

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde (CCM/CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf die Einhaltung von Therapiekonzepten
durch ältere Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-
Hals-Bereich

Factors influencing adherence to treatment concepts by elderly
patients with squamous cell carcinoma of the head and neck re-
gion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Raphaela Sibylle Anne Gräßle

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	4
1.1 Inzidenz und Risikofaktoren des <i>HNSCC</i>	4
1.2 Symptome des <i>HNSCC</i>	4
1.3 Diagnostik eines <i>HNSCC</i>	5
1.4 Die achte Auflage der UICC-TNM-Klassifikation	5
1.5 Therapie des <i>HNSCC</i>	6
1.6 Ziel der Arbeit	7
2 Methodik	9
2.1 Patientenkohorte	9
2.2 Der Charlson-Komorbiditätsindex und der Karnofsky-Index	9
2.3 Die UICC-TNM-Klassifikation	12
2.4 Statistische Methoden	13
3 Ergebnisse	15
3.1 Patientencharakteristika	15
3.2 Prädiktoren für die Nichteinhaltung der ärztlichen Therapieempfehlung	19
3.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben ..	22
3.4 Das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und ihr Zusammenhang zur Adhärenz	23
4 Diskussion	29
5 Schlussfolgerungen	33
Literaturverzeichnis	34
Eidesstattliche Versicherung	39

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	40
Auszug aus der Journal Summary List	41
Druckexemplar der Publikation	44
Lebenslauf	63
Publikationsliste	64
Danksagung.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der Charlson-Komorbiditätsindex.	10
Tabelle 2: Der Karnofsky-Index.	11
Tabelle 3: Patienten- und Tumorcharakteristika der Studienpopulation; gruppiert nach der Adhärenz zur Empfehlung der Tumorkonferenz.	15
Tabelle 4: Kreuztabelle, in der die empfohlene Therapie der erhaltenen Therapie gegenübergestellt wird.	18
Tabelle 5: Univariate und multivariate Analyse der klinischen Merkmale, in Anbetracht des Gesamtüberlebens.	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieempfehlung der Tumorkonferenz von nichtadhärenten <i>HNSCC</i> -Patienten ≥ 70 Jahren. (A) Empfohlene Therapie und (B) erhaltene Therapie der nichtadhärenten Patientengruppe.....	20
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der empfohlenen Therapien, die (A) abgebrochen, (B) abgelehnt wurden.	21
Abbildung 3: (A) Gesamtüberleben (OS) der 1125 Patienten mit <i>HNSCC</i> ≥ 70 Jahre. (B) Krankheitsfreies Überleben (DFS) der 1125 Patienten mit <i>HNSCC</i> ≥ 70 Jahre.....	23
Abbildung 4: (A) Gesamtüberleben (OS) der 1125 Patienten mit <i>HNSCC</i> ≥ 70 Jahre in Abhängigkeit von der Adhärenz. (B) Krankheitsfreies Überleben (DFS) der 1125 Patienten mit <i>HNSCC</i> ≥ 70 Jahre in Abhängigkeit von der Adhärenz.	24

Abkürzungsverzeichnis

Ad	adhärent
Adj. R(C)T	adjuvante Radio(chemo)therapie
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ARC	<i>AIDS related complex</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i> ; Charlson-Komorbiditätsindex
CT	Computertomographie
Def. R(C)T	definitive Radio(chemo)therapie
DFS	disease free survival; krankheitsfreies Überleben
EBV	Epstein-Barr-Virus
HNSCC	<i>head and neck squamous cell carcinoma</i> ; Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich
HPV	Humane Papillomaviren
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KI	Konfidenzintervall
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i> ; Karnofsky-Index
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
Nonad	nichtadhärent
OP	Operation; Tumorresektion
OS	<i>overall survival</i> ; Gesamtüberleben
Pall. R(C)T	palliative Radio(chemo)therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PY	<i>Pack Years</i>

R(C)T	Radio(chemo)therapie
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SSx	systemische Therapie
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>

Zusammenfassung

Im Zuge des demographischen Wandels steigt die Anzahl älterer Patienten mit *HNSCC*. Die Akkumulation von Noxen während der Lebenszeit prädestiniert ältere Patienten zur Entwicklung von Karzinomen. Aus Sicht älterer Patienten und im Vergleich zu jüngeren Personen ist die Therapieentscheidung komplexer. Multimorbidität, soziale Faktoren und allem voran die Patientenwünsche beeinflussen die Karzinombehandlung. Ziel dieser Arbeit war es, Prädiktoren für die Befolgung eines Therapievorschlages der multidisziplinären Tumorkonferenz bei älteren Patienten herauszufinden.

Dazu wurden die klinischen Daten von allen Patienten über 70 Jahren mit der initialen Diagnose eines *HNSCC* zwischen 2004-2018 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin retrospektiv evaluiert. Diese Arbeit legt ein besonderes Augenmerk auf den unterschiedlichen Grad an Einflussnahme von chronologischem Alter, biologischem Alter (gemessen mittels des Charlson-Komorbiditätsindex; *CCI*) und Allgemeinzustand (gemessen mittels des Karnofsky-Index; *KPS*). Um die Zusammensetzung der adhärennten und nichtadhärennten Patientengruppe zu vergleichen, wurden der Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode, dem Log-rank-Test und der Cox-Regression untersucht.

In die Untersuchung konnten 1125 Patienten eingeschlossen werden. Auf das Gesamtüberleben hatten das chronologische Alter, das biologische Alter, der Allgemeinzustand, die Tabakexposition, das UICC-Stadium und die Adhärenz einen signifikanten Einfluss. 968 waren adhärennt (befolgt also die Empfehlungen der multidisziplinären Tumorkonferenz) und 157 waren nichtadhärennt. Dabei haben 49,7% der nichtadhärennten Patienten die Therapie abgebrochen und 50,3% die Therapie von vornherein abgelehnt. Bei 990 Patienten wurde von ärztlicher Seite eine kurative Therapie vorgeschlagen. 33,1% der Patientenkohorte erreichte einen $CCI \geq 6$. 53,7% begannen die Therapie mit einem $KPS \leq 70\%$. Adhärennte Patienten waren signifikant seltener Tabak ($p = 0,003$) und Alkohol ($p = 0,001$) ausgesetzt, hatten tendenziell eher Karzinome im Anfangsstadium (T-, N-Klassifikation und UICC-Stadium jeweils $p \leq 0,001$) und einen besseren Allgemeinzustand ($p \leq 0,001$). Anders als das chronologische Alter ($p = 0,810$) hatte das biologische Alter (CCI ; $p = 0,003$) einen signifikanten Einfluss auf die Therapieadhärenz. Das 5-Jahres-Überleben der adhärennten Patienten war signifikant länger als jenes der Vergleichsgruppe (45,1% vs. 19,2%).

Zusammenfassend zeigte sich, dass sich die Zusammensetzung der beiden Gruppen in mehreren Merkmalen unterschied, und dass bei adhärenenten Patienten das Gesamtüberleben signifikant höher war.

Abstract

Due to demographic change the number of elderly patients with HNSCC is increasing. The accumulation of noxae during the lifetime predestines older patients to develop carcinoma. Decisions about therapy strategies are more complex for the elderly. Multimorbidity, social factors and, above all, patients' preferences influence cancer treatment. The aim of this thesis was to determine predictors for adherence to treatment suggestions of the multidisciplinary tumour board. To this end, clinical data of all patients aged ≥ 70 years initially diagnosed with an HNSCC between 2004 and 2018 at the Charité-Universitätsmedizin Berlin were evaluated retrospectively. In this way, 1125 patients could be recruited. In order to compare the constitution of the adherent and the nonadherent patient groups, the chi-square test and the Mann-Whitney U test were used. To investigate overall survival, the Kaplan-Meier method, the log-rank test and Cox proportional hazards model were used. 968 patients were adherent (i.e., they followed the recommendations of the multidisciplinary tumour board) and 157 were nonadherent. 49.7% of the nonadherent patients discontinued therapy and 50.3% refused therapy from the beginning. In 990 patients, a curative treatment was suggested by physicians. This thesis focuses particularly on the differing degrees of influence of chronological age, biological age (measured by the Charlson Comorbidity Index; CCI) and general health (measured by the Karnofsky Performance Status; KPS). 33.1% of the patient cohort reached $CCI \geq 6$. 53.7% commenced therapy with a $KPS \leq 70\%$. Adherent patients were significantly less exposed to tobacco ($p = 0.003$) and alcohol ($p = 0.001$), tended to have carcinoma in earlier stages (T-, N-classification and UICC stage each $p \leq 0.001$) and were in better health (KPS; $p \leq 0.001$). In contrast to chronological age ($p = 0.810$), biological age (CCI; $p = 0.003$) had a significant influence on adherence. 5-year-overall survival was significantly longer in adherent patients than in the comparison group (45.1% vs. 19.2%). Independent influences on overall survival were chronological age, biological age, general health, tobacco exposure, UICC stage and adherence. To sum up, it can be concluded that the constitution of

the two groups differed in several characteristics, and that overall survival was significantly higher in adherent patients.

1 Einleitung

1.1 Inzidenz und Risikofaktoren des *HNSCC*

Karzinome der Mundhöhle und des Rachenraumes stellen 3,7% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern und 1,9% bei Frauen in Deutschland dar. Damit reihen sich diese Karzinome an achter bzw. dreizehnter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen ein. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei Männern bei 64 und bei Frauen bei 66 Jahren. 84% der Karzinome der Mundhöhle und des Rachenraums sind Plattenepithelkarzinome (*HNSCC*) [1]. In der Prävalenz des *HNSCC* gibt es weltweit regionale Unterschiede, was an der An- oder Abwesenheit verschiedener Risikofaktoren liegt [2]. Tabakrauch und Alkohol gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren bei der Entwicklung eines *HNSCC* [3]. Zusammen scheinen sie eine sich gegenseitig verstärkende Wirkung auf die Entstehung zu haben [4]. Daneben sind in den vergangenen Jahren Virusinfektionen, insbesondere die humanen Papillomaviren (HPV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV), als weitere Risikofaktoren in das Zentrum der Aufmerksamkeit gelangt. HPV hat in der letzten Zeit vor allem in Westeuropa und den USA deutlich an Häufigkeit unter den diagnostizierten *HNSCC* zugenommen [5,6]. Demgegenüber scheinen EBV-Infektionen vor allem im Zusammenhang mit dem Nasopharynxkarzinom zu stehen, welches eine besonders hohe Inzidenz in Südostasien hat [2,7].

1.2 Symptome des *HNSCC*

HNSCC können in folgende Unterkategorien eingeteilt werden: Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Naso-, Oro-, Hypopharynx, des Larynx oder der Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen. Die Symptome unterscheiden sich, je nachdem, welche Region des Mund-, Rachenraums betroffen ist.

Karzinome in der Mundhöhle werden meist in einem frühen Stadium als schmerzhafte, nicht heilende Ulcera erkannt. Es kann zu Problemen beim Essen oder Sprechen kommen, aber auch Missempfindungen wie Taubheitsgefühl oder Fremdkörpergefühl, unklare Blutungen oder Schwellungen und Foetor zählen zu möglichen Symptomen. Karzinome in der Mundhöhle betreffen vorrangig leicht einsehbare Stellen wie den Mundboden, die Mundschleimhaut, die bewegliche Zunge, das Trigonum retromolare, den Alveolarkamm und den harten Gaumen. Als Screeninguntersuchung reichen zahnärztliche oder ärztliche Inspektionen der gesamten Mundhöhle aus [5,8].

Karzinome im Oropharynx können Symptome wie Ohrenschmerzen oder Schluckbeschwerden hervorrufen. Sie präsentieren sich außerdem oft als indolente Schwellungen im Halsbereich. Aktuell sind keine bestimmten Screeningprogramme zur Prävention des Oropharynxkarzinoms etabliert [5]. Eine HPV-Impfung könnte sich vorteilhaft auf die Prävalenz von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen auswirken [9].

Larynxkarzinome, ebenso wie Karzinome in der Mundhöhle, werden häufig in einem recht frühen Stadium erkannt. Grund dafür sind die oft frühzeitigen Veränderungen der Stimme. Daher wird bei allen Patienten mit länger als vier Wochen andauernder Heiserkeit eine endoskopische Untersuchung empfohlen. Ein generelles Screening der Bevölkerung oder der Risikogruppen, wie beispielsweise Rauchern, wird derzeit jedoch nicht empfohlen [5,10].

Das Nasopharynxkarzinom verursacht meist unilaterale nasale Obstruktionen, Epistaxis oder indolente Schwellungen im Halsbereich. In fortgeschritteneren Stadien kann es auch Parästhesien im Versorgungsgebiet der Hirnnerven oder zu Hörverlust kommen [5,11].

1.3 Diagnostik eines *HNSCC*

Bei Symptomen, die auf ein *HNSCC* hindeuten könnten, sollte eine ausführliche Anamnese mit besonderem Augenmerk auf Risikofaktoren erhoben werden. Daran sollte eine klinische Untersuchung bestehend aus einer Inspektion, Palpation, indirekter Spiegeluntersuchung oder direkter flexibler Laryngoskopie anschließen. Bei weiter bestehendem Karzinomverdacht sollte eine Biopsie des Gewebes im Randbereich erfolgen. Bei Oropharynxkarzinomen sollte der HPV-Status mittels einer p16-Immunhistochemie und ggf. zusätzlich eines direkten HPV-Nachweises ermittelt werden. Anschließend wird eine Panendoskopie zur Ausdehnungsbestimmung und zum Ausschluss eines möglichen Zweitkarzinoms empfohlen. Um das Staging zu komplettieren, wird eine Sonographie des Halses und des Abdomens, ein CT oder MRT des Halses, ein CT des Thorax und ggf. ein PET-CT durchgeführt [8,10-13].

1.4 Die achte Auflage der UICC-TNM-Klassifikation

2017 wurde die achte Auflage der *Union internationale contre le cancer* (UICC)-Klassifikation veröffentlicht. Mit ihr wurden vier große Erneuerungen in die Tumorklassifikation eingeführt.

Erstens wird seither der HPV-Status bei Oropharynxkarzinomen berücksichtigt. Zweitens wird dem HPV-positiven Oropharynxkarzinom jetzt ein separates Klassifizierungssystem zuteil. Drittens spielt das extranoduläre Wachstum bei Lymphknotenmetastasen im Rahmen des Stagings von HPV-negativen Karzinomen eine Rolle. Viertens ist nun auch die Eindringtiefe von Tumoren in der Mundhöhle relevant für die Stadieneinteilung [14,15].

Die Stadieneinteilung nach der UICC-TNM-Klassifikation (2017) ist für jede Tumorentität des *HNSCC* unterschiedlich. Während bei Plattenepithelkarzinomen des Nasopharynx, der Nasenhaupthöhle und der Nasennebenhöhlen sowie des Larynx vorrangig die Ausbreitung auf bestimmte anatomische Strukturen relevant für die Einteilung des Primärtumors ist, liegt der Fokus bei der Einteilung des Mundhöhlenkarzinoms und des HPV-negativen oder HPV-positiven Oropharynxkarzinoms mehr auf Größenabmessungen und Eindringtiefen. Die Klassifikation des Primärkarzinoms im Hypopharynx richtet sich sowohl nach Größenabmessungen als auch nach der Ausbreitung auf anatomische Strukturen. Die Kategorisierung des regionalen Lymphknotenbefalls ist großteils ident und richtet sich nach Ipsi- oder Bilateralität des Befalls, Anzahl der betroffenen Lymphknoten, Größenabmessungen und dem etwaigen Vorliegen von extranodulärem Wachstum. Nur bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen und Nasopharynxkarzinomen wird hiervon abgewichen. Bei beiden Entitäten spielt das extranoduläre Wachstum keine Rolle. Die Abwesenheit bzw. das Vorhandensein von Metastasen wird bei allen *HNSCC*-Entitäten als M0 bzw. M1 beschrieben.

Die prognostische Stadieneinteilung ist bei dem Larynxkarzinom, dem Hypopharynxkarzinom, dem Karzinom der Nasenhaupthöhle und der Nasennebenhöhlen, dem Mundhöhlenkarzinom und dem HPV-negativen Oropharynxkarzinom ident. Abweichend davon stellen sich das HPV-positive Oropharynxkarzinom und das Nasopharynxkarzinom dar [14].

1.5 Therapie des *HNSCC*

Sowohl tumor- als auch patientenbezogene Faktoren spielen eine Rolle bei der Therapieentscheidung eines *HNSCC*-Patienten. Bei den patientenbezogenen Faktoren ist allen voran der Therapiewunsch und der Allgemeinzustand des Patienten richtungsweisend für das weitere Vorgehen. Bei den tumorbezogenen Faktoren spielen unter anderem die Tumorlokalisation, das UICC-Stadium und die Operabilität eine wichtige Rolle.

Die Therapie des HNSSC ist stets eine Abwägung zwischen Erhalt der Funktionalität und damit der Lebensqualität und der Therapieerfolgswahrscheinlichkeit.

Zu den kurativen Therapieoptionen gehören die Resektion des Tumorgewebes mit oder ohne Neck-Dissection, die definitive Bestrahlung mit oder ohne systemische Therapie und die adjuvante Bestrahlung mit oder ohne systemische Therapie nach einer Operation. Zu den palliativen Therapieoptionen gehören neben der Spezialisierten ambulanten Palliativversorgung die palliative systemische Therapie, die palliative Bestrahlung mit oder ohne systemische Therapie und palliative Operationen zur Symptomverbesserung. Grob zusammenfassend lässt sich das therapeutische Vorgehen für alle Tumorentitäten im Kopf-Hals-Bereich wie folgt beschreiben: In frühen Tumorstadien stellen die Resektion in sano mit oder auch ohne Neck-Dissection – je nach Tumorentität – und die definitive Bestrahlung mit oder ohne systemische Therapie die präferierten Therapieoptionen dar. In fortgeschritteneren Stadien wird meist definitive Bestrahlung mit systemischer Therapie oder Resektion mit Neck-Dissection und adjuvanter Bestrahlung mit systemischer Therapie empfohlen. Auch eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer definitiven Bestrahlung oder einer Resektion kann in manchen Fällen sinnvoll sein. Palliative Therapien kommen meist bei Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien und/oder schlechten Allgemeinzustand zur Anwendung [5,8,10,16].

1.6 Ziel der Arbeit

Älteren Patienten wird in vielen bislang durchgeführten Studien zum *HNSSC* weniger Beachtung geschenkt. Dies hat sich trotz des durch den demographischen Wandel bedingten anhaltenden Wachstums der älteren Patientengruppe in den letzten Jahren nicht geändert [17,18]. Multimorbidität, Gebrechlichkeit und soziale Faktoren machen die Behandlung bei Älteren schwieriger. Zudem unterscheidet sich die Einstellung zu Krankheit, Lebensqualität und verbleibender Lebenszeit von der der jüngeren Patienten. Ältere Patienten entscheiden sich öfter für Therapien, die ihnen weniger Lebensqualität nehmen, dafür oft jedoch die verbleibende Lebenszeit nicht maximal verlängern [19,20]. Dies kann dazu führen, dass die durchgeführten Therapien älterer Patienten öfter von der Empfehlung durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz abweichen.

