a control group of 5101 HIV-negative HNSCC patients and an age-matched control group of 150 patients, respectively. In addition, we investigated the impact of several clinicopathological factors on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in PLWH taking into account the patient's age.

Materials and methods

Patient inclusion criteria

Following Institutional Review Board approval (appl. no. EA420117), data were reviewed from all patients with histologically confirmed head and neck malignancies (larynx, oro/naso/hypopharynx, oral cavity, and nasal/paranasal sinuses) who underwent diagnostic procedures and/or therapy at the current center between 2009 and 2019. Clinicopathological data of PLWH who developed solid HNSCC were evaluated in detail.

Patient and treatment assessment

The assessment of the 50 PLWH diagnosed with HNSCC included medical history, physical examination, serum laboratory tests, and imaging studies. A suitable control group included 150 HIV-negative HNSCC patients. Three control patients were assigned to one PLWH, taking into account the patient age (± 1 –2 years), UICC stage, and gender. According to the tumor stage and tumor site of every patient, the individual therapeutic approaches were discussed by a

multidisciplinary tumor board (head and neck surgeons, medical oncologists, radiation oncologist, and head and neck radiologists), considering internationally recognized and established treatment standards. Surgical treatment required clinical in-sano resectability assessment. Neck dissection was always performed during the same procedure. All resected specimens were examined histologically. R0 resection included complete tumor removal with microscopically negative surgical margins without tumor cells. Adjuvant RT (radiotherapy) or CRT (chemoradiation) was performed in patients with advanced tumor stage (UICC > II), histological evident disease (R1) or close surgical margins status, and extra capsular lymph-node spread. In locally advanced tumor stages (UICC III and IV), a definitive RT/CRT was considered as an alternative by the multidisciplinary tumor board, or the only treatment option if the tumor was deemed unresectable. The tumor stage was documented using AJCC 8th edition depending on the initial diagnosis. To investigate the impact of HPV, the surrogate marker p16 was used.

Immunohistochemistry

In all formalin fixed and paraffin-embedded tissue samples, the squamous cell carcinoma content was estimated by hematoxylin and eosin staining of the tissue sections (2 μ m). All samples with < 10% tumor content were excluded from p16 analysis. Immunohistochemical staining was performed using BenchMark ULTRA autostainer (Ventana, Tucson, Arizona, USA), the monoclonal rabbit antibody p16INKA4 (CINtec Histology Kit; Ventana Medical Systems, Inc. 1910E, Innovation Park Drive Tucson, Arizona 85,755) according to the manufacturer's instructions. Overexpression of p16 was defined as medium to strong (2+/3+) intensity of the nuclear staining with a distribution of $\geq 75\%$ of the tumor cells.

HIV diagnostics

HIV diagnostics included PCR testing of viral load and quantitative estimation of CD4 and CD8 cells. CD4 counts and CD4/CD8 ratio were used as a marker for the current integrity of the patient's immune status.

Statistical analysis

Continuous variables with normal distribution were presented as mean with standard deviation according to SAMPL Guidelines [26]. Nominal variables were expressed as number and percentage. To compare patient age, we used T test after controlling for normal distribution.

The primary outcomes were the incidence of HNSCC in PLWH and the OS and DFS after initial diagnosis of the HNSCC in PLWH compared with HIV-negative patients.

OS and DFS were defined as time between the initial diagnosis of the HNSCC and the date of death or last follow-up and the date of tumor recurrence, respectively, using the Kaplan–Meier method. For univariate analyses, log-rank tests were used to assess significance.

The following clinicopathological variables were recorded and analyzed: sex (male *versus* female), age (≤ 60 *versus* > 60 years), time between initial diagnosis of HIV and initial diagnosis of HNSCC (< 18 *versus* ≥ 18 years), history of smoking (positive *versus* negative), alcohol abuse (yes *versus* no), HIV viral load (≤ 50 *versus* > 50 copies), CD4 cells (≤ 200 *versus* > 200 copies), cART treatment (yes *versus* no), p16 detection (positive *versus* negative), additional cancers (yes *versus* no), T classification (T1 *versus* T2 *versus* T3 *versus* T4), N classification (positive *versus* negative), UICC classification (I/II *versus* III/IV), tumor grading (G1 *versus* G2 *versus* G3), tumor site (larynx *versus* oral cavity *versus* oropharynx *versus* hypopharynx *versus* nasal/paranasal sinuses *versus* nasopharynx), and tumor therapy (surgery only *versus* surgery + adjuvant RT/CRT *versus* RT/CRT *versus* palliative care).

All survival-associated variables ($P < 0.05$) in the univariate analysis were further investigated using the Cox multivariate regression model with backward elimination. P values < 0.05 were considered statistically significant. Significant collinearity factors were excluded by calculating the variance inflation factor (VIF) using linear regression analysis when values were below 5. Significant differences in Cox regression were checked for normal distribution of the residuals by Schoenfeld's test. Possible influences of single unknown or missing data were assessed by additional performance of the multiple imputation model (five cycles, Mersenne twister random number generator). This revealed no relevant changes in significance parameters compared to the non-imputed data. Statistical analyses were performed using the SPSS software package, version 25.2 (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Patient characteristics

During the study period, 50 of 5151 HNSCC patients were PLWH (0.97%). The clinicopathological data are summarized in Table 1. The mean age at the initial diagnosis of HIV was 37 years (23–59 years), and the mean time between initial diagnosis of HIV and initial diagnosis of HNSCC was 18 years (0–35 years). The mean age at the initial diagnosis of HNSCC in PLWH was 55 years (35–71), which was significantly less compared to the HIV-negative HNSCC patients (62 years (29–95), $p < 0.001$). 92% of the

HNSCC PLWH were male, 76% were smokers, and 40% were drinkers.