Um diesen Vorgang der Entscheidungsfindung der Patienten besser zu verstehen, ist das primäre Ziel dieser Arbeit die Ermittlung von Prädiktoren, anhand derer ältere Patienten entscheiden, ob sie die von einer multidisziplinären Tumorkonferenz vorgeschlagenen

Therapien ablehnen oder abbrechen. Außerdem sollten Prädiktoren ermittelt werden, die das OS bei älteren Patienten mit *HNSCC* beeinflussen. Im Anschluss wird noch beurteilt, ob sich die OS-Prädiktoren zwischen der adhärennten und nichtadhärennten Patientengruppe unterscheiden.

2 Methodik

2.1 Patientenkohorte

Im Zuge dieser Arbeit wurden retrospektiv die klinischen Daten der elektronischen Patientenakten von 1353 Patienten mit der histologisch bestätigten Diagnose eines *HNSCC* untersucht. Alle Patienten wurden zwischen 2004 und 2018 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin gänzlich oder in Kooperation mit anderen Gesundheitseinrichtungen behandelt und hatten ein Mindestalter von 70 Jahren. Als Tumorentitäten des *HNSCC* wurden das Larynxkarzinom, das Oro-, Naso-, Hypopharynxkarzinom und die Karzinome der Mund-, Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen berücksichtigt. Von den initial 1353 einbezogenen Patienten mussten 228 aufgrund fehlender Krankheitsdaten bei der Analyse der klinischen Charakteristika der Patienten ausgeschlossen werden. Bei allen restlichen 1125 Patienten waren das Geschlecht, die genaue Tumorentität, das Alter, der Karnofsky-Index (*KPS*), der Charlson-Komorbiditätsindex (*CCI*), ein vollständiges Tumorstadium, eine Behandlungsempfehlung der multidisziplinären Tumorkonferenz und der Therapieverlauf dokumentiert. Alle Patienten, die der Behandlungsempfehlung der Tumorkonferenz gefolgt sind, wurden in dieser Arbeit zur adhärennten Gruppe gezählt. Alle anderen Patienten, die eine empfohlene Therapie abbrachen oder ablehnten, wurden als nichtadhärent eingestuft.

Weitere erhobene Patientencharakteristika waren der Raucherstatus, der übermäßige Konsum von Alkohol, andere Tumordiagnosen in der Patientenvorgeschichte abgesehen von dem *HNSCC*, der Tod aufgrund des *HNSCC*, das Grading und bei Oropharynxkarzinomen auch der p16-Status.

Die Untersuchung wurde gemäß der Deklaration von Helsinki ausgeführt und von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt (EA1/256/20).

2.2 Der Charlson-Komorbiditätsindex und der Karnofsky-Index

Es erschien von besonderer Bedeutung, bei der älteren Patientenkohorte das chronologische Alter vom biologischen Alter zu unterscheiden und zu ermitteln, wie und ob sich der gesundheitliche Allgemeinzustand des Patienten auf die Entscheidungsfindung, also die Akzeptanz oder die Ablehnung der Therapieempfehlung durch die multidisziplinäre Tumorkonferenz, auswirkte. Dafür wurden zwei Bewertungssysteme, der *CCI* und der *KPS*, herangezogen.

Der *CCI* richtet den Fokus auf die Komorbiditäten eines Patienten und wurde erstmals 1987 veröffentlicht. Es wurden 19 Komorbiditäten identifiziert, die mit einer bestimmten Gewichtung (1, 2, 3, oder 6) gewertet wurden, und die den Grad der Multimorbidität festlegen sollen. Tabelle 1 zeigt die Zuordnung der unterschiedlichen Gewichtungen zu den indexrelevanten Komorbiditäten [21].

Tabelle 1: Der Charlson-Komorbiditätsindex.

Gewichtung	Komorbiditäten
1	Myokardinfarkt
	Chronische Herzinsuffizienz
	Periphere Gefäßerkrankung
	Zerebrovaskuläre Krankheit
	Demenz
	Chronische Lungenkrankheit
	Rheumatische Erkrankungen
	Leichte Lebererkrankung
	Ulcus ventriculi
	Diabetes ohne Komplikationen
2	Hemiplegie
	Mittlere oder schwere Nierenerkrankung
	Diabetes mit Endorganschäden
	Tumor
	Leukämie
3	Lymphom
3	Mäßige oder schwere Lebererkrankung
6	Metastasierender solider Tumor
	AIDS; ARC

AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome; ARC, AIDS related complex.
Tabelle aus [21], Übersetzung d. Verf. Genauere Definitionen der in der Tabelle schlagwortartig zusammengefassten Komorbiditäten ebd.

Die Maximalpunktzahl ergibt 37. Diese ist indes nur theoretisch erreichbar, da sich verschiedene Ausprägungen einer Krankheit (bspw. leichte und mäßig bis schwere Lebererkrankung) gegenseitig ausschließen. Bei der Validierung des Indexes in der Originalveröffentlichung wurde erkannt, dass jede Lebensdekade eine ähnliche Erhöhung des relativen Mortalitätsrisikos bewirkt wie eine Indexsteigerung um einen Punkt. Dies war

zunächst nur in der Validierungsgruppe aufgefallen, da jene im Unterschied zur indexbildenden Gruppe einer zehnjährigen Nachbeobachtungszeit unterworfen wurde. Aus diesem Grunde wird in der Originalveröffentlichung folgende Anpassung des Indexes bei Studien mit einer Nachbeobachtungszeiten ab fünf Jahren vorgeschlagen: Ab dem 40. Lebensjahr erfolgt eine Indexerhöhung um einen Punkt je Lebensdekade [21]. Diese Anpassung wurde auch in der hier vorgelegten Arbeit vorgenommen. Die minimale Punktzahl der Patienten der in dieser Arbeit untersuchten Patientenkohorte ergab deswegen durch das erforderliche Mindestalter von 70 Jahren mindestens drei. Es gilt hervorzuheben, dass in dieser Arbeit das *HNSCC* bei allen Patienten nicht mit zwei Punkten als Komorbidität „Tumor“ erfasst wurde, da es sich in diesem Zusammenhang um die untersuchte Hauptdiagnose handelte, die allen Patienten gemein war. Des Weiteren muss beachtet werden, dass gemäß der Originalveröffentlichung nur Krebserkrankungen, die nicht länger als fünf Jahre zurückliegen, als Komorbidität „Tumor“ gewertet wurden [21]. Patienten, deren Tumorerkrankungen länger als die genannte Zeitspanne zurücklagen, erhielten keine Punkte für diese Erkrankung. Die Ermittlung der Nebendiagnosen einschließlich anderer Tumorerkrankungen erfolgte aus den klinischen Daten der elektronischen Patientenakte. War der Zeitpunkt anderer Tumorerkrankungen abgesehen von dem *HNSCC* nicht eruierbar, wurde die Erkrankung bei der Ermittlung des *CCI* nicht berücksichtigt. Neben der noch immer sehr verbreiteten Originalversion des *CCI* haben sich auch Abwandlungen des *CCI* auf Grundlage der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) durchgesetzt [22-25]. Für die für diese Arbeit herangezogenen Patientenaufzeichnungen erwies sich allerdings die Originalversion als am geeignetsten.

Außerdem wurde der Allgemeinzustand der Patienten in dieser Arbeit mit dem *KPS* bewertet. Der Score wird in Tabelle 2 aufgeschlüsselt.

Tabelle 2: Der Karnofsky-Index.

Definition	%	Anforderungen
In der Lage sein, normalen Tätigkeiten nachzugehen und zu arbeiten. Es ist keine besondere Pflege erforderlich.	100	Normal; keine Beschwerden; keine Anzeichen einer Krankheit.
	90	In der Lage, einer normalen Tätigkeit nachzugehen; geringe Anzeichen oder Symptome einer Krankheit.

Definition	%	Anforderungen
	80	Normale Aktivität mit Anstrengung; einige Anzeichen oder Symptome einer Krankheit.
Arbeitsunfähig. In der Lage, zu Hause zu leben und die meisten individuellen Bedürfnisse zu erfüllen. Unterschiedlicher Umfang an Hilfe ist erforderlich.	70	Sorgt für sich selbst. Unfähig, einer normalen Tätigkeit nachzugehen oder eine aktive Arbeit zu verrichten.
	60	Benötigt gelegentlich Hilfe, ist aber in der Lage, für die meisten seiner Bedürfnisse selbst zu sorgen.
	50	Benötigt viel Hilfe und häufige medizinische Versorgung.
Unfähig, sich selbst zu versorgen. Benötigt eine institutionelle oder Krankenhaus-Betreuung. Die Krankheit kann schnell fortschreiten.	40	Beeinträchtigt; benötigt besondere Pflege und Unterstützung.
	30	Schwerbehindert; ein Krankenhausaufenthalt ist angezeigt, obwohl der Tod nicht unmittelbar bevorsteht.
	20	Sehr krank; Krankenhausaufenthalt erforderlich; aktive unterstützende Behandlung erforderlich.
	10	Moribund; tödliche Prozesse schreiten schnell voran.
	0	Tod

Tabelle aus [26], Übersetzung d. Verf.

Der analysierte *KPS* wurde immer anhand der Lage vor Therapiebeginn erhoben. In den meisten Fällen war ein anfänglicher *KPS*-Wert in der elektronischen Patientenakte vermerkt. War dies nicht der Fall, so wurde auf die Aufzeichnungen der Pflege vor Beginn einer Tumorthherapie zurückgegriffen.

2.3 Die UICC-TNM-Klassifikation

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten zu erzielen, wurde die achte UICC-TNM-Klassifikation bei allen Patienten retrospektiv angewandt. Dies war möglich, da jeder Patient eingangs zur Diagnostik des *HNSCC* einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung der Kopf- und Halsregion, einer bildgebenden Untersuchung (CT oder MRT des Halses, CT des Thorax und des Abdomens) und einer Panendoskopie mit

Biopsie-Entnahme unterzogen wurde. Alle Untersuchungsbefunde waren in den Patientenakten dokumentiert. Für die korrekte UICC-TNM-Klassifikation des Oropharynxkarzinom war zusätzlich noch eine immunhistochemische histologische Untersuchung auf p16 notwendig. Diese gehört an der Charité seit 2017 zu den Routineuntersuchungen bei Oropharynxkarzinomen. Alle Oropharynxkarzinome, die vor diesem Zeitpunkt diagnostiziert wurden, wurden, sofern noch ausreichend Material vorhanden war, nachträglich auf den p16-Status untersucht. War nicht mehr ausreichend Biopsiematerial vorhanden, so wurden die Karzinome für die Zwecke der TNM-Klassifikation als p16-negativ betrachtet. Im Rahmen der Statistiken, die den p16-Status spezifisch behandeln, wurden jene Karzinome demgegenüber als „p16 unbekannt“ gewertet.

2.4 Statistische Methoden

In statistischer Hinsicht handelt es sich bei der vorgelegten Arbeit um eine explorative Datenanalyse, in der keine Anpassung der p-Werte für multiples Testen vorgenommen wurde. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Computerprogramm IBM SPSS Statistics in der Version 26.0.0.0 für macOS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Um das Hauptziel der Arbeit, die Ermittlung konstitutioneller Unterschiede zwischen der adhärennten und der nichtadhärennten Patientengruppe zu erreichen, wurden die einzelnen Variablen der zwei Gruppen miteinander verglichen. Kategoriale Variablen der Patientencharakteristika wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Alle metrischen Variablen wurden, nachdem bei jeder einzelnen eine Normalverteilung ausgeschlossen wurde, mittels eines Mann-Whitney-U-Tests gegenübergestellt. Etliche der Variablen mussten zur Erreichung einer besseren statistischen Fassbarkeit in dichotome Variablen überführt werden. Bei dem *KPS* wurde beispielsweise die Grenze bei ≤ 70 („arbeitsunfähig“) und ≥ 80 („arbeitsfähig“) gezogen. Ähnlichen Kategorisierungen wurde der *CCI* mit ≤ 5 und ≥ 6 unterworfen. Die T-Klassifikation wurde zu „T1-2“ vs. „T3-4“; ebenso wurde die N-Klassifikation zu „positiv“ und „negativ“ vereinfacht, und das UICC-Stadium in „im Frühstadium“ (I-II) und „fortgeschrittenes Stadium“ (III-IV) eingeteilt.

Um das zweite Ziel dieser Arbeit, die Analyse des Gesamtüberlebens (*OS*) und des krankheitsfreien Überlebens (*DFS*), zu erreichen, wurde auf die Kaplan-Meier-Methode zurückgegriffen. Dabei wurden eine uni- und multivariante Analyse der möglicherweise das *OS* oder *DFS* beeinflussenden Variablen angeschlossen, um signifikante Einflüsse

herauszufinden. Für die univariante Analyse fand der Log-rank-Test Verwendung; für die multivariante Analyse war es die Cox-Regression. Das OS wurde festgelegt als die Spanne zwischen der ersten Diagnose des *HNSCC* und dem Zeitpunkt des Todes oder der letzten Nachsorgeuntersuchung. Das DFS wurde festgelegt als die Spanne zwischen der ersten Diagnose des *HNSCC* und dem Zeitpunkt des Wiederauftretens, Todes oder der letzten Nachsorgeuntersuchung.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Alle in dieser Arbeit erfassten Patienten und Tumorcharakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Patienten- und Tumorcharakteristika der Studienpopulation; gruppiert nach der Adhärenz zur Empfehlung der Tumorkonferenz.

Variable	Gesamt	Adhärent	Nichtadhärent	p-Wert
	n = 1125	n = 968	n = 157	
Geschlecht – Anzahl (%)				0,572
Männlich	759 (67,5)	650 (67,1)	109 (69,4)	
Weiblich	366 (32,5)	318 (32,9)	48 (30,6)	
Alter bei der initialen <i>HNSCC</i> -Diagnose, Jahre				0,810
Median (Spannweite)	75 (30)	75 (30)	75 (24)	
Tabakexposition – Anzahl (%)				0,003
Nichtraucher	221 (34,5)	203 (36,7)	18 (20,5)	
Raucher/ ehemalige Raucher	420 (65,5)	350 (63,3)	70 (79,5)	
<i>Pack Years</i>				0,013
Median (Spannweite)	50 (197)	50 (147)	50 (195)	
Alkoholabusus – Anzahl (%)				0,001
Kein Alkoholabusus	434 (68,6)	391 (71,0)	43 (52,4)	
Alkoholabusus	199 (31,4)	160 (29,0)	39 (47,6)	
Weitere Tumordiagnosen – Anzahl (%)				0,369
Weitere Tumore	372 (33,1)	325 (33,6)	47 (29,9)	
Keine weiteren Tumore	753 (66,9)	643 (66,4)	110 (70,1)	
Anzahl der weiteren Tumore				0,642
0	753 (66,9)	643 (66,4)	110 (70,1)	
1	291 (25,9)	255 (26,3)	36 (22,9)	
≥2	81 (7,2)	70 (7,2)	11 (7,0)	
Charlson-Komorbiditätsindex – Anzahl (%)				0,003
≤5	753 (66,9)	664 (68,6)	89 (56,7)	
≥6	372 (33,1)	304 (31,4)	68 (43,3)	

Karnofsky-Index – Anzahl (%)				≤0,001
≤70%	604 (53,7)	482 (49,8)	122 (77,7)	
≥80%	521 (46,3)	486 (50,2)	35 (22,3)	
Tod infolge eines Tumors				≤0,001
Überlebt	496 (48,8)	461 (52,7)	35 (24,6)	
Nicht tumorassoziiert	94 (9,3)	87 (10,0)	7 (4,9)	
Tumorassoziiert	426 (41,9)	326 (37,3)	100 (70,4)	
HNSCC-Charakteristika				
Lokalisation des HNSCC – Anzahl (%)				0,335 ¹
Oropharynx	305 (27,1)	252 (26,0)	53 (33,8)	
Mundhöhle	449 (39,9)	393 (40,6)	56 (35,7)	
Larynx	215 (19,1)	186 (19,2)	29 (18,5)	
Hypopharynx	95 (8,4)	81 (8,4)	14 (8,9)	
Nasenhaupthöhle/ paranasaler Sinus	43 (3,8)	39 (4,0)	4 (2,5)	
Nasopharynx	18 (1,6)	17 (1,8)	1 (0,6)	
P16 beim Oropharynxkarzinom – Anzahl (%)				0,521
Positiv	93 (51,1)	75 (50,0)	18 (56,3)	
Grading – Anzahl (%)				0,002
G1	105 (10,3)	99 (11,4)	6 (4,7)	
G2	657 (64,7)	569 (65,3)	88 (61,5)	
G3	253 (24,9)	204 (23,5)	49 (34,3)	
T-Klassifikation (T) – Anzahl (%)				≤0,001
T1-2	586 (52,1)	536 (55,4)	50 (31,8)	
T3-4	539 (47,9)	432 (44,6)	107 (68,2)	
N-Klassifikation (N) – Anzahl (%)				≤0,001
Positiv	543 (48,3)	445 (46,0)	98 (62,4)	
M-Klassifikation (M) – Anzahl (%)				0,087
Positiv	44 (3,9)	34 (3,5)	10 (6,4)	
UICC-Stadium (8. Ausgabe) – Anzahl (%)				≤0,001
I-II	451 (40,1)	422 (43,6)	29 (18,5)	
III-IV	674 (59,9)	546 (56,4)	128 (81,5)	

Therapieintention				$\leq 0,001$
Kurativ	860 (76,4)	860 (88,8)	-	
Palliativ	183 (16,3)	108 (11,2)	77 (47,8)	
Kurativ, abgebrochen	82 (7,3)	-	82 (52,2)	

HNSCC, Plattenepithelkarzinom im Kopf-Halsbereich; UICC, Union internationale contre le cancer.
¹Die Voraussetzungen für die Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests waren nicht erfüllt.
Tabelle aus [27].

Männer machten die Mehrheit ($n = 759$; 67,5%) der Patientenkohorte aus. Das mediane Alter dieser Kohorte betrug 75 Jahre und reichte von 70 (Mindestalter der Studie) bis 100 Jahren. Der Gesundheitsstatus der Patienten vor Beginn war recht unterschiedlich. Ungefähr ein Drittel der Patienten hatte aufgrund von Komorbiditäten einen $CCI \geq 6$ erreicht und galt daher als eher gebrechlich. Andererseits hatten 46,3% der Studienpopulation einen *KPS* über 80% erreicht und waren also in der Lage, für sich selbst zu sorgen. Der Raucherstatus konnte bei 641 Patienten (57,0%) erfasst werden. Dabei stellte sich heraus, dass ungefähr zwei Drittel ($n = 420$; 65,5%) dieser Patienten Raucher sind oder es einmal waren. Die Anzahl an *Pack Years* (PY) wurde bei 262 Patienten dokumentiert und bewegte sich zwischen 3 und 200 PY mit einem Median von 50 PY. Der Alkoholkonsum der Patienten wurde in 633 Fällen (56,3%) in den Krankenakten vermerkt, in diesem Zusammenhang war bei 199 (31,4%) Patienten ein erhöhter Konsum festzuhalten. Die verschiedenen Tumorlokalisationen verteilten sich in der Patientenkohorte wie folgt: Das Oropharynxkarzinom mit 305 Betroffenen (27,1%), das Karzinom der Mundhöhle mit 449 Patienten (39,9%), das Larynxkarzinom mit 215 Fällen (19,1%), das Hypopharynxkarzinom mit 95 Patienten (8,4%), das Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinom mit 43 Betroffenen (3,8%) und abschließend das Nasopharynxkarzinom mit 18 Fällen (1,6%). 372 Patienten (33,1%) waren bereits vor ihrer *HNSCC*-Diagnose mindestens einmal an einem anderen Karzinom erkrankt. Oft wurde das *HNSCC* in einem bereits fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Demgegenüber konnte in 40,1% ($n = 451$) der Fälle das Karzinom in einem Frühstadium entdeckt werden. Ähnliches ließ sich bezüglich der Klassifikationen zur Beurteilung der Tumorgroße (52,1% T1-2) und des Lymphknotenbefalls (51,7% kein Lymphknotenbefall) beobachten. Wenige *HNSCC* ($n = 44$; 3,9%) waren bei der initialen Diagnose bereits fernmetastasiert. Daten zu den histologischen Differenzierungsgraden der Karzinome lagen in 1015 Fällen vor. Davon wurden 64,7% ($n = 657$) als mäßig differenziertes bösartiges Gewebe (G2) bewertet. Gut differenziertes Tumorge-

webe (G1) kam in nur 10,3% (n = 105) der Fälle vor, und schlecht differenzierte histologische Tumore (G3) machten 24,9% (n = 253) der Patientenbiopsien aus. Die immunhistochemische Untersuchung auf p16 lag bei 182 Biopsien des Oropharynxkarzinoms vor. Davon waren 93 (51,1%) p16-positiv [27].

Die Tabelle 4 zeigt eine Kreuztabelle, die die durch die Tumorkonferenz empfohlene Therapie der tatsächlich erhaltenen Therapie gegenüberstellt.

Tabelle 4: Kreuztabelle, in der die empfohlene Therapie der erhaltenen Therapie gegenübergestellt wird.

		Erhaltene Therapie					Gesamt	
		SAPV	Pall. R(C)T	SSx	OP	OP + adj. R(C)T		Def. R(C)T
Empfohlene Therapie	SAPV	28 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (2,5%)
	Pall. R(C)T	18 (1,6%)	74 (6,6%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	94 (8,4%)
	SSx	2 (0,2%)	0 (0,0%)	11 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (1,2%)
	OP	4 (0,4%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	388 (34,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	393 (34,9%)
	OP + adj. R(C)T	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	61 (5,4%)	184 (16,4%)	0 (0,0%)	246 (21,9%)
	Def. R(C)T	28 (2,5%)	13 (1,2%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	309 (27,5%)	351 (31,2%)
Gesamt		82 (7,3%)	89 (7,9%)	14 (1,2%)	447 (39,7%)	184 (16,4%)	309 (27,5%)	1125 (100%)

SAPV, Spezialisierte ambulante Palliativversorgung; Pall. R(C)T, palliative Radio(chemo)therapie; SSx, Systemische Therapie; OP, Tumorresektion; Adj. R(C)T, adjuvante Radio(chemo)therapie; Def. R(C)T, definitive Radio(chemo)therapie. Tabelle aus [27].

Von den 94 (8,4%) Fällen, in denen die Empfehlung einer palliativen Radio(chemo)therapie (R(C)T) ausgesprochen wurde, erhielten 18 (1,6%) eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), 2 (0,2%) eine systemische Therapie (SSx) und 74 (6,6%) tatsächlich eine palliative R(C)T. SSx wurde 13 (1,2%) Patienten der Kohorte empfohlen. 2 (0,2%) Patienten haben jene abgebrochen oder abgelehnt und stattdessen SAPV erhalten. 393 (34,9%) Patienten wurde eine Tumorresektion empfohlen. Davon haben 5 Patienten eine Tumorresektion abgelehnt (von diesen wiederum erhielten 4 (0,4%) SAPV und einer (0,1%) eine palliative R(C)T). Die Tumorkonferenz sprach sich in 246 (21,9%) Fällen für eine Tumorresektion mit anschließender adjuvanter R(C)T aus. 184 (16,4%) Patienten haben diese Therapie auch erhalten, 61 (5,4%) haben sich für die alleinige

Tumoresektion ohne anschließende Behandlung entschieden, und ein Patient hatte eine palliative R(C)T erhalten. In 351 (31,2%) Fällen wurde eine definitive R(C)T angedacht. 42 (3,7%) Patienten entschieden sich jedoch dagegen (28 (2,5%) SAPV; 13 (1,2%) palliative R(C)T; 1 (0,1%) SSx) [27].

990 (88,0%) Patienten hatten initial eine kurative Empfehlung der Tumorkonferenz erhalten. 7,3% (n = 82) der Studienpopulation hatten sich zunächst für eine kurative Vorgehensweise entschieden, mussten jenen Weg aber aus verschiedenen Gründen verlassen. Demgegenüber erhielt der Großteil (n = 860; 76,4%) allerdings durchgehend eine Therapie mit kurativer Intention. Für die kurative Bestrahlung wurde eine mediane Gesamtdosis von 70,0 Gy (Spannweite: 45,0-75,6 Gy) appliziert. Für palliative Bestrahlungen lag die mediane Gesamtdosis bei 45,0 Gy (Spannweite: 15,0-60,0 Gy). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 23 Monate (Spannweite: 0-170). In dieser Zeit sind 55,7% (n = 627) der Patientenkohorte verstorben. 41,9% der Patienten sind im Zusammenhang mit ihrer Diagnose des *HNSCC* verstorben [27].

3.2 Prädiktoren für die Nichteinhaltung der ärztlichen Therapieempfehlung

Die Patientenkohorte wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: Einerseits in die der adhärennten Patienten (n = 968; 86,0%), die sich an die Therapieempfehlung der Tumorkonferenz gehalten haben, und andererseits in die der nichtadhärennten Patienten (n = 157; 14,0%), die eine empfohlene Therapie abgebrochen oder abgelehnt haben. Diese beiden Gruppen haben sich in vielen Punkten signifikant in ihrer Zusammensetzung unterschieden. Einen Überblick hierzu bietet Tabelle 3. Es war auffallend, dass adhärennte Patienten signifikant weniger oft geraucht ($p = 0,003$) und seltener übermäßig Alkohol konsumiert ($p = 0,001$) haben. Insgesamt waren 63,3% (n = 350) der adhärennten Patienten, bei welchen der Raucherstatus bekannt war, ehemalige oder gegenwärtige Raucher. Demgegenüber standen 79,5% (n = 70) ehemalige oder gegenwärtige Raucher in der nichtadhärennten Gruppe. Es kommt hinzu, dass Raucher in der adhärennten Gruppe ausweislich der erfassten PY signifikant weniger geraucht haben ($p = 0,013$). Ähnliche Beobachtungen ließen sich auch in Betreff des Alkoholkonsums machen. So gaben signifikant mehr Patienten in der adhärennten Gruppe an, keinen oder nur selten und in geringen Mengen Alkohol zu konsumieren ($p = 0,001$). 71,0% (n = 391) der adhärennten zum Alkoholkonsum befragten Patienten konsumierten keinen oder sehr wenig Alkohol. Dies war nur bei 52,4% (n = 43) der befragten nichtadhärennten Patienten der Fall. Außerdem war das

biologische Alter bei adhärenenten Patienten signifikant niedriger, sie litten also an deutlich weniger Komorbiditäten ($p = 0,003$). In der adhärenenten Gruppe hatten 31,4% ($n = 304$) einen $CCI \geq 6$ erreicht. Demgegenüber waren es in der nichtadhärenenten Gruppe 43,3% ($n = 68$). Dasselbe galt für den KPS . Patienten der adhärenenten Gruppe waren im täglichen Alltag deutlich leistungsfähiger als Patienten der Vergleichsgruppe ($p \leq 0,001$). 49,8% ($n = 482$) der Fälle innerhalb der adhärenenten Kohorte erreichten nicht mehr als 70% auf der KPS , demgegenüber waren es 77,7% ($n = 122$) in der nichtadhärenenten Vergleichsgruppe. Die TNM-Klassifikation, das UICC-Stadium und der histologische Differenzierungsgrad des $HNSCC$ von adhärenenten Patienten wiesen im Vergleich zu einer Betrachtung derselben Parameter innerhalb der nichtadhärenenten Patientenkohorte allesamt vermehrt auf ein Anfangsstadium hin ($T p \leq 0,001$; $N p \leq 0,001$; $UICC p \leq 0,001$; $Grading p = 0,002$). Insgesamt wurde das $HNSCC$ von 43,6% ($n = 422$) der adhärenenten Patienten als UICC-Stadium I-II eingestuft. Gleiches galt nur für 18,5% ($n = 29$) der nichtadhärenenten Patientengruppe. Dem entspricht es, dass im Zusammenhang mit der $HNSCC$ -Diagnose bei der adhärenenten Gruppe signifikant weniger Todesfälle zu beklagen waren (37,3% verglichen zu 70,4%; $p \leq 0,001$) [27]. Die Therapie, die der adhärenenten Gruppe zuteilwurde, entsprach *par hypothèse* der durch die Tumorkonferenz empfohlenen Therapie.

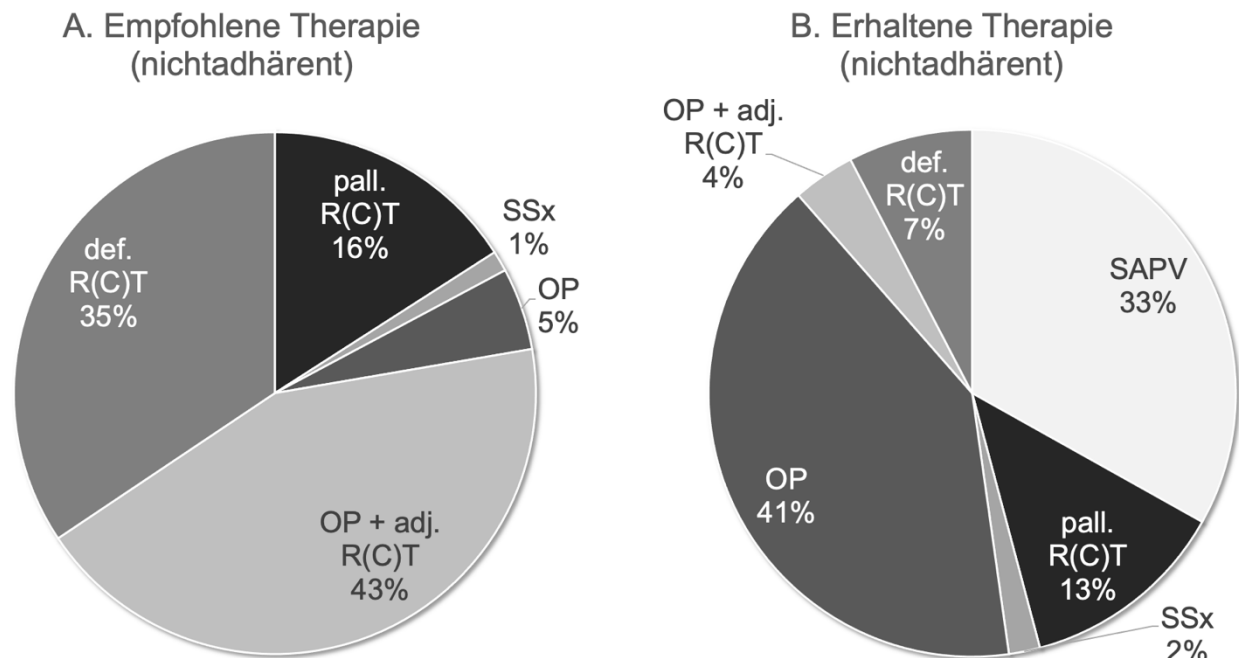


Abbildung 1: Therapieempfehlung der Tumorkonferenz von nichtadhärenenten $HNSCC$ -Patienten ≥ 70 Jahren. (A) Empfohlene Therapie und (B) erhaltene Therapie der nichtadhärenenten Patientengruppe. Abkürzungen: SAPV, Spezialisierte ambulante Palliativversorgung; Pall. R(C)T, palliative Radio(chemo)therapie; SSx, Systemische Therapie; OP, Tumoresektion; Adj. R(C)T, adjuvante Radio(chemo)therapie; Def. R(C)T, definitive Radio(chemo)therapie. Abbildung aus [27].

Abbildung 1 stellt die von der Tumorkonferenz empfohlene Therapie der durchgeführten Therapie bei nichtadhärenten Patienten gegenüber. Eine palliative Therapie wurde 17,2% der nichtadhärenten Patienten empfohlen (15,9% palliative R(C)T; 1,3% SSx; eine SAPV als initiale Therapieoption wurde niemandem empfohlen). Tatsächlich durchgeführt wurde eine palliative Therapie demgegenüber bei 47,7% der nichtadhärenten Patienten (12,7% palliative R(C)T; 1,9% SSx; 33,1% SAPV). Kurative Therapieempfehlungen der Tumorkonferenz wurden gegenüber 82,8% der nichtadhärenten Patienten ausgesprochen (43,3% Tumorresektion mit anschließender adjuvanter R(C)T; 5,1% Tumorresektion; 34,4% definitive R(C)T). Tatsächlich durchgeführt wurden Therapien mit kurativer Intention demgegenüber nur in 52,2% der Fälle (3,8% Tumorresektion mit anschließender adjuvanter R(C)T; 40,8% Tumorresektion; 7,6% definitive R(C)T).

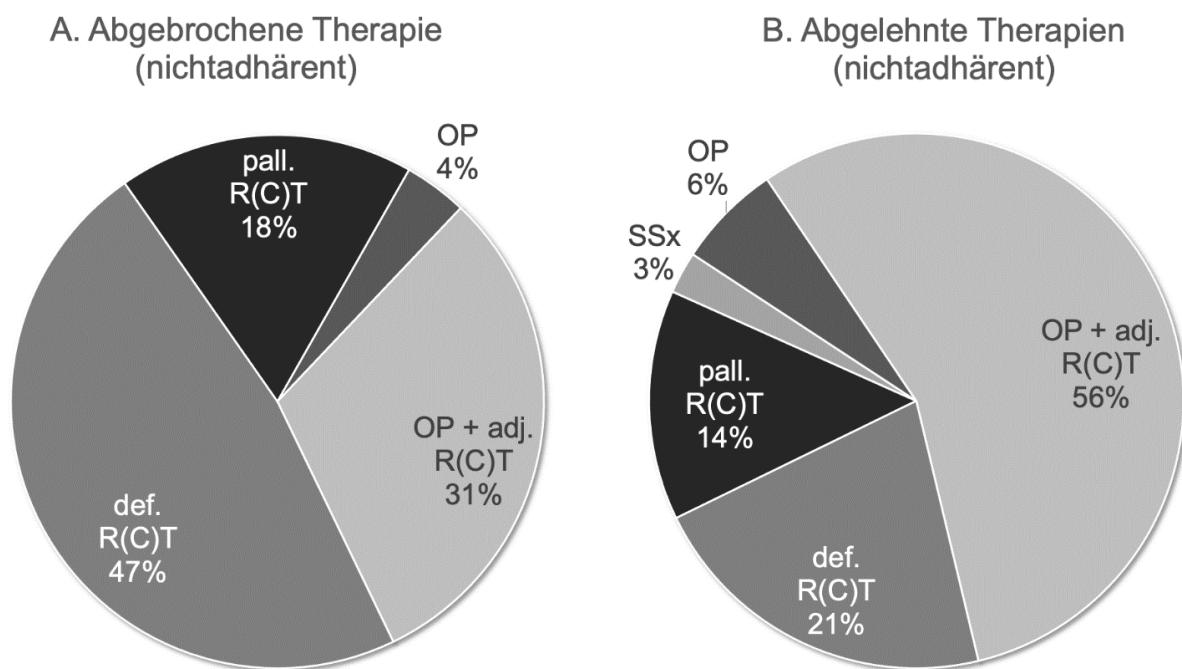


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der empfohlenen Therapien, die (A) abgebrochen, (B) abgelehnt wurden.

Abkürzungen: SAPV, Spezialisierte ambulante Palliativversorgung; Pall. R(C)T, palliative Radio(chemo)therapie; SSx, Systemische Therapie; OP, Tumorresektion; Adj. R(C)T, adjuvante Radio(chemo)therapie; Def. R(C)T, definitive Radio(chemo)therapie. Eigene Darstellung, Daten aus [27].

49,7% (n = 78) der nichtadhärenten Patientengruppe hatte eine empfohlene Therapie im Verlauf abgebrochen, wohingegen 50,3% (n = 79) der nichtadhärenten Kohorte eine empfohlene Therapie schon von vorneherein abgelehnt hatten. Abbildung 2 veranschaulicht jeweils die Häufigkeitsverteilung der Therapien, die einerseits abgebrochen (Abbil-

dung 2A), andererseits abgelehnt (Abbildung 2B) wurden. Es zeigt sich, dass die definitive R(C)T mit 47,4% (n = 37), gefolgt von der adjuvanten R(C)T mit 30,7% (n = 24) aller abgebrochenen Therapien, am häufigsten vorzeitig beendet wurde. Drei Patienten (3,8% der Patienten, die im Verlauf die empfohlene Therapie abgebrochen hatten) weigerten sich, sich einem operativen Verfahren bis zu dessen Abschluss zu unterziehen. Diese Patienten haben sich gegen eine empfohlene Nachresektion beim Zustand R1 nach der initialen Resektion entschieden. Zu der am meisten durch die Patienten abgelehnten Therapieoption gehörte die anschließende adjuvante R(C)T nach durchgeführter Tumorresektion. Sie machte 55,7% (n = 44) der abgelehnten Therapien aus. 48 Patienten entschieden sich unter Außerachtlassung einer gegenteiligen Behandlungsempfehlung der Tumorkonferenz für einen palliativen Ansatz bestehend aus SSx, R(C)T oder SAPV [27]. In dieser Arbeit wurde zudem noch eine Untergruppenanalyse jener 990 Fälle, die ursprünglich eine kurative Tumorkonferenz-Empfehlung erhielten, vorgenommen. Unterschiede in der Zusammensetzung der adhärennten und der nichtadhärennten Patientengruppe wurden dabei bezüglich derselben Merkmale festgestellt, wie sie auch bezüglich der Gesamtpopulation der Studie beobachtet wurden [27].