Head and neck squamous cell carcinoma

The head and neck malignancies were located in the oropharynx ($n = 19$, 38%), oral cavity ($n = 17$, 34%), larynx ($n = 4$, 8%), hypopharynx ($n = 4$, 8%), nasopharynx ($n = 2$, 4%), and nasal/paranasal sinuses ($n = 4$, 8%) (Fig. 1). All tumors in the HIV group were histologically confirmed squamous cell carcinoma (50/50). The majority were moderately differentiated ($n = 41$, 82%). At the time of the initial cancer diagnosis, 34% of patients were at an early tumor stage (UICC I and II) and 66% were advanced (UICC III and IV). Based on tumor stage, tumor resection only was performed on 17 patients. Ten patients underwent surgery followed by adjuvant treatment, definitive CRT/RT occurred in 20 patients and palliative/best supportive care in three patients. In 7 of the 24 surgically treated patients, histological evaluation revealed microscopically positive surgical margins. RT was performed with 64–72 Gy, and systemic therapy regimens included five fluorouracil and cisplatin plus/minus 5-Fluorouracil. Impaired medical conditions prevented two patients from receiving concurrent chemotherapy RT.

The control group of HIV-negative patients with HNSCC included 5101 patients spread over comparable tumor subsites and located in the oropharynx (31%), oral cavity (36%), larynx (18%), hypopharynx (8%), nasopharynx (3%), and nasal/paranasal sinuses (5%).

HIV characteristics

In 32 of 50 PLWH (64%), viral load at initial diagnosis of HNSCC was not detectable. A CD4 count $\leq 200/\text{mm}^3$ was observed in 18 of 50 PLWH (36%). A CD4/CD8 ratio $< 0.5\%$ was found in 24 PLWH (48%). 40 of 45 PLWH received cART treatment (89%; six were unknown), which included in 14 cases HIV protease inhibitor (PI) treatment (31%). Co-infections of hepatitis B virus (HBV) were found in 10 of 47 tested patients (21%), hepatitis C virus (HCV) in 6 of 47 tested patients (13%), and simultaneous HBV/HCV in five of 47 tested patients (11%). P16 was investigated in 38 of the 50 PLWH with HNSCC. 17 of the 38 patients were p16 positive (45%). In PLWH and oropharynx carcinoma, 16 of 19 were investigated and 12 of the 16 patients were p16 positive (75%).

Long-term survival of PLWH

After a median follow-up time of 20 (0–211) months after initial cancer diagnosis in PLWH, the median survival was 40 months (95%CI 16.0–63.9). The 1, 3, and 5 year OS rates

Table 1 Characteristics of patients with head and neck squamous cell carcinoma living with HIV infection ($n = 50$)

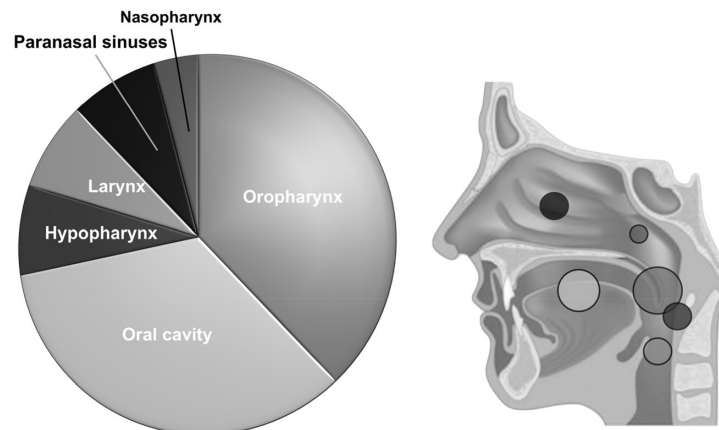
Variable	$n = 50$
Mean age at initial diagnosis of HNSCC, years (SD, range)	54.64 (8.275, 35–71)
Mean age at initial diagnosis of HIV, years (SD, range)	37.00 (9.495, 23–59)
Mean time between initial diagnosis of HIV and initial diagnosis of HNSCC, years (SD, range)	17.90 (8.497, 0–35)
Male (%)	46 (92)
Smoking (%)	38 (76)
Alcohol abuse (%)	20 (40)
Additional cancers (%)	
Overall	12 (24)
AIDS-related	4
Non-AIDS-related	8
HPV-related	1
HNSCC characteristics	
Tumor site	
Oropharynx (%)	19 (38)
Oral cavity (%)	17 (34)
Larynx (%)	4 (8)
Hypopharynx (%)	4 (8)
Nasal/paranasal sinuses (%)	4 (8)
Nasopharynx (%)	2 (4)
P16 HNSCC (%)	
Positive	17/38 (45)
P16 Oropharynx-Ca (%)	
Positive	12/16 (75)
Grading	
G1 (%)	2 (4)
G2 (%)	41 (82)
G3 (%)	7 (14)
T classification (T)	
T1 (%)	17 (34)
T2 (%)	10 (20)
T3 (%)	9 (18)
T4 (%)	14 (28)
N classification (%)	
Positive	21 (42)
M classification (%)	
Positive	0 (0)
UICC	
I (%)	12 (24)
II (%)	5 (10)
III (%)	8 (16)
IV (%)	25 (50)
Therapy	
Surgery only (%)	16 (32)
Pall. Surgery only (%)	1 (2)
Surgery + RT/CRT (%)	10 (20)
CRT (%)	20 (40)
Palliative/best supportive care (%)	3 (6)
HIV characteristics	
Viral load, HIV-PCR (%)	
Not detectable	32 (64)

Table 1 (continued)