3.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben

Der Median des OS der Studienkohorte lag bei 63 Monaten (95% Konfidenzintervall (KI) 57,98-68,75), wobei sich 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 70,2, 51,6 und 41,5% ergaben. 627 (55,7%) Patienten sind während der Nachbeobachtungszeit verstorben; von diesen Todesfällen ergab sich bei ungefähr zwei Dritteln (67,9%) eine Assoziation zur Tumorerkrankung. In 77,5% (n = 330) dieser tumorassoziierten Todesfälle befand sich das *HNSCC* bei initialer Diagnose schon in einem fortgeschritteneren Stadium (UICC III-IV). Das mediane DFS lag bei 118 Monaten (95% KI 111,09-124,05). Die 1-, 3- und 5-Jahres-DFS-Rate betrug 86,0, 74,6 und 68,2%. Die Kaplan-Meier-Kurve des OS und des DFS der Patientenkohorte sind in Abbildung 3A und 3B dargestellt [27].

In Tabelle 5 werden die in dieser Studie untersuchten Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben aufgelistet. Folgende signifikante überlebenszeitbeeinflussende Faktoren konnten identifiziert werden: Chronologisches Alter ($p \leq 0,001$), biologisches Alter (*CCI*, $p \leq 0,001$), Tabakexposition ($p = 0,001$), Alkoholabusus ($p \leq 0,001$), hohe Autonomie im Alter ($KPS \geq 80\%$, $p \leq 0,001$), UICC-Stadium ($p \leq 0,001$) insgesamt und T-Klassifikation

($p \leq 0,001$), N-Klassifikation ($p \leq 0,001$) und M-Klassifikation ($p \leq 0,001$) jeweils für sich [27].

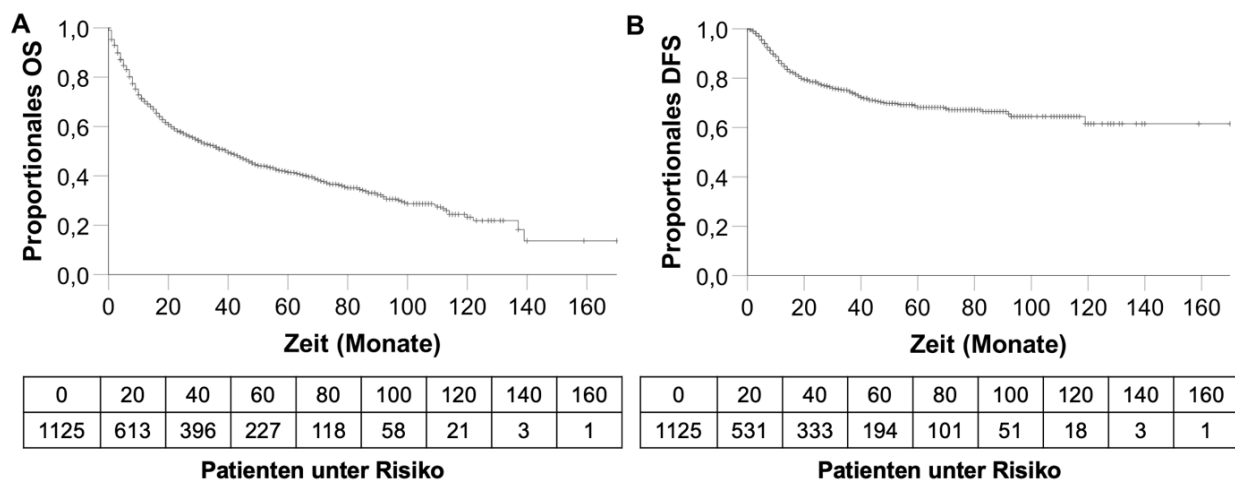


Abbildung 3: (A) Gesamtüberleben (OS) der 1125 Patienten mit *HNSCC* ≥ 70 Jahre. (B) Krankheitsfreies Überleben (DFS) der 1125 Patienten mit *HNSCC* ≥ 70 Jahre.

Abkürzungen: Ad, adhären, nonad, nichtadhären. Abbildung modifiziert nach [27].

3.4 Das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und ihr Zusammenhang zur Adhärenz

Auch die Adhärenz hat einen signifikanten Einfluss auf das OS ($p \leq 0,001$) wie die Abbildung 4A zeigt. Das Langzeitüberleben der adhären Patientengruppe war deutlich besser als jenes der nichtadhären Vergleichsgruppe. So betrug das 5-Jahres-OS 45,1% bei den adhären, aber nur 19,2% bei den nichtadhären Patienten. Abbildung 4B zeigt außerdem, dass die Adhärenz auch einen signifikant positiven Einfluss auf das DFS hatte ($p = 0,093$). Bei den therapietreuen Patienten waren die Einflussgrößen auf das Überleben weitgehend dieselben wie jene für die gesamte Patientengruppe (Tabelle 5). In der nichtadhären Patientengruppe hatten Alter, Tabakexposition, T-Klassifikation, Metastasen, UICC-Stadium und Tumorlokalisation – im Unterschied zur Lage bei den adhären Patienten – keinen signifikanten Einfluss auf die Lebenszeit [27].

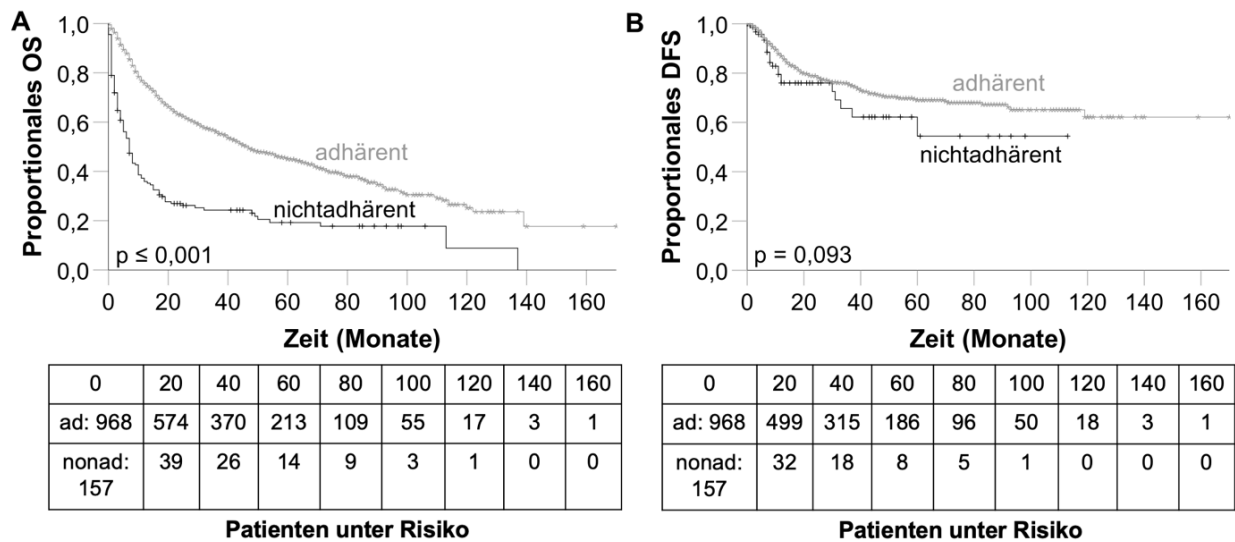


Abbildung 4: (A) Gesamtüberleben (OS) der 1125 Patienten mit *HNSCC* ≥ 70 Jahre in Abhängigkeit von der Adhärenz. (B) Krankheitsfreies Überleben (DFS) der 1125 Patienten mit *HNSCC* ≥ 70 Jahre in Abhängigkeit von der Adhärenz.

Abkürzungen: Ad, adhärenz, nonad, nichtadhärenz. Abbildung modifiziert nach [27].

Die Regressionsanalyse nach Cox unterstrich den unabhängigen Einfluss des chronologischen Alters, des biologischen Alters, des *KPS*, der Tabakexposition, des UICC-Stadiums und der Adhärenz auf das OS (Tabelle 5).

Tabelle 5: Univariate und multivariate Analyse der klinischen Merkmale, in Anbetracht des Gesamtüberlebens.

Univariate Analyse

Variable	Gesamt			Adhärent			Nichtadhärent		
	<i>n</i> = 1125	Mittleres OS (Monate/% ¹⁾)	p-Wert ²	<i>n</i> = 968	Mittleres OS (Monate/% ¹⁾)	p-Wert ²	<i>n</i> = 157	Mittleres OS (Monate/% ¹⁾)	p-Wert ²
Geschlecht			0,664			0,779			0,460
	Männlich	759	64/41,1	650	69/44,7		109	27/19,5	
	Weiblich	366	60/42,2	318	64/45,8		48	33/19,0	
Alter bei der initialen HNSCC-Diagnose			≤0,001			≤0,001			0,062
	70–74 Jahre	506	70/45,9	432	77/50,3		74	33/20,2	
	75–79 Jahre	388	56/40,1	342	61/43,1		46	21/18,5	
	80–84 Jahre	143	51/34,1	114	52/36,3		29	35/24,8	
	85–89 Jahre	61	41/36,2	57	44/38,8		4	4/0,0	
	Älter als 90 Jahre	27	20/23,1	23	24/27,8		4	4/0,0	
Tabakexposition			0,001			0,003			0,664
	Nichtraucher	221	70/52,2	203	74/54,7		18	25/27,8	
	Raucher/ ehemalige Raucher	420	55/35,5	350	60/39,3		70	26/15,7	
Alkoholabusus			≤0,001			≤0,001			0,021
	Kein Alkoholabusus	434	69/52,5	391	46/55,5		43	16/8,2	
	Alkoholabusus	199	40/23,1	160	72/26,8		39	37/22,9	
Weitere Tumordiagnosen			0,060			0,073			0,080
	Weitere Tumore	372	54/37,1	325	58/40,5		47	19/13,3	

	Keine weiteren Tumore	753	67/43,8	643	75/47,6	110	35/21,7
Charlson-Komorbiditätsindex			≤0,001		≤0,001		0,025
	≤5	753	74/48,5	644	80/51,5	89	39/25,7
	≥6	372	39/27,1	304	44/30,6	68	17/11,5
Karnofsky-Index			≤0,001		≤0,001		0,004
	≤70%	604	37/22,8	482	41/25,2	122	23/13,5
	≥80%	521	90/62,4	486	93/64,2	35	55/37,3
Lokalisation des <i>HNSCC</i>			≤0,001		≤0,001		0,361
	Oropharynx	305	64/41,6	252	72/47,2	53	22/11,8
	Mundhöhle	449	56/42,9	393	58/45,4	56	34/25,2
	Larynx	215	85/50,9	186	92/56,2	29	37/23,9
	Hypopharynx	95	31/15,4	81	25/14,9	14	22/14,3
	Nasenhaupthöhle/ paranasaler Sinus	43	56/43,4	39	60/45,0	4	23/0,0
	Nasopharynx	18	29/25,8	17	30/27,5	1	6/0,0
P16 beim Oropharynxkarzinom			0,191		0,198		0,329
	Positiv	93	72/49,1	75	80/55,7	18	23/0,0
	Negativ	89	54/39,7	75	59/44,8	14	17/10,7
Grading			0,018		0,188		0,214
	G1	105	64/53,4	99	66/54,2	6	34/50,0
	G2	657	65/41,9	569	70/45,4	88	27/19,1
	G3	253	55/37,0	204	61/42,4	49	24/13,4
T-Klassifikation (T)			≤0,001		≤0,001		0,064
	T1-2	586	86/54,9	536	89/57,3	50	40/30,0
	T3-4	539	41/26,9	432	45/30,0	107	27/14,1
N-Klassifikation (N)			≤0,001		≤0,001		0,012
	Positiv	543	48/29,5	445	53/33,1	98	22/12,9
	Negativ	582	76/52,5	523	83/55,2	59	45/29,1

M-Klassifikation (M)			≤0,001		≤0,001		0,182
Positiv	44	9/0,0		34	9/0,0	10	7/12,5
Negativ	1081	65/42,9		934	71/46,5	147	32/19,9
UICC-Stadium (8. Ausgabe)			≤0,001		≤0,001		0,333
I–II	451	93/61,4		422	96/63,6	29	34/29,8
III–IV	674	45/28,5		546	49/31,2	128	29/16,8
Erhaltene Therapie			≤0,001		≤0,001		≤0,001
SAPV	80	6/0,0		28	7/0,0	52	5/4,3
Pall. R(C)T	89	12/9,9		69	12/10,2	20	10/10,0
OP	449	91/62,9		385	99/66,9	64	59/38,3
OP + adj. R(C)T	184	65/40,6		178	66/40,7	6	31/33,3
Def. R(C)T	309	46/32,1		297	48/33,4	12	3/0,0
SSx	14	10/0,0		11	11/0,0	3	5/0,0
Empfohlene Therapie			≤0,001		≤0,001		≤0,001
SAPV	28	7/0,0		28	7/0,0	-	-
Pall. R(C)T	94	10/8,4		69	12/10,2	25	5/5,0
OP	393	97/65,5		385	99/66,9	8	5/0,0
OP + adj. R(C)T	246	64/40,4		178	66/40,7	68	58/39,5
Def. R(C)T	351	42/28,9		297	48/33,4	54	7/5,7
SSx	13	9/0,0		11	11/0,0	2	1/0,0
Adhärenz zur empfohlenen Therapie			≤0,001		-		-
Adhärenz	968	69/45,1		-	-	-	-
Nichtadhärenz	157	31/19,2		-	-	-	-
Durchführung der Therapie			≤0,001		-		≤0,001
Abgebrochen	78	13/8,5		-	-	78	13/8,5
Abgelehnt	79	46/29,5		-	-	79	46/29,5
Durchgeführt	968	69/45,1		968	69/45,1	-	-
Therapieintention			≤0,001		≤0,001		≤0,001

Kurativ	860	76/49,8	860	76/49,8	-	-
Palliativ	183	9/5,1	108	11/5,9	75	7/5,7
Kurativ, abgebrochen	82	49/32,7	-	-	82	49/32,7

Multivariate Cox Regression Analyse

Variable	<i>n</i> = 1125	HR	95% KI	p Wert
Alter bei der initialen <i>HNSCC</i> -Diagnose		1,401	1,112–1,765	0,004
≤75	606			
≥76	519			
Tabakexposition		1,376	1,065–1,778	0,014
Nichtraucher	221			
Raucher/ ehemaliger Raucher	420			
Charlson-Komorbiditätsindex		1,419	1,138–1,769	0,002
≤5	753			
≥6	372			
Karnofsky-Index		0,536	0,424–0,678	≤0,001
≤70%	604			
≥80%	521			
UICC-Stadium (8. Ausgabe)		2,040	1,617–2,575	≤0,001
I–II	451			
III–IV	674			
Adhärenz zur empfohlenen Therapie		1,779	1,349–2,345	≤0,001
Adhärent	968			
Nichtadhärent	157			

OS, Gesamtüberleben; *HNSCC*, Plattenepithelkarzinom im Kopf-Halsbereich; UICC, Union internationale contre le cancer; SAPV, Spezialisierte ambulante Palliativversorgung; Pall. R(C)T, palliative Radio(chemo)therapie; SSx, Systemische Therapie; OP, Tumorsektion; Adj. R(C)T, adjuvante Radio(chemo)therapie; Def. R(C)T, definitive Radio(chemo)therapie; KI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio. Tabelle aus [27].

¹ Anteil der Patienten, die nach einer Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten noch leben.

² Die p-Werte für die univariate Analyse wurden mit dem Log-Rank-Test ermittelt.

4 Diskussion

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, Prädiktoren für die Adhärenz zu einer durch die Tumorkonferenz empfohlenen Therapie bei älteren Patienten mit *HNSCC* zu ermitteln. Sekundär wurden Prädiktoren, die das OS beeinflussen, beurteilt. Hierbei lag das Augenmerk insbesondere auf Unterschieden zwischen der adhärennten und der nichtadhärennten Patientengruppe. Bei den 1125 analysierten Patienten über 70 Jahren lag das 5-Jahres-OS bei 41,5% [27]. Vergleichbar zu vielen anderen Studien [28-35] beeinflussten das Alter, die Tabakexposition, der Alkoholabusus, der Allgemeinzustand, die T-, N- und M-Klassifikation, das UICC-Stadium und die Adhärenz zur empfohlenen Therapie das OS auch in dieser Arbeit signifikant [27].

Die Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit anderen Studien ist aufgrund folgender nicht durchweg einheitlich festgelegter Parameter eingeschränkt: Einerseits werden verschiedene Auffassungen zu der Altersgrenze bei älteren Patienten vertreten. In der vorliegenden Arbeit wurde, wie auch in anderen Studien [28,36-39], die Grenze bei 70 Jahren gezogen. Aber auch Grenzziehungen zwischen 60 und 65 Jahren [30,40-42] oder über 80 Jahren [43,44] sind in der Literatur anzutreffen. Probleme bei der Vergleichbarkeit mit anderen Studien treten außerdem auch bei der Erfassung des biologischen Alters auf. Aktuell gibt es noch keinen standardisierten Index, der von der Mehrheit der Veröffentlichungen zu diesem Thema benutzt wird. Zu den häufig genutzten Indices gehören der *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27), der Feinstein-Index und der *CCI* [29,35,45-47]. Aber auch innerhalb der Studien, die den *CCI* als Maß für das biologische Alter nutzen, können unterschiedliche Abwandlungen verwendet worden sein, was die Vergleichbarkeit weiter einschränkt [21,22].

Es kommt hinzu, dass auch die Definition der Adhärenz nicht ganz eindeutig ist. Dronkers et al. [45] verstehen unter Adhärenz die Befolgung der Leitlinien und nehmen auch bei einer auf ärztlicher Empfehlung beruhenden Abweichung von den Leitlinien im Einzelfall eine Nichtadhärenz an. Demgegenüber verstehen Kusaba et al. [48] und Roden et al. [49], wie auch diese Arbeit [27], die Adhärenz als die Einhaltung der ärztlichen Empfehlung. Außerdem verwendeten die Studien, die zum Thema Adhärenz bei *HNSCC*-Patienten im Zusammenhang mit dieser Arbeit gefunden wurden, unterschiedliche Leitlinien [29,45,46,48,49]. Derks et al. [46] und Dronkers et al. [45] benutzen beide niederländische Leitlinien. Sanabria et al. [29] wandten krankenhausspezifische Leitlinien an, und Kusaba

et al. [48] gingen nicht näher auf die verwendeten Richtlinien zur Behandlung der Tumorpatienten ein. Die ärztlichen Empfehlungen, die in den dieser Arbeit zugrunde liegenden Fällen ausgesprochen wurden [27], wie auch jene bei Roden et al. [49], richten sich in erster Linie nach den Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) und nach patientenspezifischen Indikationen [16].

Vergleichbar mit früheren Studien zu diesem Thema zeigt diese Arbeit, dass Patienten, die den ärztlichen Behandlungsempfehlungen folgen, ein höheres OS hatten als ihre Vergleichsgruppe, die die durch die Tumorkonferenz vorgeschlagenen Therapien abbrachen oder ablehnten [29,45,48]. In dieser Frage erzielte diese Arbeit [27] gegensätzliche Ergebnisse zu jenen von Roden et al. [49]. In ihrer Studie konnte kein signifikanter Vorteil bezüglich eines längerem OS bei adhärennten verglichen zu nichtadhärennten Patienten identifiziert werden.

Ein weiterer Punkt in dem sich die hier vorliegende Arbeit [27] von der von Roden et al. [49] unterscheidet, sind die Ergebnisse bezüglich des CCI in der adhärennten verglichen zu der nichtadhärennten Gruppe. Roden et al. [49] konnten diesbezüglich keinen Unterschied in der Zusammensetzung der zwei Patientengruppen erkennen. In der hier vorliegenden Arbeit konnte jedoch ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Demnach haben nichtadhärennte Patienten tendenziell einen höheren CCI. Der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin liegen, dass in dieser Arbeit eine vergleichsweise große Kohorte von 1125 Patienten untersucht werden konnte. Roden et al. [49] konnten hingegen auf nur 159 Fälle zurückgreifen. Ähnliches wie für den CCI gilt auch für den Allgemeinzustand der Patienten gemessen an dem KPS. Wie auch schon durch andere Untersuchungen gezeigt, stellt ein niedriger KPS einen wichtigen Prädiktor für Nichtadhärenz dar [27,29,46].

Wie ebenfalls aus anderen Studien [33-35] schon bekannt war, zeigt auch diese Arbeit, dass sich Komorbiditäten negativ auf das OS bei Patienten mit HNSCC auswirken; das Vorliegen von Komorbiditäten führt dazu, dass – unabhängig von der Art der gewählten Therapie – schwerere Komplikationen zu beobachten sind [34,50]. Die im Zuge dieser Arbeit durchgeführten multivarianten Analysen deckten die Eignung sowohl des CCI als auch des KPS zur Vorhersage des OS unabhängig voneinander auf [51]. Komorbiditäten erwiesen sich außerdem als bedeutsamer prognostischer Faktor in jenen Fällen, in denen eine kurative Therapie nach Leitlinie durchgeführt wurde [29,45,46,52].

In dieser Arbeit machte die postoperative adjuvante R(C)T den größten Anteil der abgelehnten Therapien aus. Die am häufigsten abgebrochene Therapie war die definitive

R(C)T. Grund für die größere Abneigung der Patienten gegenüber der definitiven R(C)T und der Operation mit adjuvanter R(C)T verglichen mit allen anderen Therapieoptionen könnte die vergleichsweise lange Therapiedauer sein. Außerdem könnte die Angst vor Nebenwirkungen der Bestrahlung oder der Chemotherapie abschreckend auf die Betroffenen wirken. Im Falle der adjuvanten R(C)T könnten Patienten möglicherweise auch durch ihren vermeintlich krebsfreien Zustand nach der Operation in falsche Sicherheit gewiegt werden, wodurch eine trügerische Hoffnung auf Heilung ohne weitere Therapie evoziert werden könnte. Es bestand also ein Zusammenhang zwischen der Komplexität der durch die Tumorkonferenz empfohlenen Therapie und der Adhärenz. Letztere war je geringer, je komplexer die Empfehlung ausfiel [27]. Im Übrigen stieg die Komplexität der Therapien mit dem Tumorstadium; wie es im Lichte der Guidelines zu erwarten war [16]. Eine Prädiktion sowohl der Therapieabbrüche als auch der -ablehnungen war mittels des Tumorstadiums möglich [29,45,46].

Es bleibt noch anzumerken, dass in der hier vorliegenden Arbeit Patienten, die eine empfohlene Therapie verweigerten, nicht separat von jenen, die eine empfohlene Therapie abbrechen, gewertet wurden. Beide Patientengruppen wurden zusammen der Gruppe der Nichtadhärenten zugerechnet. Die erhobenen Daten ließen keine tragfähigen Schlüsse auf die Gründe für den Therapieabbruch zu. In vielen Fällen war allerdings eine Verschlechterung des Allgemeinzustands der Patienten, die eine Fortsetzung der Therapie nicht zuließ und häufig mit früheren Todesfällen einherging, dokumentiert [27].

Dass sich Tabakkonsum negativ auf das OS bei *HNSCC*-Patienten auswirkt, ist bereits bekannt [30-32]. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit muss aus dieser Aussage aber gerade die nichtadhärente Patientengruppe ausgenommen werden [27]. Nichtraucher zu sein, scheint sich nicht mehr positiv auf das OS auszuwirken, wenn sich der Patient dazu entscheidet, eine empfohlene Therapie nicht durchführen zu lassen, oder er eine solche abbricht.

Im Zuge der Literaturrecherche konnten andere Studien ermittelt werden, die sich ebenfalls mit der Therapieentscheidungsfindung von Patienten beschäftigen, und die dabei den sozialen Status der Patienten stärker berücksichtigten [45,46,53]. Derks et al. [46] zeigten beispielsweise, dass der Familienstand ein signifikanter Prädiktor für eine nicht leitliniengerechte Therapie bei älteren Patienten sein kann. Das durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit begründete Fehlen von Information über den sozialen Rückhalt ist als möglicherweise größte Schwäche dieser Arbeit zu konzедieren. Ein weiterer inte-

ressanter Aspekt, dessen weitere Erforschung von großem Wert sein könnte, ist die Lebenseinstellung der Patienten. Zwar hat die Kuration für alle Patientengruppen gewiss die höchste Priorität. Dies schließt aber nicht aus, dass ältere Patienten, die in der Regel einen geringeren Anteil der Studienteilnehmer ausmachen, andere Prioritäten setzen und die Lebensqualität höher bewerten [20,54]. Weiterer Aufschluss über diese Fragestellungen könnte idealerweise durch prospektive Studiendesigns gegeben werden.

5 Schlussfolgerungen

Diese Arbeit gibt einen Überblick über die klinisch-pathologischen Daten älterer Patienten mit *HNSCC* an der Charité. Das biologische Alter konnte als signifikanter Prädiktor für die Adhärenz herausgearbeitet, und dabei zum bloß chronologischen Alter, das sich als bedeutungslos erwies, abgegrenzt werden. Weitere ermittelte Prädiktoren für Nichtadhärenz sind Rauchen, Alkoholmissbrauch, Gesundheitszustand, Tumorstadium und komplexe Therapien wie Operationen mit adjuvanter R(C)T. Alle Ergebnisse stehen unter dem Vorbehalt der Verifikation durch prospektive Studiendesigns [27].

Literaturverzeichnis

1. Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Imhoff M, Kraywinkel K, Starker A, von Berenberg-Gossler P, Wienecke A. Mundhöhle und Rachen (C00-C14). In: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Hrsg. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Aufl. Berlin: 2021. S. 32-5.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [abgerufen am 11.4.2022]. Verfügbar unter: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=4&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=atural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D.
3. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:777-89. DOI: 10.1093/jnci/djk179.
4. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541-50. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.
5. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.
6. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, Roberts S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013;35:747-55. DOI: 10.1002/hed.22015.
7. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2019;394:64-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0 [Internet]. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF; 2021

- [abgerufen am 12.04.2022]. Verfügbar unter:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf.
9. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Solomon D, Jimenez S, Schiller JT, Lowy DR, van Doorn LJ, Wacholder S, Kreimer AR, Group CVTV. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8:e68329. DOI: 10.1371/journal.pone.0068329.
 10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1 [Internet]. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF; 2019 [abgerufen am 12.04.2022]. Verfügbar unter:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-076OLI_S3_Larynxkarzinom_2019-11.pdf.
 11. Ridder GJ, Herzog M, Waldfahrer F, Reiß M, Reiß G, Maune S, Baumann I, Verse T, Schönweiler R, Schönweiler B, Lippert BM, Bulut C, Guntinas-Lichius O, Schick B. Erkrankungen des Pharynx. In: Reiß, M. Hrsg. *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Berlin: Springer; 2021. S. 667-75.
 12. Müller A, Reiß M, Issing PR, Reiß G, Koscielny S. Erkrankungen des Larynx. In: Reiß, M. Hrsg. *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Berlin: Springer; 2021. S. 762-6.
 13. Ridder GJ, Herzog M, Baier G, Potthoff A, Brockmeyer NH, Reiß M, Reiß G, Hummel T, Heckmann JG, Wallaschofski H, Guntinas-Lichius O. Erkrankungen der Mundhöhle und der Lippen. In: Reiß, M. Hrsg. *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Berlin: Spinger; 2021. S. 629-31.
 14. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8. Aufl.; Chichester: John Wiley & Sons; 2017.
 15. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7. Aufl.; Chichester: John Wiley & Sons; 2009.
 16. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines, Head and Neck Cancers* [Internet]. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network; 2021 [abgerufen am 01.01.2022]. Verfügbar unter:
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>.
 17. The World Bank. Life expectancy at birth, total (years), European Union [Internet]. Washington, D.C.: The World Bank; 2018 [abgerufen am 31.03.2021]. Verfügbar unter:
https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=EU&name_desc=false.
 18. Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland JH, Ballman KV, Cohen HJ, Muss HB, Schilsky RL, Ferrell B, Extermann M, Schmader KE, Mohile SG. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol*. 2014;32:2587-94. DOI: 10.1200/JCO.2013.55.0418.
 19. Laccourreye O, Malinvaud D, Holsinger FC, Consoli S, Menard M, Bonfils P. Trade-off between survival and laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: the otorhinolaryngology patient's perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121:570-5. DOI: 10.1177/000348941212100902.
 20. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1766-70. DOI: 10.1093/jnci/86.23.1766.

21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
22. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:613-9. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90133-8.
23. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1075-9. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90103-8.
24. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:1288-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.03.012.
25. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173:676-82. DOI: 10.1093/aje/kwq433.
26. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer.* 1948;1:634-56.
27. Graessle R, Stromberger C, Heiland M, Doll C, Hofmann VM, Klinghammer K, Tinhofer I, Olze H, Beck M, Arens P, Dommerich S, Piwonski I, Coords A. Predictors for Adherence to Treatment Strategies in Elderly HNSCC Patients. *Cancers (Basel).* 2022;14:423. DOI: 10.3390/cancers14020423.
28. Stromberger C, Yedikat B, Coords A, Tinhofer I, Kalinauskaite G, Budach V, Zschaecck S, Raguse JD, Kofla G, Heiland M, Stsefanenka A, Beck-Broichsitter B, Dommerich S, Senger C, Beck M. Prognostic Factors Predict Oncological Outcome in Older Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Treatment. *Front Oncol.* 2020;10:566318. DOI: 10.3389/fonc.2020.566318.
29. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Factors that influence treatment decision in older patients with resectable head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2007;117:835-40. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3180337827.
30. Haehl E, Ruhle A, David H, Kalckreuth T, Sprave T, Stoian R, Becker C, Knopf A, Grosu AL, Nicolay NH. Radiotherapy for geriatric head-and-neck cancer patients: what is the value of standard treatment in the elderly? *Radiat Oncol.* 2020;15:31. DOI: 10.1186/s13014-020-1481-z.
31. Duffy SA, Ronis DL, McLean S, Fowler KE, Gruber SB, Wolf GT, Terrell JE. Pretreatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1969-75. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2188.
32. Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:2579-90. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0311.
33. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1449-57. DOI: 10.1245/s10434-006-9296-1.
34. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and

- neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope*. 1997;107:1469-75. DOI: 10.1097/00005537-199711000-00009.
35. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110:593-602. DOI: 10.1097/00005537-200004000-00011.
 36. Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Boutremans E, Lothaire P. Should older head and neck patients be treated differently? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128:165-8. DOI: 10.1016/j.anorl.2010.12.009.
 37. Fasano M, D'Onofrio I, Belfiore MP, Angrisani A, Caliendo V, Della Corte CM, Pirozzi M, Facchini S, Caterino M, Guida C, Nardone V, Reginelli A, Cappabianca S. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Elderly Patients: Role of Radiotherapy and Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14:472. DOI: 10.3390/cancers14030472.
 38. Srinivasalu VK, Subramaniam N, Balasubramanian D, Kumar N, Philip A, Susan A, Pushpaja KU, Nair AR, Thankappan K, Jose W, Iyer S, Keechilat P. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancers in older patients: Outcomes and their determinants. *Indian J Cancer*. 2019;56:261-6. DOI: 10.4103/ijc.IJC_725_18.
 39. Okuyama K, Yanamoto S, Michi Y, Shibata E, Tsuchiya M, Yokokawa M, Naruse T, Tomioka H, Kuroshima T, Shimamoto H, Ikeda T, Umeda M, Yoda T, Harada H. Multicenter retrospective analysis of clinicopathological features and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma in adolescent and young adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e27560. DOI: 10.1097/MD.00000000000027560.
 40. VanderWalde NA, Fleming M, Weiss J, Chera BS. Treatment of older patients with head and neck cancer: a review. *Oncologist*. 2013;18:568-78. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0427.
 41. Hasegawa Y, Fukuhara T, Fujiwara K, Takeuchi E, Kitano H. Treatment Outcomes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Elderly: A Retrospective Study over 7 Years (2003-2009). *Yonago Acta Med*. 2015;58:9-13.
 42. Chen Y, Cao W, Gao X, Ong H, Ji T. Predicting postoperative complications of head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients using random forest algorithm model. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15:44. DOI: 10.1186/s12911-015-0165-3.
 43. Bhama PK, Patel SA, Khan U, Bhrany AD, Futran ND. Head and neck free flap reconstruction in patients older than 80 years. *J Reconstr Microsurg*. 2014;30:523-30. DOI: 10.1055/s-0034-1384664.
 44. Clayman GL, Eicher SA, Sicard MW, Razmpa E, Goepfert H. Surgical outcomes in head and neck cancer patients 80 years of age and older. *Head Neck*. 1998;20:216-23. DOI: 10.1002/(sici)1097-0347(199805)20:3<216::aid-hed6>3.0.co;2-3.
 45. Dronkers EA, Mes SW, Wieringa MH, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Noncompliance to guidelines in head and neck cancer treatment; associated factors for both patient and physician. *BMC Cancer*. 2015;15:515. DOI: 10.1186/s12885-015-1523-3.
 46. Derks W, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:21-6. DOI: 10.1007/s00405-004-0744-x.
 47. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1974;27:387-404. DOI: 10.1016/0021-9681(74)90017-4.

48. Kusaba R, Sakamoto K, Mori K, Umeno T, Nakashima T. Laboratory data and treatment outcomes of head and neck tumor patients in the elderly. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28:161-8. DOI: 10.1016/s0385-8146(00)00096-1.
49. Roden D, Daniels K, Metkus J, Goldman R, Walsh A, Johnson J, Hamilton J, Keane W, Chapman A, Bar-Ad V, Sweeny L, Curry J, Cognetti D, Luginbuhl A. Evaluation of oncologic outcomes in head and neck cancer patients ≥ 80 years old based on adherence to NCCN guideline for postoperative adjuvant treatment. *Head Neck*. 2019;41:4128-35. DOI: 10.1002/hed.25950.
50. Borggreven PA, Kuik DJ, Quak JJ, de Bree R, Snow GB, Leemans CR. Comorbid condition as a prognostic factor for complications in major surgery of the oral cavity and oropharynx with microvascular soft tissue reconstruction. *Head Neck*. 2003;25:808-15. DOI: 10.1002/hed.10291.
51. Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:357-64. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)02939-5.
52. Fang P, He W, Gomez DR, Hoffman KE, Smith BD, Giordano SH, Jagsi R, Smith GL. Influence of Age on Guideline-Concordant Cancer Care for Elderly Patients in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:748-57. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.228.
53. Silliman RA, Troyan SL, Guadagnoli E, Kaplan SH, Greenfield S. The impact of age, marital status, and physician-patient interactions on the care of older women with breast carcinoma. *Cancer*. 1997;80:1326-34.
54. Gill SS, Frew J, Fry A, Adam J, Paleri V, Dobrowsky W, Chatterjee S, Kelly CG. Priorities for the head and neck cancer patient, their companion and members of the multidisciplinary team and decision regret. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23:518-24. DOI: 10.1016/j.clon.2011.03.014.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Raphaela Sibylle Anne Gräßle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einflussfaktoren auf die Einhaltung von Therapiekonzepten durch ältere Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich; Factors influencing adherence to treatment concepts by elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck region* 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

Raphaela Sibylle Anne Gräßle hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Graessle R, Stromberger C, Heiland M, Doll C, Hofmann VM, Klinghammer K, Tinhofer I, Olze H, Beck M, Arens P, Dommerich S, Piwonski I, Coordes A. Predictors for Adherence to Treatment Strategies in Elderly HNSCC Patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14. Doi:10.3390/cancers14020423.

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung der untersuchten Fragestellung gemeinsam mit meinen Betreuerinnen PD Dr. A. Coordes, PD Dr. Dr. C. Stromberger.
- Vollständige Auswertung der elektronischen Patientenakten der Patientenkohorte.
- Eigenständige Erstellung und Pflege der statistischen Datenbank in SPSS.
- Auswahl der anzuwendenden statistischen Methoden und eigenständige Vornahme der statistischen Auswertung durch SPSS nach Beratung durch meine Betreuerin PD Dr. A. Coordes und durch die Statistikerin C. Herrmann, Ph. D. Aus dieser statistischen Auswertung sind alle Tabellen und Abbildungen sowohl des Manteltextes als auch der Publikation entstanden.
- Recherche und Auswertung der thematisch relevanten Literatur.
- Erstellung des Manuskriptes der Publikation. Lektorat und Verbesserung v.a. durch meine Betreuerinnen PD Dr. med. Coordes, PD Dr. Dr. C. Stromberger und daneben auch durch die anderen Koautoren.
- Erstellung aller Grafiken und Tabellen (Tabelle 1-4 & S1-S4; Abbildung 1-3). Überarbeitungen erfolgten durch die Erstbetreuerin PD Dr. A. Coordes.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"ONCOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 242 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	55,868	508.702	0.105140
2	Nature Reviews Clinical Oncology	17,973	66.675	0.038760
3	NATURE REVIEWS CANCER	62,391	60.716	0.059170
4	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	189,443	44.544	0.249030
5	LANCET ONCOLOGY	72,804	41.316	0.138530
6	Cancer Discovery	27,030	39.397	0.072460
7	ANNALS OF ONCOLOGY	61,542	32.976	0.117180
8	JAMA Oncology	22,382	31.777	0.080430
9	CANCER CELL	50,839	31.743	0.081040
10	Molecular Cancer	24,931	27.401	0.030030
11	Journal of Hematology & Oncology	10,615	17.388	0.018360
12	SEMINARS IN CANCER BIOLOGY	11,552	15.707	0.012110
13	Journal of Thoracic Oncology	24,405	15.609	0.042780
14	Trends in Cancer	4,237	14.226	0.012440
15	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	11,042	13.751	0.028830
16	JNCI-Journal of the National Cancer Institute	42,005	13.506	0.038260
17	CANCER RESEARCH	159,236	12.701	0.105150
18	CLINICAL CANCER RESEARCH	105,958	12.531	0.131040
19	NEURO-ONCOLOGY	17,812	12.300	0.029210
20	CANCER TREATMENT REVIEWS	11,834	12.111	0.016910

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	10,050	11.908	0.021920
22	Liver Cancer	1,579	11.740	0.002800
23	LEUKEMIA	34,181	11.528	0.045940
24	Clinical and Translational Medicine	2,201	11.492	0.003110
25	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	16,717	11.161	0.023310
26	Cancer Immunology Research	11,185	11.151	0.027290
27	Blood Cancer Journal	4,691	11.037	0.011440
28	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER	7,025	10.680	0.007000
29	Cancer Communications	1,307	10.392	0.002530
30	ONCOGENE	77,576	9.867	0.059180
31	Annual Review of Cancer Biology-Series	703	9.391	0.002910
32	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	7,809	9.264	0.006010
33	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	40,294	9.162	0.046490
34	CANCER LETTERS	42,174	8.679	0.040130
35	npj Precision Oncology	931	8.254	0.002500
36	Therapeutic Advances in Medical Oncology	3,021	8.168	0.005350
37	Oncolmmunology	14,987	8.110	0.030230
38	JOURNAL OF PATHOLOGY	22,441	7.996	0.017610
39	BRITISH JOURNAL OF CANCER	54,924	7.640	0.042070
40	Oncogenesis	4,065	7.485	0.008320
41	European Urology Oncology	1,413	7.479	0.004350





Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER	64,014	7.396	0.059180
43	Gastric Cancer	7,698	7.370	0.011490
44	Molecular Therapy-Oncolytics	1,582	7.200	0.002970
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	50,525	7.038	0.039410
46	CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	11,382	6.968	0.012190
47	npj Breast Cancer	1,236	6.923	0.004060
48	CANCER	79,706	6.860	0.059500
49	CELLULAR ONCOLOGY	2,462	6.730	0.002430
50	CANCER SCIENCE	18,834	6.716	0.020010
51	Cancers	28,128	6.639	0.039860
52	Molecular Oncology	8,378	6.603	0.012250
53	Clinical Epigenetics	5,526	6.551	0.011550
54	ESMO Open	2,452	6.540	0.006880
55	Translational Lung Cancer Research	3,169	6.498	0.006560

Druckexemplar der Publikation

Die Wiedergabe des Druckexemplars der Publikation beginnt auf der folgenden Seite.