Variable	<i>n</i> = 50
Median CD4 cell count (cells/ μ l)	300 (10–1255)
Median CD8 cell count (cells/ μ l)	715 (70–1760)
CD4/CD8 ratio	
< 0.5 (%)	24 (48)
CDC Stage 1	0 (0)
CDC Stage 2	30 (60)
CDC Stage 3	20 (40)
Under cART (%)	
(%)	40 (80)
Under PI (%)	
(%)	14 (28)
Coinfection	
HBV (%)	10 (20)
HCV (%)	6 (12)
HBV and HCV (%)	5 (10)

SD standard deviation; *ART* antiretroviral therapy; *PI* protease inhibitor; *HBV* hepatitis B virus; *HCV* hepatitis C virus; *CDC* HIV classification system of the United States Centers for Disease Control

Fig. 1 Tumor sites of the 50 patients with head and neck squamous cell carcinoma and HIV infection. The pie chart presents the proportional percentage of the tumor subsites



of these patients were 87.0, 56.1, and 38.4% respectively (Fig. 2A). During the follow-up period, 21 of the 50 patients died. In ten patients, the death was cancer related, and nine of those were at an advanced tumor stage (UICC III and IV) at initial diagnosis.

Predictors of survival

The results of univariate and multivariate analyses as predictors of OS and DFS for PLWH are summarized in Table 2. In univariate analysis, prognostic factors positively associated with OS included being younger than 60 at initial diagnosis of HNSCC ($p=0.005$), ≤ 50 copies in HIV-PCR ($p=0.005$), CD4 cell count > 200 ($p < 0.001$),

under cART treatment ($p=0.005$), early tumor stage in T classification ($p=0.006$) and UICC classification ($p=0.012$), tumor sites oral cavity ($p=0.046$), and nasal/paranasal sinuses ($p=0.002$) and tumor therapy (surgical treatment only vs. all other treatments, $p=0.023$). In the multivariate analysis, only an age of ≤ 60 years at diagnosis and HIV-PCR < 50 copies at initial HIV diagnosis (HR = 11.58, CI 95% 2.06–64.92, $P=0.005$) independently predicted OS.

P16 did not have any significant impact on OS in PLWH (17/38 (45%) were p16+; $p=0.645$), even in the small subgroup of PLWH with oropharynx carcinoma (16/19 (84%); $p=0.436$). However, in HIV-negative patients with oropharynx carcinoma, a significant effect of the p16 status on OS was observed (p16 positive: $n=269$,

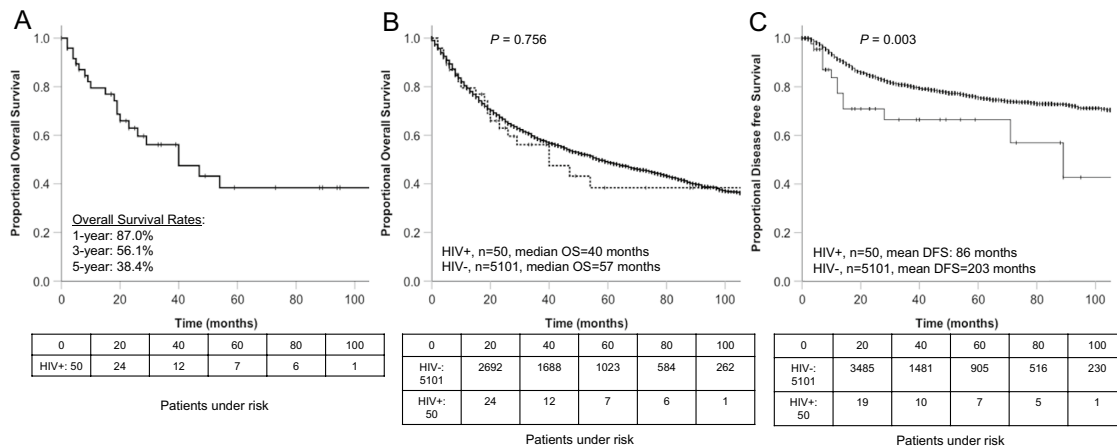


Fig. 2 Survival: **a** overall survival (OS) of the 50 PLWH with HNSCC. **b** OS of the 50 PLWH and HNSCC compared with 5101 HIV-negative patients with HNSCC. **c** Disease-free survival (DFS)

of the 50 PLWH with HNSCC compared with 5101 HIV-negative patients with HNSCC. The boxes below the graphics show the patients at risk

meanOS: 56 months; p16 negative: $n = 139$, meanOS: 50 months; $P = 0.036$.

Long-term survival of PLWH compared with controls

The survival of HIV-negative HNSCC patients ($n = 5101$) was not significantly different (median OS 57 months, 95% CI 52.1–61.9, $p = 0.756$, Fig. 2B, Table 3). A comparable result was found for the four most common tumor subsites: oropharynx, oral cavity, larynx, and hypopharynx. Again, there was no significant difference of the OS between PLWH and HIV-negative patients (Supplementary Fig. 1). However, the DFS of PLWH was significantly diminished compared to the non-HIV population [27] ($p = 0.003$, Fig. 2c), especially in UICC III/IV ($p = 0.001$).

As we found a significant difference in patient age at initial HNSCC diagnosis in PLWH compared with HIV-negative patients, we performed an additional matched-pair analysis (1:3 match) taking into account patient age, UICC stage, and tumor site (Table 4, Supplementary Fig. 2) which significantly impacted OS in PLWH. Gender matching was considered subordinate when possible. However, it was not possible in small subgroups of less frequent sub-localisations (nasopharynx, hypopharynx, and paranasal sinuses) and in patients with tumor stage UICC I. In the matched-pair analysis, both

OS (OS for all patients: $p = 0.050$; for UICC III/IV stages $p = 0.010$, Fig. 3a, Table 4) and DFS (DFS for all patients: $p = 0.028$; for UICC III/IV stages $p = 0.010$ Fig. 3b, Table 4) were significantly reduced in PLWH.