Article

Predictors for Adherence to Treatment Strategies in Elderly HNSCC Patients

Raphaella Graessle ¹, Carmen Stromberger ², Max Heiland ³ , Christian Doll ³ , Veit M. Hofmann ⁴ , Konrad Klinghammer ^{5,6} , Ingeborg Tinhofer ², Heidi Olze ¹, Marcus Beck ² , Philipp Arens ¹, Steffen Dommerich ¹, Iris Piwonski ⁷ and Annetkatrin Coordes ^{1,*} 

- ¹ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; raphaela.graessle@charite.de (R.G.); heidi.olze@charite.de (H.O.); philipp.arens@charite.de (P.A.); steffen.dommerich@charite.de (S.D.)
- ² Department of Radiooncology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; carmen.stromberger@charite.de (C.S.); ingeborg.tinhofer@charite.de (I.T.); marcus.beck@charite.de (M.B.)
- ³ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Campus Virchow Klinikum and Campus Benjamin Franklin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; max.heiland@charite.de (M.H.); christian.doll@charite.de (C.D.)
- ⁴ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Campus Benjamin Franklin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; veit.hofmann@charite.de
- ⁵ Department of Hematology and Oncology, Campus Benjamin Franklin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; konrad.klinghammer@charite.de
- ⁶ Charité Comprehensive Cancer Center, 10117 Berlin, Germany
- ⁷ Department of Pathology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; iris.piwonski@charite.de
- * Correspondence: annetkatrin.coordes@charite.de; Tel.: +49-30-450-555-002



Citation: Graessle, R.; Stromberger, C.; Heiland, M.; Doll, C.; Hofmann, V.M.; Klinghammer, K.; Tinhofer, I.; Olze, H.; Beck, M.; Arens, P.; et al. Predictors for Adherence to Treatment Strategies in Elderly HNSCC Patients. *Cancers* **2022**, *14*, 423. <https://doi.org/10.3390/cancers14020423>

Academic Editor: Gino Marioni

Received: 17 December 2021

Accepted: 13 January 2022

Published: 14 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: The aim of this study was to find predictors for adherence to a therapy recommended by a multidisciplinary tumour board regarding 1125 elderly patients (70–100 years) with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). The 5-year overall survival was significantly higher in adherent patients (45.1% versus 19.2%). Nonadherent patients were significantly more often smokers, drinkers, and had a worse tumour stage and lower health status (Karnofsky performance status). In contrast to the chronological patient age, the biological age (Charlson Comorbidity Index) was a significant predictor for adherence. The evaluated predictors for nonadherence need to be verified prospectively.

Abstract: Finding a cure may be less important than ensuring the quality of life in elderly patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). The aim of this study was to determine predictors for adherence. Clinical and pathological data from patients ≥ 70 years with HNSCC (initial diagnoses 2004–2018) were investigated retrospectively. Evaluated clinical predictors included biological age (Charlson Comorbidity Index; CCI), patient health (Karnofsky Performance Status; KPS) and therapy data. A total of 1125 patients were included. The median age was 75 years, 33.1% reached $CCI \geq 6$, and 53.7% reached $KPS \leq 70\%$. In total, 968 patients were adherent, whereas 157 were nonadherent. Nonadherent patients were significantly more often smokers ($p = 0.003$), frequent drinkers ($p = 0.001$), had a worse health status ($p \leq 0.001$) and a lower biological age ($p = 0.003$), an advanced T classification and lymph node involvement or UICC stage (each $p \leq 0.001$). Approximately 88.0% of the included patients received a curative treatment recommendation. A total of 6.9% discontinued the therapy, and 7.0% refused the therapy. With the increasing complexity of a recommended therapy, adherence decreased. The 5-year overall survival was significantly higher in adherent patients (45.1% versus 19.2%). In contrast to the chronological patient age, biological age is a significant predictor for adherence. The evaluated predictors for nonadherence need to be verified prospectively.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma; elderly patients; adherence; therapy; survival

1. Introduction

Life expectancy in the European Union has increased significantly from 77 in 2000 to 81 years in 2018 [1]. In Germany, life expectancy is 81 [2]. Therefore, the number of older patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) has increased. Due to demographic change, by 2030, there may be an increase of 66% in laryngeal carcinomas and 61% in oral cavity or pharyngeal carcinomas in patients older than 65, compared to 2010 [3]. However, elderly patients are underrepresented in clinical trials. The proportion of patients ≥ 75 years generally represents less than 10% of study populations [4]. Due to this current data gap, a standard of care for this patient subgroup needs to be established [5]. Therapeutic recommendations are largely based on the medical assessment of the treating physicians and/or on clinic-specific guidelines. The need for standardised guidelines for the elderly is further supported by the fact that the older patients become, the more likely they are not to receive therapy according to the current standard. Older HNSCC patients have a significantly higher probability of being treated with palliative rather than curative therapy compared to younger patient groups [6–8].

Even though comorbidities are more common in geriatric patients and lead to a larger amount of non-standard treatment regardless of age, they are not the only explanation for this difference. Age itself seems to play a significant role. For instance, only 2% of patients between 45 and 60 without comorbidities do not receive a guideline-based therapy, whereas more than 10% of patients older than 70, also without comorbidities, are treated with non-standard therapies [7]. In this context, one must keep in mind that chronological age should not prevent patients from receiving curative treatment [9]. The comorbidities that increase the probability of treatment-related adverse events and predict a disadvantageous outcome are of higher importance [10–13].

Additionally, individual patients' preferences are decisive in the choice of therapy. Being cured is not the most important objective for HNSCC patients in every case [14]. Older patients tend to put more emphasis on quality of life, and overall survival (OS) is less important to them [15].

In order to better understand the complex situation regarding the choice of treatment in older HNSCC patients, our primary objective was to determine predictors by which elderly patients decide whether to decline or discontinue therapies proposed by a multidisciplinary tumour board. Secondly, we attempted to find predictors for OS in elderly patients with HNSCC. Thirdly, we examined if there are OS predictors particular to adherent and nonadherent patients.

2. Materials and Methods

2.1. Patient Inclusion Criteria

The present study included HNSCC patients aged 70 years or older who were treated at the Charité-Universitätsmedizin Berlin between 2004 and 2018. In all cases, HNSCC was confirmed histologically. The following subsites of HNSCC were included: larynx, oro-/naso-/hypopharynx, oral cavity and nasal/paranasal sinuses. Clinicopathological data of all patients were documented and retrospectively extracted from electronic patient records. The study was approved by the local ethics committee (EA1/256/20).

2.2. Patient and Treatment Assessment

Each patient underwent common diagnostic procedures at our institution. This included a precise medical history and an examination of the head and neck, including endoscopy. Radiological investigations generally included a computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging of the neck and a CT scan of the thorax and abdomen. Furthermore, patients underwent a panendoscopy to evaluate the tumour extension, exclude

synchronic tumours and take tissue biopsies. Tissue samples of oropharyngeal squamous cell carcinoma were examined by immunohistochemistry to detect the expression of p16 as a surrogate marker for HPV association [16]. Since 2017, p16 was routinely stained. In previous cases, p16 status was investigated whenever sufficient samples were available. To compare patients adequately, the 8th edition of the UICC TNM classification, which takes account of p16 status, was used [17]. Oropharyngeal carcinomas for which no tissue sample was available for staining were therefore assumed to be p16 negative for purposes of TNM classification. For all other purposes, the p16 status of these cases was classified as “not applicable”. The treatment in all cases was planned based on a multidisciplinary head and neck tumour board recommendation (head and neck surgeons, medical and radiation oncologists, pathologists and radiologists). Patients who followed the board’s recommendation were considered to be adherent; the other patients (who discontinued or rejected the recommended therapy) were considered as nonadherent. The patients decided whether to follow the proposed therapy after an explanatory conversation with their attending physician, which addressed their needs and concerns. The ultimate decision of whether to follow the proposed therapy lay with the patient. Therapeutic recommendations by the tumour board were individual because comorbidities, especially with advanced age, sometimes limited the reasonable therapy options considerably. The medical condition of each patient prior to the therapy was taken into account using the Karnofsky performance status (KPS) [18]. For this study, comorbidities were scored retrospectively using the Charlson Comorbidity Index (CCI) based on the patients’ documented secondary diagnoses [19]. The CCI was used to represent the biological age of patients.

The surgical procedure aimed at an in-sano resection. A tracheostomy was used as a surgical procedure to secure the airway pathway. In tumours $\geq T3$ or histologically confirmed lymph node involvement, adjuvant radiotherapy/radiochemotherapy (RT/RCT) was indicated.

Adjuvant RT was usually performed using 54 to 66 Gy. In cases with high-risk features, 66 Gy and concomitant chemotherapy were used: in cases of resection with a close margin (<5 mm), or nodal extracapsular spread (ENE), tumour resection with microscopically detected tumour cells in the surgical margins (R1). Concomitant chemotherapy consisted of cisplatin (5×20 mg/m², 1. and 5 weeks of RT, or weekly 30 mg/m²) \pm 5-fluorouracil (5FU, 5×600 mg/m² c.i., 1st week of RT), or in the definitive setting, alternatively mitomycin C (2×10 mg/m², d1 and d29) \pm 5FU (5×600 mg/m² c.i., 1st week of RT) or cetuximab (400 mg/m² preload, and 250 mg/m² weekly to RT).

Alternatively, definitive RT/RCT (>70 Gy) was performed (e.g., in the case of advanced nodal categories). Patients with stage I–II disease received definitive RT with 66–70 Gy according to international treatment guidelines (e.g., NCCN HN V1.2022). Patients with locally advanced HNSCC with multiple comorbidities, frailty and/or poor health who did not qualify for concurrent RCT had curative RT ≥ 70 Gy in altered fractionation (hyperfractionation) or normofractionation.

In some cases, including those with poor general health, palliative RT/RCT, systemic therapy (ST) including palliative chemotherapy or immunotherapy (e.g., cetuximab and nivolumab), or Best Supportive Care (BSC) were suggested by the tumour board.

2.3. Statistical Analysis

The data set was analysed using IBM SPSS Statistics version 26.0.0.0 for macOS (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Patients’ characteristics were reported according to the sample Guidelines [20]. Data not normally distributed, (pack years and age at initial diagnosis) was summarised with medians and ranges with minimum and maximum values. For statistical processing, several variables were converted into dichotomous values. In this study, an exploratory data analysis was performed, and all *p*-values were reported without adjustment for multiple testing.

The primary objective was to identify constitutional differences in adherent and nonadherent patients. The chi-square test was used to test the categorical variables of characteristics

among adherent and nonadherent patients for significant differences. The Mann–Whitney U test was used with the same intention for the metric, non-normally distributed variables. The following clinicopathological variables were recorded: sex (male vs. female), age at initial diagnosis of HNSCC, tobacco exposure (non-smoker vs. former/current smoker), pack years, alcohol abuse (no ethanol consumption vs. ethanol consumption), additional cancer diagnoses (other cancers vs. none), number of additional cancer diagnoses (0 vs. 1 vs. ≥ 2), CCI (≤ 5 vs. ≥ 6), KPS ($\leq 70\%$ vs. $\geq 80\%$), death due to cancer (survived vs. non-cancer-associated vs. cancer-associated), tumour site (oropharynx vs. oral cavity vs. larynx vs. hypopharynx vs. nasal/paranasal sinus vs. nasopharynx), p16 in oropharynx carcinomas only (positive vs. negative), tumour grading (G1 vs. G2 vs. G3), T classification (T1–2 vs. T3–4), N classification (positive vs. negative), M classification (positive vs. negative), UICC stage (I–II vs. III–IV), received treatment (BSC vs. pall. RT/RCT vs. surgery vs. surgery + adj. RT/RCT vs. def. RT/RCT vs. ST), recommended treatment (BSC vs. pall. RT/RCT vs. surgery vs. surgery + adj. RT/RCT vs. def. RT/RCT vs. ST), intention of therapy (curative vs. palliative vs. curative, discontinued) and implementation of therapy (discontinued vs. rejected vs. carried out).

Secondly, OS and disease-free survival (DFS) of the patient cohort was analysed using the Kaplan–Meier method. We proceeded to a univariate analysis to identify variables that significantly influence OS. For this purpose, the log-rank test was used. The OS was defined as the time between the initial diagnosis of the HNSCC and the date of death or last follow-up. Almost the same variables were included; only pack years, the number of additional cancer diagnoses and death due to cancer were not analysed. DFS was defined as the time between the initial diagnosis of the HNSCC and the time of recurrence, death or last follow-up. The log-rank test was used to analyse the influence of adherence on DFS.

For multivariate analyses of OS, the Cox proportional hazards model was used. The following variables were considered: age at initial diagnosis of HNSCC, tobacco exposure, CCI, KPS, UICC stage and adherence to treatment recommendation.

For all tests, p -values < 0.05 were assumed to be statistically significant.

3. Results

3.1. Patient Characteristics

During the study period, 1353 patients aged 70 years or older were diagnosed with HNSCC at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. The present study included 1125 of these patients. In all patients, a complete tumour stage, a recommendation by the multidisciplinary tumour board on treatment and the course of therapy were documented. In the remaining 228 patients, the data was incomplete. The clinicopathological data is outlined in Table 1.

The study population contained chiefly male patients ($n = 759$, 67.5%); the median age was 75 and ranged from 70 to 100. In 641 patients (57.0%), smoking status could be investigated; 65.5% ($n = 420$) of patients were current or former smokers. In 262 patients, the number of pack years (PY) with a median of 50 PY (range: 3–200 PY) was recorded. Alcohol consumption was documented for 633 patients, and 199 (31.4%) patients regularly consumed alcohol. Approximately 33.1% ($n = 372$) had a history of cancer other than HNSCC.

The study population had a mixed health status: 33.1% of the cases reached a CCI ≥ 6 , whereas 46.3% of patients achieved more than 80% on the KPS. A total of 627 (55.7%) patients died during the follow-up period of up to 170 months (range: 0–170; median 23 months), 67.9% ($n = 426$) of these deaths were known to be related to the HNSCC diagnosis.

Table 1. Patient and tumour characteristics of the study population according to adherence/nonadherence to the tumour board recommendation.

Variable	Total	Adherence	Nonadherence	<i>p</i> -Value
	<i>n</i> = 1125	<i>n</i> = 968	<i>n</i> = 157	
Sex—no. (%)				0.572
Male	759 (67.5)	650 (67.1)	109 (69.4)	
Female	366 (32.5)	318 (32.9)	48 (30.6)	
Age at initial diagnosis of HNSCC, years				0.810
Median (range)	75 (30)	75 (30)	75 (24)	
Tobacco exposure—no. (%)				0.003
Non-smoker	221 (34.5)	203 (36.7)	18 (20.5)	
Current/former smoker	420 (65.5)	350 (63.3)	70 (79.5)	
Pack years				0.013
Median (range)	50 (197)	50 (147)	50 (195)	
Alcohol abuse—no. (%)				0.001
No ethanol consumption	434 (68.6)	391 (71.0)	43 (52.4)	
Ethanol consumption	199 (31.4)	160 (29.0)	39 (47.6)	
Additional cancer diagnoses—no. (%)				0.369
Other cancers	372 (33.1)	325 (33.6)	47 (29.9)	
None	753 (66.9)	643 (66.4)	110 (70.1)	
Number of additional cancer diagnoses				0.642
0	753 (66.9)	643 (66.4)	110 (70.1)	
1	291 (25.9)	255 (26.3)	36 (22.9)	
≥2	81 (7.2)	70 (7.2)	11 (7.0)	
Charlson Comorbidity Index—no. (%)				0.003
≤5	753 (66.9)	664 (68.6)	89 (56.7)	
≥6	372 (33.1)	304 (31.4)	68 (43.3)	
Karnofsky Performance Status—no. (%)				≤0.001
≤70%	604 (53.7)	482 (49.8)	122 (77.7)	
≥80%	521 (46.3)	486 (50.2)	35 (22.3)	
Death due to cancer				≤0.001
Survived	496 (48.8)	461 (52.7)	35 (24.6)	
Non-cancer-associated	94 (9.3)	87 (10.0)	7 (4.9)	
cancer-associated	426 (41.9)	326 (37.3)	100 (70.4)	
HNSCC characteristics				
Site of primary tumour—no. (%)				0.335 ¹
Oropharynx	305 (27.1)	252 (26.0)	53 (33.8)	
Oral cavity	449 (39.9)	393 (40.6)	56 (35.7)	
Larynx	215 (19.1)	186 (19.2)	29 (18.5)	
Hypopharynx	95 (8.4)	81 (8.4)	14 (8.9)	
Nasal/paranasal sinuses	43 (3.8)	39 (4.0)	4 (2.5)	
Nasopharynx	18 (1.6)	17 (1.8)	1 (0.6)	

Table 1. Cont.