Discussion

This study analyzed the incidence and survival of PLWH who developed HNSCC. After reviewing the data of 5151 patients with HNSCC who were treated in our center between 2009 and 2019, we identified 50 PLWH (1%) who were diagnosed with HNSCC, 100% histologically confirmed as HNSCC.

The OS of PLWH did not significantly differ from HIV-negative patients. However, patient age at initial HNSCC diagnosis was significantly younger compared to HIV-negative HNSCC patients. Therefore, after PLWH and HNSCC were matched with a control group based on patient age, tumor site, UICC stage, and subordinated gender, a significant difference was found in both OS and DFS, each in the advanced UICC stages III/IV.

Very few studies in the literature have investigated PLWH and HNSCC. The largest cohort includes 286 and 248 patients treated in multiple centers in France and North

Table 2 Univariate and multivariate analyses of clinicopathologic variables associated with overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in 50 patients with head and neck carcinoma and HIV infection

Variable	N=50	Overall survival (OS)			Disease free survival (DFS)	
		Univariate analysis		Multivariate analysis P, HR (CI 95%)	Univariate analysis	
		Mean OS (months)	P		Mean DFS (months)	P
Age (years)						
≤ 60	39	99	<u>0.001</u> V:1.15	0.026, 0.276 (0.089–0.860) ¹⁾	90	0.236
> 60	11	22			44	
Time between initial diagnosis of HIV and initial diagnosis of HNSCC (years)						
< 18	19	55	0.273		86	0.535
≥ 18	21	55			69	
Sex						
Male	46	84	0.621		89	0.556
Female	4	32			31	
Smoking						
Positive	38	80	0.863		89	0.200
Negative	9	26			15	
Alcohol abuse						
Yes	26	69	0.967		120	<u>0.044</u>
No	20	48			49	
HIV-PCR						
≤ 50 copies	32	97	<u>0.005</u> V:1.33	0.007, 6.954 (1.698–28.488) ²⁾	107	0.274
> 50 copies	18	33			56	
CD4 cells						
≤ 200	18	28	<u><0.001</u> V:1.54	0.546	61	0.615
> 200	32	107			94	
cART treatment						
Yes	40	77	<u>0.005</u> V:1.44	0.906	97	0.460
No	4	11			12	
PI treatment						
Yes	14	56	0.546		42	0.123
No	29	64			112	
P16 HNSCC (%)						
Positive	17	44	0.645		65	0.665
Negative	21	107			71	
Additional cancers						
Yes	12	32	0.128		91	0.263
No	38	90			44	
T classification						
T1	17	120	<u>0.006</u>	0.058	84	0.852
T2	10	54	0.690		67	0.539
T3	9	18	0.067		17	0.572
T4	14	18	<u>0.004</u>		31	0.987
N classification						
≥ 1	21	50	0.823		61	0.660
0	29	80			92	
UICC						
I/II	17	113	<u>0.012</u> V:4.11	0.643	96	0.570
III/IV	33	37			60	

Table 2 (continued)

Variable	N=50	Overall survival (OS)			Disease free survival (DFS)	
		Univariate analysis		Multivariate analysis P, HR (CI 95%)	Univariate analysis	
		Mean OS (months)	P		Mean DFS (months)	P
Grading						
G1	2	19	0.509		8	0.138
G2	41	80	0.855		84	0.876
G3	7	55	0.891		80	0.635
Tumor site						
Oropharynx	19	47	0.708		65	0.847
Oral cavity	17	107	<u>0.046</u>	0.650	86	0.900
Larynx	4	22	0.521		30	0.473
Hypopharynx	4	24	0.806		6	0.340
Nasal/paranasal sinuses	4	9	<u>0.002</u>	0.599	13	0.357
Nasopharynx	2	8	0.072		2	0.705
Therapy						
Only surgery	16	31	<u>0.023</u> <u>V: 3.59</u>	0.206	92	0.885
Other treatment	34	17			63	

Significant p values are underlined

ART antiretroviral therapy; PI protease inhibitor; HNSCC head and neck squamous cell carcinoma; V Variance Inflation Factor

Schoenfeld's test 1) $p=0.894$; 2) $p=0.045$

Table 3 Univariate analysis of clinicopathologic variables associated with overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in 50 patients with head and neck malignancy and HIV infection compared to 5101 HIV-negative patients

Variable			Overall survival			Disease free survival		
	HIV+ (N=50)	HIV- (N=5101)	Mean OS HIV+ (months)	Mean OS HIV- (months)	P	Mean DFS HIV+ (months)	Mean DFS HIV- (months)	P
All patients	50	5101	80	98	0.756	86	203	<u>0.003</u>
Female	4	1413	32	86	0.318	31	131	0.111
Male	46	3688	84	101	0.939	89	218	<u>0.009</u>
Smokers	38	1106	80	82	0.681	89	106	0.213
Non-smokers	9	591	26	66	0.522	15	73	0.072
Localization								
Oropharynx	19	1589	47	87	0.480	65	183	<u>0.014</u>
Oral cavity	17	1840	84	107	0.155	86	136	0.087
Larynx	4	899	22	127	0.231	30	216	0.205
Hypopharynx	4	407	23	42	0.494	n.e	n.e	0.541
Paranasal sinus	4	233	81	9	<u>0.001</u>	13	108	0.163
Nasopharynx	2	133	88	8	0.051	n.e	n.e	0.920
P16+	17	374	44	58	0.215	65	65	0.518
P16-	21	458	107	57	0.849	71	64	0.498
Grade 1	2	293	19	143	0.120	8	207	<u>0.001</u>
Grade 2	41	2690	80	87	0.988	84	165	<u>0.013</u>
Grade 3	7	1177	55	73	0.870	80	134	0.618
UICC I/II	17	827	113	124	0.617	147	174	0.504
UICC III/IV	33	2410	37	65	0.652	60	158	<u>0.001</u>

Significant p values are underlined

Table 4 Univariate analysis of clinicopathologic variables associated with overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in 50 patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and HIV infection compared to 150 matched HIV-negative patients taking into account patient age at initial diagnosis of HNSCC, UICC stage, tumor site, and subordinate gender. Complete Gender matching was not possible in small subgroups (nasopharynx, hypopharynx, paranasal sinuses, UICC I)

Variable	HIV+ (n=50)			HIV- (n=150)			Overall survival						Disease-free survival					
	n	Mean OS HIV+ (months)	SD	n	Mean OS HIV- (months)	SD	n	Mean OS HIV- (months)	SD	P	n	Mean DFS HIV+ (months)	SD	P	n	Mean DFS HIV- (months)	SD	P
All patients	50	80.3	13.4	150	96.4	6.8	0.050	86.2	13.5		89.2	4.3	0.028					
Female sex	4	32.0	6.5	84.9	10.9	0.150	31.0	9.0		73.7	12.7	0.654						
Male sex	46	84.5	14.4	94.9	7.2	0.135	89	14.2		91.6	4.5	0.026						
Smokers	38	79.8	14.3	62.3	6.6	0.114	88.8	14.1		79.9	5.4	0.060						
Non-smokers	9	26.0	4.0	74.6	12.3	0.249	14.7	4.4		76.9	11.4	0.067						
Localisation																		
Oropharynx	19	46.8	9.9	62.1	6.3	0.348	65.3	11.1		90.2	6.0	0.109						
Oral cavity	17	107.4	21.2	135.0	9.9	0.213	85.9	19.8		86.9	7.2	0.250						
Larynx	4	21.5	8.8	58.2	11.1	0.545	30.0	7.8		67.8	11.0	0.414						
Hypopharynx	4	24.0	7.3	46.9	7.4	0.692	n.e	n.e		n.e	5.0	0.464						
Paranasal sinus	4	8.5	2.8	29.9	7.1	0.214	12.7	3.5		26.6	5.0	0.464						
Nasopharynx	2	8.0	0.0	90.8	14.9	0.014	n.e	n.e		n.e	5.3	0.433						
P16+	17	43.6	8.4	73.3	12.0	0.101	64.8	11.3		31.3	5.3	0.433						
P16-	21	107.3	19.3	40.6	21.1	0.882	n.e	n.e		n.e	10.2	0.317						
Grade 1	2	19	7.8	21	10.2	0.157	8	0.7		21	10.2	0.317						
Grade 2	41	80.1	14.3	100.7	8.9	0.094	83.5	14.9		88.9	5.9	0.076						
Grade 3	7	54.9	21.3	76.2	8.6	0.422	79.8	13.8		79.5	9.1	0.856						
UICC I/II	17	113	20.5	98.4	6.4	0.175	96.4	19.8		90.7	7.2	0.421						
UICC III/IV	33	37.5	8.1	82.4	8.0	0.010	60.3	9.4		84.4	5.0	0.010						

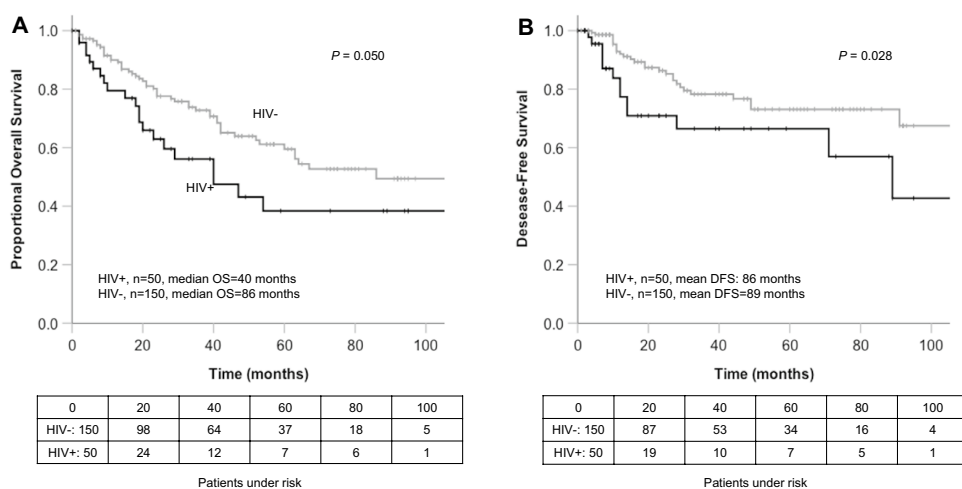


Fig. 3 Survival compared to an age-matched control group. Overall survival (a) and disease-free survival (b) of the 50 PLWH and HNSCC compared with a matched control group of 150 HNSCC

patients taking in account patient age, UICC stage, tumor site, and subordinate gender (Supplementary Fig. 2, Table 4)

America, respectively, without an HIV-negative control group comparison [24, 25]. Two smaller studies including 15 and 24 PLWH and HNSCC compared survival with an HIV-negative control group [22, 23]. The current study is the largest monocenter study of PLWH 10 years after cART therapy. It compared survival rates with HIV-negative patients according to sub-localization and tumor stage, and it compared PLWH and HNSCC with a matched control group taking in account patient age, UICC stage, tumor site, and gender.