Variable	Total	Adherence	Nonadherence	<i>p</i> -Value
	<i>n</i> = 1125	<i>n</i> = 968	<i>n</i> = 157	
P16 in Oropharynx-Carcinoma—no. (%)				0.521
Positive	93 (51.1)	75 (50.0)	18 (56.3)	
Grading—no. (%)				0.002
G1	105 (10.3)	99 (11.4)	6 (4.7)	
G2	657 (64.7)	569 (65.3)	88 (61.5)	
G3	253 (24.9)	204 (23.5)	49 (34.3)	
T classification (T)—no. (%)				≤0.001
T1–2	586 (52.1)	536 (55.4)	50 (31.8)	
T3–4	539 (47.9)	432 (44.6)	107 (68.2)	
N classification—no. (%)				≤0.001
Positive	543 (48.3)	445 (46.0)	98 (62.4)	
M classification—no. (%)				0.087
Positive	44 (3.9)	34 (3.5)	10 (6.4)	
UICC stage (8th edition)—no. (%)				≤0.001
I–II	451 (40.1)	422 (43.6)	29 (18.5)	
III–IV	674 (59.9)	546 (56.4)	128 (81.5)	
Intention of therapy				≤0.001
Curative	860 (76.4)	860 (88.8)	-	
Palliative	183 (16.3)	108 (11.2)	77 (47.8)	
Curative, discontinued	82 (7.3)	-	82 (52.2)	

HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; UICC, Union for International Cancer Control. ¹ The requirements to perform a chi-square test were not fulfilled.

Tumours affected the oropharynx (*n* = 305, 27.1%), oral cavity (*n* = 449, 39.9%), larynx (*n* = 215, 19.1%), hypopharynx (*n* = 95, 8.4%), nasal/paranasal sinuses (*n* = 43, 3.8%) and nasopharynx (*n* = 18, 1.6%). Predominantly, the patients' tumour stage was advanced (59.9% UICC III–IV) at the time of the initial diagnosis. In total, 47.9% (*n* = 539) of the study population were classified T3–4 and in 48.3% of cases (*n* = 543) regional lymph nodes were affected by the HNSCC. Distant metastases were found in 44 patients (3.9%) at the time of diagnosis of HNSCC.

All tumours were confirmed histologically as being of squamous cell origin, and were graded as G1 (*n* = 105, 10.3%), G2 (*n* = 657, 64.7%) or G3 (*n* = 253, 24.9%). In 59.7% of oropharyngeal carcinomas (*n* = 182), the p16-status was available. It was positive in 51.1% of cases (*n* = 93).

The treatment recommendation of the multidisciplinary tumour board included (Figure 1): surgery (*n* = 393, 34.9%), definitive RT/RCT (*n* = 351, 31.2%), surgery with adjuvant RT/RCT (*n* = 246, 21.9%), palliative RT/RCT (*n* = 94, 8.4%), BSC (*n* = 28, 2.5%) and ST (*n* = 13, 1.2%). The tumour board recommended a curative therapy in 88.0% (*n* = 990) of cases. In 6.9% (78/1125) of cases, recommended therapy was discontinued (*n* = 78) and in 7.0% of cases the recommended therapy was rejected (*n* = 79). The treatments received included: surgery (*n* = 449, 39.9%), definitive RT/RCT (*n* = 309, 27.5%), surgery with adjuvant RT/RCT (*n* = 184, 16.4%), palliative RT/RCT (*n* = 89, 7.9%), BSC (*n* = 80, 7.1%) and ST (*n* = 14, 1.2%). The intention of the treatments that were actually implemented was also curative in most cases (*n* = 860, 76.4%).

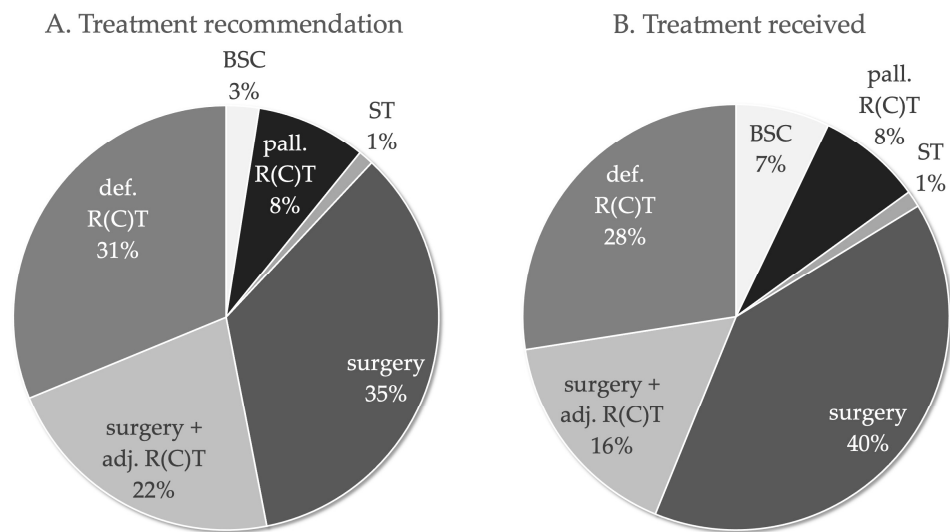


Figure 1. Treatment recommendations of the multidisciplinary tumour board of 1125 patients with HNSCC ≥ 70 years. (A). Treatment recommended and (B). treatment received.

Table 2 show a cross-table comparing the therapy recommended by the tumour board to the therapy actually received. Eighty-two patients (7.3%) originally started with a curative therapy but did not follow through until completion. Approximately 16.3% of the study population received treatment with palliative intent ($n = 183$). The median total dose of curative and palliative radiation was 70.0 and 45.0 Gy, respectively (45.0–75.6 Gy and 15.0–60.0 Gy).

Table 2. Cross-table comparing the recommended therapy to the received therapy.

		Treatment Received						Total
		BSC	Pall. R(C)T	ST	Surgery	Surgery + adj. R(C)T	Def. R(C)T	
Treatment recommendation	BSC	28 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	28 (2.5%)
	Pall. R(C)T	18 (1.6%)	74 (6.6%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	94 (8.4%)
	ST	2 (0.2%)	0 (0.0%)	11 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (1.2%)
	Surgery	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	388 (34.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	393 (34.9%)
	Surgery + adj. R(C)T	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	61 (5.4%)	184 (16.4%)	0 (0.0%)	246 (21.9%)
	Def. R(C)T	28 (2.5%)	13 (1.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	309 (27.5%)	351 (31.2%)
Total		82 (7.3%)	89 (7.9%)	14 (1.2%)	447 (39.7%)	184 (16.4%)	309 (27.5%)	1125 (100%)

BSC, Best Supportive Care; Pall. R(C)T, palliative radio(chemo)therapy; ST, systemic therapy; Adj. R(C)T, adjuvant radio(chemo)therapy; Def. R(C)T, definitive radio(chemo)therapy.

3.2. Predictors for Nonadherence

According to their adherence to the tumour board recommendation, patients were divided into adherent ($n = 968$, 86.0%) and nonadherent ($n = 157$, 14.0%) groups. The TNM classification and UICC stage were significantly more advanced in the nonadherent subgroup ($T p \leq 0.001$; $N p \leq 0.001$; $UICC p \leq 0.001$). In total, 81.5% ($n = 128$) of nonadherent patients were diagnosed with a UICC stage III–IV compared to 56.4% ($n = 546$) of adherent patients. Nonadherent patients died significantly more often in association with their tumour than adherent patients (70.4% versus 37.3%; $p \leq 0.001$). Significant differences in the constitution of the groups were found in tobacco exposure ($p = 0.003$) and alcohol abuse ($p = 0.001$). Approximately 63.3% ($n = 350$) of all adherent patients were smokers, in contrast to 79.5% ($n = 70$) of nonadherent patients. Of all the adherent patients, 29.0%

($n = 160$) consumed larger quantities of alcohol, in contrast to 47.6% ($n = 39$) of nonadherent patients. There was also a difference in the patients' health status (KPS $p \leq 0.001$). A total of 49.8% ($n = 482$) of the adherent subgroup versus 77.7% ($n = 122$) of the nonadherent group did not achieve more than 80% on the KPS. Biological age was significantly lower in nonadherent patients (CCI $p = 0.003$), while chronological age did not have any influence. A CCI of 6 or more was present in 31.4% ($n = 304$) of cases in the adherent subgroup versus 43.3% ($n = 68$) in the nonadherent subgroup.

In the adherent group, the therapy performed was, by definition, identical to the recommended therapy. The recommended curative treatment in nonadherent patients (Figure 2) was surgery with adjuvant RT/RCT in 43.3% of cases, surgery alone in 5.1% and definitive RT/RCT in 34.4%. By contrast, 3.8% of nonadherent patients actually received surgery with adjuvant RT/RCT, 40.8% received surgery only and 7.6% received definitive RT/RCT.

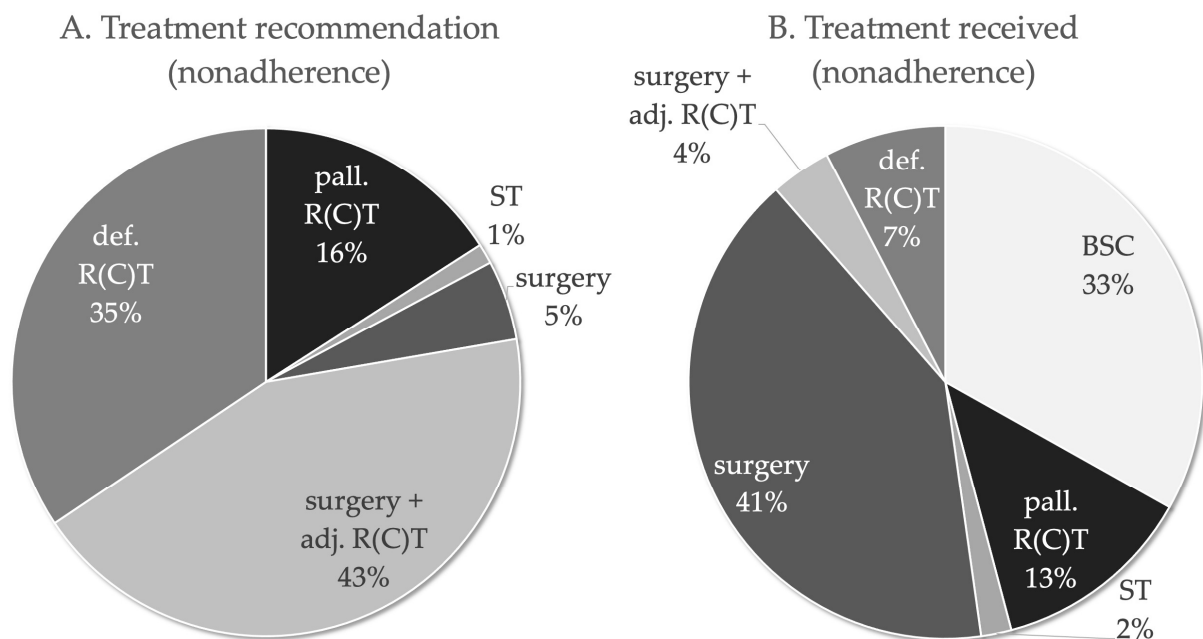


Figure 2. Treatment recommendations of the multidisciplinary tumour board of the nonadherent HN-SCC patients ≥ 70 years. (A). Treatment recommended and (B). Treatment received by nonadherent patients.

There were no cases (0.0%) in which the recommended palliative treatment in nonadherent patients was BSC, whereas it was palliative RT/RCT in 15.9% of cases and ST in 1.3%. By contrast, 33.1% of nonadherent patients actually received BSC, 12.7% of nonadherent patients received palliative RT/RCT and 1.9% of nonadherent patients received ST. Table 3 show a cross-table comparing the therapy recommended by the tumour board with the implementation of the therapy. In total, 28.0% ($n = 44$) of the nonadherent patients rejected adjuvant RT/RCT after surgery, and 23.6% ($n = 37$) of the nonadherent patients interrupted definitive RT/RCT. Three patients refused to complete surgery, i.e., opted not to undergo a recommended re-resection in R1 condition. Approximately 8.9% ($n = 14$) of nonadherent patients discontinued palliative RT/RCT. Forty-eight patients with a curative treatment recommendation according to tumour board opted for a palliative approach including ST, RT/RCT or BSC.

As previously mentioned, in 88.0% ($n = 990$) of cases, the treatment originally recommended by the tumour board was curative. The clinicopathological data of this subgroup are summarised in Supplementary Tables S1–S3. Here, differences between adherent and nonadherent patients were found for the same characteristics as in the whole study population.

Table 3. Cross-table comparing the therapy recommended by the tumour board to the implementation of the therapy.

	Nonadherent		Adherent	Total
	Discontinued	Rejected	Carried out	
Palliative/ BSC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	28 (2.5%)	28 (2.5%)
Pall. R(C)T	14 (1.2%)	11 (1.0%)	69 (6.1%)	94 (8.4%)
ST	0 (0.0%)	2 (0.2%)	11 (1.0%)	13 (1.2%)
Surgery	3 (0.3%)	5 (0.4%)	385 (34.2%)	393 (34.9%)
Surgery + adj. R(C)T	24 (2.1%)	44 (3.9%)	178 (15.8%)	246 (21.9%)
Def. R(C)T	37 (3.3%)	17 (1.5%)	297 (26.4%)	351 (31.2%)
Total	78 (6.9%)	79 (7.0%)	968 (86.0%)	1125 (100%)

BSC, Best Supportive Care; Pall. R(C)T, palliative radio(chemo)therapy; ST, systemic therapy; Adj. R(C)T, adjuvant radio(chemo)therapy; Def. R(C)T, definitive radio(chemo)therapy.

3.3. Long-Term Survival and Disease Free Survival

The mean survival was 63 months (95%CI 57.98–68.75). The 1-, 3- and 5-year OS rates were 70.2, 51.6 and 41.5%, respectively (Figure 3A). Half of all patients ($n = 627$, 55.7%) died during the follow-up period, and in 67.9%, the patient’s death was known to be cancer-related. In 77.5% of cancer-associated deaths ($n = 330$), the tumour stage was already advanced (UICC III–IV) at initial diagnosis. The mean DFS was 118 months (95%CI 111.09–124.05). The 1-, 3- and 5-year DFS rates were 86.0, 74.6 and 68.2%, respectively (Figure 3C).

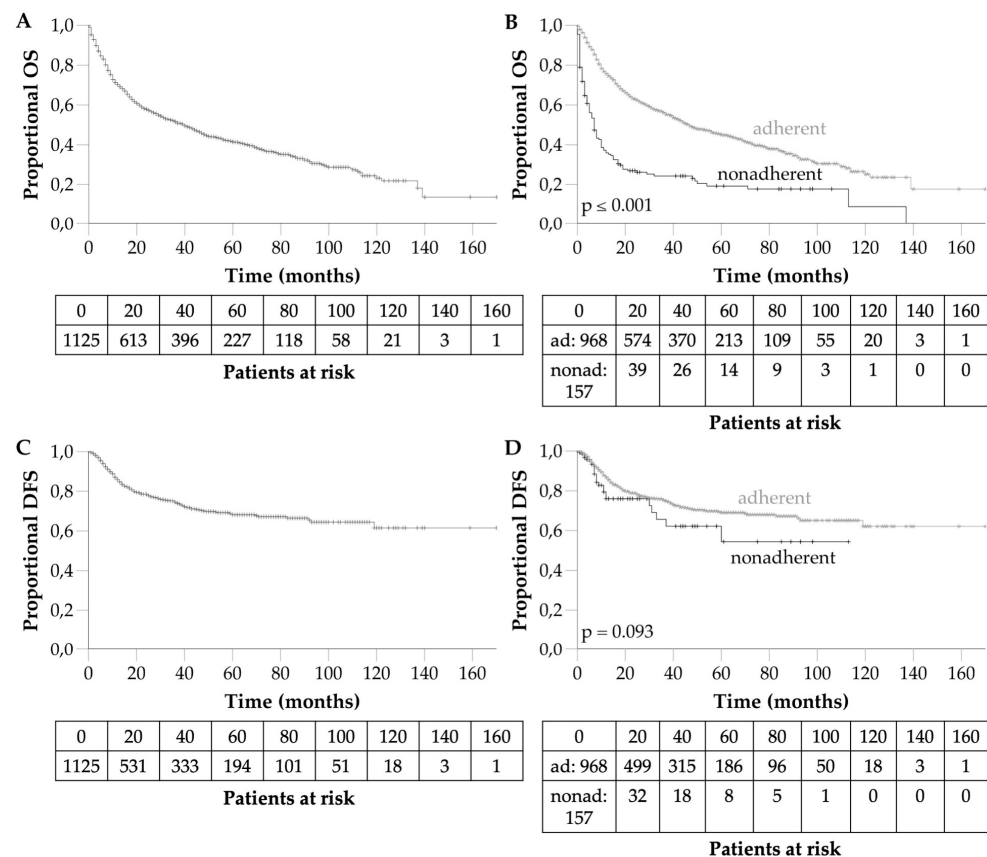


Figure 3. (A). Overall survival of the 1125 patients with HNSCC ≥ 70 years. (B). Overall survival depending on adherence. (C). Disease-free survival of the 1125 patients with HNSCC ≥ 70 years. (D). Disease-free survival depending on adherence. Ad, adherent; nonad, nonadherent.

3.4. Predictors for Survival

Significant predictors for survival are summarised in Table 4. They included both chronological age ($p \leq 0.001$) and biological age (CCI, $p \leq 0.001$), tobacco exposure ($p = 0.001$), alcohol abuse ($p \leq 0.001$), good health (CCI ≤ 5 , $p \leq 0.001$ and KPS $\geq 80\%$, $p \leq 0.001$), T classification ($p \leq 0.001$), lymph node involvement ($p \leq 0.001$), distant metastases ($p \leq 0.001$) and UICC stage ($p \leq 0.001$). Long-term survival in nonadherent patients was significantly worse compared to adherent patients ($p \leq 0.001$, Figure 3B). The 5-year OS was 45.1% for adherent patients compared to nonadherent patients (19.2%). The DFS in nonadherent patients tended to be worse compared to adherent patients ($p = 0.093$, Figure 3D). The multivariate analysis confirmed the independent influence on OS of chronological age, tobacco exposure, biological age, KPS, UICC stage and adherence to treatment recommendation.

In adherent patients, the predictors were mostly identical compared to the whole patient group (Table 4). In nonadherent patients, unlike in adherent patients, age, tobacco exposure, T classification, distal metastases, UICC stage and tumour site did not have any significant impact.

Table 4. Univariate and multivariate analysis of clinicopathologic variables associated with overall survival (Table S4).

Univariate Analysis									
Variable	Total			Adherence			Nonadherence		
	<i>n</i> = 1125	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 968	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 157	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²
Sex			0.664			0.779			0.460
	Male	759	64/41.1	650	69/44.7		109	27/19.5	
	Female	366	60/42.2	318	64/45.8		48	33/19.0	
Age at initial diagnosis of HNSCC			≤0.001			≤0.001			0.062
	70–74 years	506	70/45.9	432	77/50.3		74	33/20.2	
	75–79 years	388	56/40.1	342	61/43.1		46	21/18.5	
	80–84 years	143	51/34.1	114	52/36.3		29	35/24.8	
	85–89 years	61	41/36.2	57	44/38.8		4	4/0.0	
	Older than 90 years	27	20/23.1	23	24/27.8		4	4/0.0	
Tobacco exposure			0.001			0.003			0.664
	Non-smoker	221	70/52.2	203	74/54.7		18	25/27.8	
	Current/former smoker	420	55/35.5	350	60/39.3		70	26/15.7	
Alcohol abuse			≤0.001			≤0.001			0.021
	No ethanol consumption	434	69/52.5	391	46/55.5		43	16/8.2	
	Ethanol consumption	199	40/23.1	160	72/26.8		39	37/22.9	
Additional cancer diagnoses			0.060			0.073			0.080
	Other cancers	372	54/37.1	325	58/40.5		47	19/13.3	
	None	753	67/43.8	643	75/47.6		110	35/21.7	
Charlson comorbidity index			≤0.001			≤0.001			0.025
	≤5	753	74/48.5	644	80/51.5		89	39/25.7	
	≥6	372	39/27.1	304	44/30.6		68	17/11.5	

Table 4. Cont.