The characteristics of the patients included in this study were comparable with those of PLWH in previous studies reporting on HNSCC. 92% were males, mean time between initial HIV diagnosis and initial HNSCC diagnosis was 17.9 years [16], and the mean age at initial HNSCC diagnosis was significantly earlier compared to HIV-negative patients [4, 16]. The most frequent tumor sites were oropharynx (38.0%) and oral cavity (34.0%) [16]. Two older studies found the larynx to be the most frequent subsite [22, 28]. In the current study, 76% were smokers and 49% had a history of alcohol abuse. PLWH have an increased risk profile developing HNSCC. PLWH smoke more often compared with the general population and have greater difficulty quitting smoking [10, 11]. Therefore, PLWH with high-risk TP53 mutations have poor survival outcomes and the fastest development of distant metastases [20, 21]. Another major risk factor for the HNSCC pathogenesis are persistent infections with high-risk HPV, especially HPV16 [12, 23]. In PLWH and HNSCC, the heterogeneity of HPV subtypes is higher [16, 20]. In the general population, persistent HPV infections may cause 25% of

HNSCC and up to 75% of oropharyngeal cancer [12]. Long-term immunosuppression increases the risk of malignancies associated with oncogenic viral infections. Ceccarelli et al. systematically investigated the correlation of HPV and HIV in HNSCC patients [29]. In the current study, p16 did not have a significant impact on OS in PLWH ($p=0.645$) and in the small subgroup of PLWH with oropharynx carcinoma ($p=0.436$). However, 16 out of 19 patients (84%) had p16 positive oropharynx carcinoma and it is reasonable to assume that HPV contributes to the development of oropharynx carcinoma in PLWH. The p16 negative group was probably too small to show statistical significance. In HIV-negative patients with oropharynx carcinoma, p16 was associated with significantly improved OS ($p=0.036$) which is consistent with the literature [30–32]. Therefore, the 8th edition of UICC presented a different tumor staging depending on the detection of p16. This classification does not consider smoking habits. In PLWH with p16 positive oropharynx carcinoma who are smokers, survival classified by the risk of death score proposed by Ang et al. [33] (which is based on HPV status and smoking history) may provide a better correlation. In the current study, 10 of 29 (35%) PLWH had p16 positive HNSCC and were smokers, and seven of ten (70%) had oropharyngeal carcinoma. Additionally, current smokers have significantly higher HPV infections [34].

In PLWH, HNSCC are more frequent compared to the general population. Beachler et al. [25] found a threefold increased incidence of HNSCC in PLWH and Robbins et al. found a doubled incidence in oral cavity and pharyngeal carcinoma in PLWH in the United States [35]. In the current

study, we found a tenfold increased prevalence of HIV in HNSCC patients compared to the general population [1].

In the current study, the treatment strategies depended on the UICC stage (Supplementary Fig. 1). 85% of patients in the current study with advanced tumors (UICC III and IV) were treated with resection combined with adjuvant RT/CRT or primary RT/CRT only, whereas 88% of patients at an early tumor stage (UICC I and II) underwent resection only. Patients eligible for surgery only had a significantly improved OS compared to patients whose tumor stage required surgery combined with adjuvant RT/CRT or primary RT/CRT ($P=0.023$). The latter two therapeutic options did not reveal a significant difference in OS ($P=0.278$).

Picard et al., who investigated PLWH between 1997 and 2010 in New York, concluded that PLWH have worse OS and DFS undergoing definitive R(C)T compared with HIV-negative HNSCC patients [17]. The poorer outcomes in both OS and DFS in PLWH with advanced tumor stages which require adjuvant or primary RT/CRT could be explained by the fact that long-term immunosuppression by the virus may impair the therapeutic treatment's action [36, 37].

In addition to the increased risk profile of many HIV patients for HNSCC, recent work from the United States has shown that PLWH have a distinct HNSCC mutation pattern [38]. Oncogenic HIV may also promote its own pathogenesis of HNSCC which is attributed to the HIV transactivator protein *tat* which stimulates the cell cycle and inhibits apoptosis [39]. Additionally, *tat* upregulates the expression of the oncoproteins E6 and E7 [40]. This may explain the results of cohort studies which showed that HIV infection may increase lung cancer risk after adjusting for tobacco and other confounders [41, 42].

In the current study, patients with > 50 copies of HIV-PCR ($p=0.005$) and a CD4 cell count ≤ 200 cells/mm³ had a significantly poorer prognosis ($p < 0.001$). A low number of CD4+ T lymphocytes may support the carcinogenesis of HNSCC [25] and may be associated with poor prognosis [19]. Other groups showed HPV-positive status was associated with a CD4+ nadir of < 200 , but not with CD4+ level at time of diagnosis [16].

Immune checkpoint inhibitors are promising cancer therapies. In PLWH, very little experience is available at present. An ongoing trial is evaluating pembrolizumab in PLWH and a variety of metastatic cancers. Inclusion criteria are having a CD4+ T-cell count of > 200 (NCT02595866). However, HIV is no contraindication for treatment with anti PD-1. Patients with HIV/AIDS and low CD4+ T-cell counts should be monitored closely [43]. Liu et al. have shown that HIV PI sensitize HNSCC cells to radiotherapy by activation of endoplasmic reticulum stress and induction of an immunogenic cell death. Therefore, HIV PIs may be potentially used in combination with radiation in the treatment of HNSCC [44]. In the current study, cART treatment had

a significant impact on OS, while the application of HIV PIs in 31% did not alter OS. However, only 7/14 patients with cART and HIV PIs underwent definitive or adjuvant (C)RT. Therefore, further investigations are necessary. By triggering the immunogenic cell death, the PI therapy could also increase the effect of the immune checkpoint inhibitors.

Our current study of PLWH who developed HNSCC has some limitations. Given the rarity of this disease in PLWH (50 of 5151 patients, 0.97%), compiling a cohort large enough to facilitate prognostic factor analysis (see Table 4) would require including patients from an even longer time period or comparing multiple centers including a control group of HIV-negative HNSCC patients.

Conclusion

PLWH were diagnosed with HNSCC at a significantly younger age compared to HIV-negative patients. Taking into account patient age at initial diagnosis, both OS and DFS rates in PLWH are significantly worse compared with a matched control group of HIV-negative patients in advanced tumor stages UICC III/IV. The prognosis (OS) is improved when taking cART treatment, the HIV viral load is undetectable and CD4 count is high.

Acknowledgments None.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Data availability All relevant data are transparent presented, supplemental figures include additional information of the patient cohort and the matched group.

Code availability SPSS software package, version 25.2 (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Ullrich Keilholz: COI statement is deposited at the Publisher, Philipp Arens: financial support from ImThera Inc. and Apnex Medical Inc. for sleep research studies; lecture fee from Inspire Medical Inc.

Ethical approval The manuscript has been seen and approved by all contributing authors, it is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are

included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.


References

1. Robert Koch Institut Germany. Estimation of the number of new HIV infections and the total number of people with HIV in Germany, as of the end of 2018. *Epidemiologisches Bulletin* 2019;46 [published Online First: 24.01.2020]
2. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M et al (2008) Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 22(2):301–306. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f2705d>
3. Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M et al (2008) Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 99(5):800–804. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604520>
4. Brickman C, Palefsky JM (2015) Cancer in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep* 12(4):388–396. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0283-7>
5. Morlat P, Roussillon C, Henard S et al (2014) Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 28(8):1181–1191. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000222>
6. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS et al (2015) Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst*. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju503>
7. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24(14):2137–2150
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55(2):74–108
9. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM et al (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48(11):3282–3287 (published Online First: 1988/06/01)
10. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR et al (2015) Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med* 162(5):335–344. <https://doi.org/10.7326/M14-0954>
11. Gritz ER, Vidrine DJ, Lazev AB et al (2004) Smoking behavior in a low-income multiethnic HIV/AIDS population. *Nicotine Tob Res* 6(1):71–77. <https://doi.org/10.1080/14622200310001656885>
12. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al (2005) Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(2):467–475
13. Anaya-Saavedra G, Flores-Moreno B, Garcia-Carranca A et al (2013) HPV oral lesions in HIV-infected patients: the impact of long-term HAART. *J Oral Pathol Med* 42(6):443–449. <https://doi.org/10.1111/jop.12032> (published Online First: 2013/01/03)
14. Tugizov SM, Webster-Cyriaque JY, Syrianen S et al (2011) Mechanisms of viral infections associated with HIV: workshop 2B. *Adv Dent Res* 23(1):130–136. <https://doi.org/10.1177/0022034511400076> (published Online First: 2011/03/29)
15. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S et al (2015) Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS* 29(16):2173–2181. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000808>
16. Picard A, Badoual C, Hourseau M et al (2016) Human papilloma virus prevalence in HIV patients with head and neck squamous cell carcinoma. *AIDS* 30(8):1257–1266. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001030>
17. Mourad WF, Hu KS, Ishihara D et al (2013) Tolerance and toxicity of primary radiation therapy in the management of seropositive HIV patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 123(5):1178–1183. <https://doi.org/10.1002/lary.23874>
18. McLemore MS, Haigentz M Jr, Smith RV et al (2010) Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: a preliminary investigation of viral associations. *Head Neck Pathol* 4(2):97–105. <https://doi.org/10.1007/s12105-010-0171-9>
19. Zhang H, Kim S, Chen Z et al (2017) Prognostic biomarkers in patients with human immunodeficiency virus-positive disease with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 39(12):2433–2443. <https://doi.org/10.1002/hed.24911>
20. Walline HM, Carey TE, Goudsmit CM et al (2017) High-risk HPV, biomarkers, and outcome in matched cohorts of head and neck cancer patients positive and negative for HIV. *Mol Cancer Res* 15(2):179–188. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0255>
21. Neskey DM, Osman AA, Ow TJ et al (2015) Evolutionary action score of TP53 identifies high-risk mutations associated with decreased survival and increased distant metastases in head and neck cancer. *Cancer Res* 75(7):1527–1536. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2735>
22. Singh B, Balwally AN, Shaha AR et al (1996) Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122(6):639–643
23. Helleberg M, Gerstoft J, Afzal S et al (2014) Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV. *AIDS* 28(10):1499–1508. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000283>
24. Picard A, Arowas L, Piroth L et al (2018) Head and neck squamous cell carcinoma in people living with HIV in France. *Med Mal Infect* 48(8):503–508. <https://doi.org/10.1016/j.medma.2018.05.002> (published Online First: 2018/06/12)
25. Beachler DC, Abraham AG, Silverberg MJ et al (2014) Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncol* 50(12):1169–1176. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.09.011> (published Online First: 2014/10/11)
26. Smart P, Maisonneuve H, Polderman A (2013) The SAMPL guidelines. Science editors' handbook, European Association of Science Editors. <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/03/SAMPL-Guidelines-3-13-13.pdf>
27. Common German Cancer Registry Of The New Federal German States And Berlin. Gemeinsames Krebsregister - Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2007–2008 (annual report). Berlin, Germany, 1/2012.
28. Mourad WF, Hu KS, Shasha D et al (2013) Long-term outcome of seropositive HIV patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with radiation therapy and chemotherapy. *Anti-cancer Res* 33(12):5511–5516
29. Ceccarelli M, Rullo EV, Facciola A et al (2018) Head and neck squamous cell carcinoma and its correlation with human papillomavirus in people living with HIV: a systematic review. *Oncotarget* 9(24):17171–17180. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24660> (published Online First: 2018/04/24)
30. Lassen P, Eriksen JG, Kroghdal A et al (2011) The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated

- radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiother Oncol* 100(1):49–55
31. Fischer CA, Kampmann M, Zlobec I et al (2010) p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. *Ann Oncol* 21(10):1961–1966
 32. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M et al (2010) Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2:15
 33. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New Eng J Med* 363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217> (publishedOnlineFirst:2010/06/10)
 34. Schabath MB, Villa LL, Lin HY et al (2014) A prospective analysis of smoking and human papillomavirus infection among men in the HPV in Men Study. *Int J Cancer* 134(10):2448–2457. <https://doi.org/10.1002/ijc.28567>
 35. Robbins HA, Engels EA et al (2015) Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *JNCI* 107(4):1–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju503>
 36. Shibuya TY, Nuygen N, McLaren CE et al (2002) Clinical significance of poor CD3 response in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 8(3):745–751
 37. Uemura T, Riley TR, Khan A et al (2011) Immune functional assay for immunosuppressive management in post-transplant malignancy. *Clin Transplant* 25(1):E32–E37
 38. Gleber-Netto FO, Zhao M, Trivedi S et al (2018) Distinct pattern of TP53 mutations in human immunodeficiency virus-related head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 124(1):84–94. <https://doi.org/10.1002/cncr.31063>
 39. Romani B, Glashoff RH, Engelbrecht S (2010) Functional integrity of naturally occurring mutants of HIV-1 subtype C Vpr. *Virus Res* 153(2):288–298. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.08.020>
 40. Kim RH, Yochim JM, Kang MK et al (2008) HIV-1 Tat enhances replicative potential of human oral keratinocytes harboring HPV-16 genome. *Int J Oncol* 33(4):777–782
 41. Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P et al (2007) HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 45(1):103–110. <https://doi.org/10.1086/518606>
 42. Engels EA, Brock MV, Chen J et al (2006) Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 24(9):1383–1388. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4413>
 43. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM (2017) Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 123(11):1904–1911. <https://doi.org/10.1002/cncr.30642> [publishedOnlineFirst:2017/02/28]
 44. Liu R, Zhang L, Yang J et al (2015) HIV Protease Inhibitors Sensitize Human Head and Neck Squamous Carcinoma Cells to Radiation by Activating Endoplasmic Reticulum Stress. *PLoS ONE* 10(5):e0125928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125928> [publishedOnlineFirst:2015/05/02]

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Katharina Haase¹ · Iris Piwonski² · Carmen Stromberger³ · Nadine Thieme⁴ · Max Heiland⁵ ·
Benedicta Beck-Broichsitter⁵ · Veit M. Hofmann⁶ · Grzegorz Kofla⁷ · Steffen Sander⁸ · Ullrich Keilholz⁹ ·
Konrad Neumann¹⁰ · Katharina Stölzel¹ · Heidi Olze² · Philipp Arens¹ · Steffen Dommerich¹ · Annkatrin Coordes¹ 

¹ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

² Department of Pathology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

³ Department of Radiooncology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

⁴ Department of Radiology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

⁵ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Virchow Klinikum and Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

⁶ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

⁷ Department of Oncology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

⁸ Clinical Cancer Registry, Charité Comprehensive Center (CCCC), Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Charité Mitte, Berlin, Germany

⁹ Department of Oncology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

¹⁰ Institute for Biometrics and Clinical Epidemiology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Campus Charité Mitte, Berlin, Germany

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Vollständige Publikationsliste

Haase K, Piwonski I, Stromberger C, Thieme N, Heiland M, Beck-Broichsitter B, Hofmann VM, Kofla G, Sander S, Keilholz U, Neumann K, Stölzel K, Olze H, Arens P, Dommerich S, Coordes A.

Incidence and survival of HNSCC patients living with HIV compared with HIV-negative HNSCC patients.

Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Oct;278(10):3941-3953. doi: 10.1007/s00405-020-06573-9. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492419; PMCID: PMC8382606.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Annekatriin Coordes für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme und geduldige Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Sie war immer für mich ansprechbar und Ihre umfangreichen Erfahrungen, die sie bei ihren zahlreichen Publikationen sammeln konnte, waren extrem hilfreich.

Frau PD Dr. med. univ. Dr. med. Carmen Stromberger danke ich sehr für die Übernahme der stellvertretenden Promotionsbetreuung und die Unterstützung bei der Erstellung der Publikation.

Frau Prof. Dr. med. Heidi Olze danke ich herzlich für die Bereitstellung der Promotionsumgebung, die Unterstützung des Promotionsvorhabens und die Korrektur der Veröffentlichung.

Herrn Dr. rer. nat. Konrad Neumann danke ich für die unermüdliche und stets sehr konstruktive Unterstützung bei allen statistischen Fragestellungen.

Herrn Steffen Sander danke ich für die Bereitstellung der Patientendaten aus dem Register und die Unterstützung bei der Auswahl.

Außerdem möchte ich Frau Dr. med. Iris Piwonski danken, die die P-16-Nachuntersuchungen für mich durchgeführt hat.

Auch möchte Frau Dr. med. Nadine Thieme, Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Max Heiland, Frau Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Benedicta Beck-Broichsitter, Herrn Dr. med. Dipl. Biochem. Veit M. Hofmann, Herrn Dr. med. Grzegorz Kofla, Herrn Prof. Dr. med. Ullrich Keilholz, Frau PD Dr. med. Katharina Stölzel, Herrn Dr. med. Phillipp Arens und Herrn Dr. med. Steffen Dommerich meinen großen

Dank aussprechen, die die Publikation mit Ihren konstruktiven Vorschlägen und Korrekturen sehr unterstützt haben.

Frau Jana Vater danke ich für die Vermittlung des Promotionsthemas.

Meiner Mutter Marina Schwuchow und meinem Mann Dr. Rüdiger Haase danke ich für Ihre Ermutigung und Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.