Variable	Univariate Analysis								
	<i>n</i> = 1125	Total Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 968	Adherence Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 157	Nonadherence Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²
Karnofsky performance status			≤0.001			≤0.001			0.004
≤70%	604	37/22.8		482	41/25.2		122	23/13.5	
≥80%	521	90/62.4		486	93/64.2		35	55/37.3	
Site of primary tumour			≤0.001			≤0.001			0.361
Oropharynx	305	64/41.6		252	72/47.2		53	22/11.8	
Oral cavity	449	56/42.9		393	58/45.4		56	34/25.2	
Larynx	215	85/50.9		186	92/56.2		29	37/23.9	
Hypopharynx	95	31/15.4		81	25/14.9		14	22/14.3	
Paranasal sinus	43	56/43.4		39	60/45.0		4	23/0.0	
Nasopharynx	18	29/25.8		17	30/27.5		1	6/0.0	
P16 in Oropharynx-Carcinoma			0.191			0.198			0.329
Positive	93	72/49.1		75	80/55.7		18	23/0.0	
Negative	89	54/39.7		75	59/44.8		14	17/10.7	
Grading			0.018			0.188			0.214
G1	105	64/53.4		99	66/54.2		6	34/50.0	
G2	657	65/41.9		569	70/45.4		88	27/19.1	
G3	253	55/37.0		204	61/42.4		49	24/13.4	
T classification			≤0.001			≤0.001			0.064
T1–2	586	86/54.9		536	89/57.3		50	40/30.0	
T3–4	539	41/26.9		432	45/30.0		107	27/14.1	
N classification			≤0.001			≤0.001			0.012
Positive	543	48/29.5		445	53/33.1		98	22/12.9	
Negative	582	76/52.5		523	83/55.2		59	45/29.1	

Table 4. Cont.

Univariate Analysis									
Variable	Total			Adherence			Nonadherence		
	<i>n</i> = 1125	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 968	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 157	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²
M classification			≤0.001			≤0.001			0.182
Positive	44	9/0.0		34	9/0.0		10	7/12.5	
Negative	1081	65/42.9		934	71/46.5		147	32/19.9	
UICC stage (8th edition)			≤0.001			≤0.001			0.333
I–II	451	93/61.4		422	96/63.6		29	34/29.8	
III–IV	674	45/28.5		546	49/31.2		128	29/16.8	
Treatment received			≤0.001			≤0.001			≤0.001
Palliative/ BSC	80	6/0.0		28	7/0.0		52	5/4.3	
Pall. R(C)T	89	12/9.9		69	12/10.2		20	10/10.0	
Surgery	449	91/62.9		385	99/66.9		64	59/38.3	
Surgery + adj. R(C)T	184	65/40.6		178	66/40.7		6	31/33.3	
Def. R(C)T	309	46/32.1		297	48/33.4		12	3/0.0	
ST	14	10/0.0		11	11/0.0		3	5/0.0	
Treatment recommendation			≤0.001			≤0.001			≤0.001
Palliative/ BSC	28	7/0.0		28	7/0.0		-	-	
Pall. R(C)T	94	10/8.4		69	12/10.2		25	5/5.0	
Surgery	393	97/65.5		385	99/66.9		8	5/0.0	
Surgery + adj. R(C)T	246	64/40.4		178	66/40.7		68	58/39.5	
Def. R(C)T	351	42/28.9		297	48/33.4		54	7/5.7	
ST	13	9/0.0		11	11/0.0		2	1/0.0	

Table 4. Cont.

Univariate Analysis									
Variable	Total			Adherence			Nonadherence		
	<i>n</i> = 1125	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 968	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 157	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²
Adherence to treatment recommendation			≤0.001			-			-
Adherent	968	69/45.1		-	-		-	-	
Nonadherent	157	31/19.2		-	-		-	-	
Implementation of therapy			≤0.001			-			≤0.001
Discontinued	78	13/8.5		-	-		78	13/8.5	
Rejected	79	46/29.5			-		79	46/29.5	
Carried out	968	69/45.1		968	69/45.1		-	-	
Intention of therapy			≤0.001			≤0.001			≤0.001
Curative	860	76/49.8		860	76/49.8		-	-	
Palliative	183	9/5.1		108	11/5.9		75	7/5.7	
Curative, discontinued	82	49/32.7		-	-		82	49/32.7	
Multivariate Cox Regression Analysis									
Variable	<i>n</i> = 1125		HR	95% CI		<i>p</i> Value			
Age of diagnosis			1.401	1.112–1.765		0.004			
	≤75	606							
	≥76	519							
Tobacco exposure			1.376	1.065–1.778		0.014			
	Non-smoker	221							
	Current/ former smoker	420							
Charlson comorbidity index			1.419	1.138–1.769		0.002			
	≤5	753							
	≥6	372							

Table 4. Cont.

Variable	Univariate Analysis								
	Total			Adherence			Nonadherence		
	<i>n</i> = 1125	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 968	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²	<i>n</i> = 157	Mean OS (Months/% ¹)	<i>p</i> Value ²
Multivariate Cox Regression Analysis									
Karnofsky performance status				0.536		0.424–0.678			≤0.001
	≤70%	604							
	≥80%	521							
UICC stage (8th edition)				2.040		1.617–2.575			≤0.001
	I–II	451							
	III–IV	674							
Adherence to treatment recommendation				1.779		1.349–2.345			≤0.001
	Adherent	968							
	Nonadherent	157							

noindentOS, overall survival; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; UICC, Union for International Cancer Control; BSC, Best Supportive Care; Pall. R(C)T, palliative radio(chemo)therapy; ST, systemic therapy; Adj. R(C)T, adjuvant radio(chemo)therapy; Def. R(C)T, definitive radio(chemo)therapy. ¹ Proportion of patients alive after a follow-up period of 60 months. ² The *p*-values for the univariate analysis were determined using the log-rank test.

4. Discussion

This study attempted to find predictors for nonadherence to a recommended treatment regimen in elderly patients with HNSCC. The study included 1125 patients older than 70 (and up to 100). The 5-year OS was 41.5%. Predictors for survival included age, tobacco exposure, alcohol abuse, good health, T classification, lymph node involvement, distant metastases, UICC stage and adherence to the recommended treatment. These factors are comparable with the literature [21–28].

Since the definition of “elderly patients” with HNSCC varies in the literature, we decided to set our threshold age at ≥ 70 . Even though this age limit is commonly used in other studies [29–31], there are also different interpretations. Some authors have used a lower (60 and 65 years) [32,33] or higher (80 years) [34,35] minimum age.

We also found some studies on the question of what distinguishes patients who were treated according to the guideline and were adherent from those who were nonadherent [6,7,22,36,37]. The studies used different guidelines as a basis for their research. Derks et al. [7] and Dronkers et al. [6] used the national guidelines published by the Comprehensive Cancer Centre the Netherlands (IKNL), Sanabria et al. [22] used hospital guidelines and Kusaba et al. [36] did not elaborate on the term standard therapy and referred to it as curative recommended therapy. Our approach is most consistent with the definition of Roden et al. [37], in which the recommended therapy is defined as standard therapy in accordance with the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, including patient-specific treatment [38].

In accordance with previous studies, we showed that patients who followed the treatment advice of the multidisciplinary tumour board benefited from a higher OS than patients who discontinued or declined a proposed therapy [6,22,36]. In this context, our results differed significantly from those of Roden et al. [37]. In their study, no significant difference in OS was found between the two patient groups. However, in this study, patients who refused therapy were grouped in the nonadherent group together with those who discontinued therapy. The reasons for discontinuation of therapy were not systematically recorded, but often it was due to deterioration of patients’ general condition that did not allow continuation of therapy and was often accompanied by earlier deaths.

Positive smoking status significantly reduces OS in HNSCC patients [23–25]. According to our research, however, this finding does not apply to the group of nonadherent patients. It appears that when patients deviate from their recommended therapy, smoking status no longer has an impact on OS. The same applies to alcohol abuse.

The tumour stage was a predictive factor for declining or discontinuing a recommended treatment [6,7,22]. With the increasing complexity of the recommended therapy, the adherence to the recommendation decreased. Approximately 28.0% of the nonadherent patients denied adjuvant RT/RCT after surgery, and 23.6% of the nonadherent patients interrupted definitive RT/RCT. The reason for this could be the longer duration of therapy if definitive RT/RCT or surgery with adjuvant RT/RCT are applied. In addition, the fear of side effects, especially from radiation and chemotherapy, could play a role. Furthermore, patients could be satisfied with their putative cancer-free condition after surgery without taking into consideration the importance of adjuvant therapy. Forty-eight patients with curative treatment recommended according to the tumour board received palliative care including ST, RT/RCT or BSC.

In elderly patients, there is a high prevalence of comorbidities. Advanced comorbidity has been shown to cause a marked reduction in life span in patients with HNSCC [26–28], as was corroborated by this study. Comorbidities cause an increased number of severe complications regardless of the therapy type [27,39]. It was previously shown that both KPS and CCI could serve as predictors for OS independently from one another [40]. This is supported by our multivariate analysis. Comorbidities are also an important prognostic factor in elderly patients receiving a standard curative treatment [6,7,22,41].

In this study, biological age and patient health were significant predictors for adherence in contrast to chronological age. However, it is difficult to compare the different studies in

detail, as no uniform index was used to evaluate the comorbidities. For example, the Kaplan–Feinstein Index or the Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) were used [6,7,22,28,42]. The CCI was used by Roden et al. [37], and in contrast to our current study, they could not identify any difference between both groups. One reason may be that considerably more patients were included (1125 vs. 159 patients) in our studies. This study confirms that the health status determined by KPS is an important factor for nonadherence [7,22].

There are other studies that partly address our objective and take greater account of the social status of the patients. For example, some studies suggest that marital status has an important impact on patients' treatment (not limited to but including HNSCC patients) [6,7,43]. The lack of information on patients' social networks may be the main drawback of this study. Another interesting aspect is the patients' attitude to life. Even though being cured is the highest priority among patients in all age groups, it is quite conceivable that older patients, who usually make up a smaller proportion of the study participants, have different priorities and value quality of life to a higher degree [15,44]. Future research remains desirable due to the purely retrospective character of this study.

5. Conclusions

This study gives a comprehensive overview of clinicopathological data on elderly patients suffering from HNSCC treated at a large head and neck tumour centre in Germany. In contrast to chronological patient age, biological age was identified as a significant predictor for adherence. Further predictors for nonadherence include smoking, alcohol abuse, health status, tumour stage and complex therapy such as surgery with adjuvant RT/RCT. These findings need to be verified by prospective study designs.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers14020423/s1>, Table S1: Patient and tumour characteristics of the study population treated with curative intent according to adherence/nonadherence to the tumour board recommendation, Table S2: Cross-table comparing the recommended therapy to the received therapy in patients with a curative recommendation, Table S3: Cross-table comparing the therapy recommended by the tumour board to the implementation of the therapy in patients with a curative recommendation, Table S4: Univariate and multivariate analysis of clinicopathologic variables associated with overall survival of patients with a curative recommendation.

Author Contributions: Conceptualisation, R.G., C.S. and A.C.; formal analysis, R.G. and A.C.; data curation, R.G. and A.C.; writing—original draft preparation, R.G., C.S. and A.C.; writing—review and editing R.G., C.S., M.H., C.D., V.M.H., K.K., I.T., H.O., M.B., P.A., S.D., I.P. and A.C.; visualisation, R.G. and A.C.; resources, C.S., M.H., C.D., V.M.H., K.K., I.T., H.O., M.B., P.A., S.D., I.P. and A.C.; supervision, A.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin, Germany (EA1/256/20; 08.10.2020).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective character of this study.

Data Availability Statement: The data are presented in Tables 1–4 and Supplementary Material Tables S1–S4.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. The World Bank. Life Expectancy at Birth, Total (Years), European Union. Available online: https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=EU&name_desc=false (accessed on 31 March 2021).
2. The World Bank. Life Expectancy at Birth, Total (Years), Germany. Available online: https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=DE&name_desc=false (accessed on 30 August 2021).

3. Smith, B.D.; Smith, G.L.; Hurria, A.; Hortobagyi, G.N.; Buchholz, T.A. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 2758–2765. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Hurria, A.; Dale, W.; Mooney, M.; Rowland, J.H.; Ballman, K.V.; Cohen, H.J.; Muss, H.B.; Schilsky, R.L.; Ferrell, B.; Extermann, M.; et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 2587–2594. [[CrossRef](#)]
5. De Felice, F.; Vetrone, L.; Bulzonetti, N.; Caiazzo, R.; Marampon, F.; Musio, D.; Tombolini, V. Hypofractionated radiotherapy combined with cetuximab in vulnerable elderly patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Med. Oncol.* **2019**, *36*, 68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Dronkers, E.A.; Mes, S.W.; Wieringa, M.H.; van der Schroeff, M.P.; Baatenburg de Jong, R.J. Noncompliance to guidelines in head and neck cancer treatment; associated factors for both patient and physician. *BMC Cancer* **2015**, *15*, 515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Derks, W.; de Leeuw, J.R.; Hordijk, G.J.; Winnubst, J.A. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2005**, *262*, 21–26. [[CrossRef](#)]
8. Juarez, J.E.; Choi, J.; St John, M.; Abemayor, E.; TenNapel, M.; Chen, A.M. Patterns of Care for Elderly Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2017**, *98*, 767–774. [[CrossRef](#)]
9. Lop, J.; Valero, C.; Garcia, J.; Quer, M.; Ganly, I.; Shah, J.P.; Patel, S.G.; Leon, X. Does age influence disease-specific survival in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck? *J. Surg. Oncol.* **2020**, *121*, 1058–1066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Coca-Pelaz, A.; Halmos, G.B.; Stojan, P.; de Bree, R.; Bossi, P.; Bradford, C.R.; Rinaldo, A.; Vander Poorten, V.; Sanabria, A.; Takes, R.P.; et al. The role of age in treatment-related adverse events in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* **2019**, *41*, 2410–2429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. VanderWalde, N.A.; Fleming, M.; Weiss, J.; Chera, B.S. Treatment of older patients with head and neck cancer: A review. *Oncologist* **2013**, *18*, 568–578. [[CrossRef](#)]
12. Rim, C.H.; Yoon, W.S.; Lee, J.A.; Yang, D.S.; Lee, N.K.; Park, Y.J.; Kim, C.Y. Factors predicting intolerance to definitive conventional radiotherapy in geriatric patients. *Strahlenther. Onkol.* **2018**, *194*, 894–903. [[CrossRef](#)]
13. Syrigos, K.N.; Karachalios, D.; Karapanagiotou, E.M.; Nutting, C.M.; Manolopoulos, L.; Harrington, K.J. Head and neck cancer in the elderly: An overview on the treatment modalities. *Cancer Treat. Rev.* **2009**, *35*, 237–245. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Laccourreye, O.; Malinvaud, D.; Holsinger, F.C.; Consoli, S.; Menard, M.; Bonfils, P. Trade-off between survival and laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: The otorhinolaryngology patient’s perspective. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **2012**, *121*, 570–575. [[CrossRef](#)]
15. Yellen, S.B.; Cella, D.F.; Leslie, W.T. Age and clinical decision making in oncology patients. *J. Natl. Cancer Inst.* **1994**, *86*, 1766–1770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Haase, K.; Piwonski, I.; Stromberger, C.; Thieme, N.; Heiland, M.; Beck-Broichsitter, B.; Hofmann, V.M.; Kofla, G.; Sander, S.; Keilholz, U.; et al. Incidence and survival of HNSCC patients living with HIV compared with HIV-negative HNSCC patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2021**, *278*, 3941–3953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Brierley, J.D.; Gospodarowicz, M.K.; Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed.; John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, UK, 2017.
18. Karnofsky, D.A.; Abelmann, W.H.; Craver, L.F.; Burchenal, J.H. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* **1948**, *1*, 634–656. [[CrossRef](#)]
19. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **1987**, *40*, 373–383. [[CrossRef](#)]
20. Lang, T.A.; Altman, D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* **2015**, *52*, 5–9. [[CrossRef](#)]
21. Stromberger, C.; Yedikar, B.; Coordes, A.; Tinhofer, I.; Kalinauskaitė, G.; Budach, V.; Zschaek, S.; Raguse, J.D.; Kofla, G.; Heiland, M.; et al. Prognostic Factors Predict Oncological Outcome in Older Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Treatment. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 566318. [[CrossRef](#)]
22. Sanabria, A.; Carvalho, A.L.; Vartanian, J.G.; Magrin, J.; Ikeda, M.K.; Kowalski, L.P. Factors that influence treatment decision in older patients with resectable head and neck cancer. *Laryngoscope* **2007**, *117*, 835–840. [[CrossRef](#)]
23. Haehl, E.; Ruhle, A.; David, H.; Kalckreuth, T.; Sprave, T.; Stoian, R.; Becker, C.; Knopf, A.; Grosu, A.L.; Nicolay, N.H. Radiotherapy for geriatric head-and-neck cancer patients: What is the value of standard treatment in the elderly? *Radiat. Oncol.* **2020**, *15*, 31. [[CrossRef](#)]
24. Duffy, S.A.; Ronis, D.L.; McLean, S.; Fowler, K.E.; Gruber, S.B.; Wolf, G.T.; Terrell, J.E. Pretreatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 1969–1975. [[CrossRef](#)]
25. Sharp, L.; McDevitt, J.; Carsin, A.E.; Brown, C.; Comber, H. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: Findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2014**, *23*, 2579–2590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Sanabria, A.; Carvalho, A.L.; Vartanian, J.G.; Magrin, J.; Ikeda, M.K.; Kowalski, L.P. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2007**, *14*, 1449–1457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Singh, B.; Bhaya, M.; Stern, J.; Roland, J.T.; Zimble, M.; Rosenfeld, R.M.; Har-El, G.; Lucente, F.E. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: A multi-institutional study. *Laryngoscope* **1997**, *107*, 1469–1475. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

28. Piccirillo, J.F. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* **2000**, *110*, 593–602. [CrossRef]
29. Dequanter, D.; Shahla, M.; Paulus, P.; Boutremans, E.; Lothaire, P. Should older head and neck patients be treated differently? *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* **2011**, *128*, 165–168. [CrossRef] [PubMed]
30. Srinivasalu, V.K.; Subramaniam, N.; Balasubramanian, D.; Kumar, N.; Philip, A.; Susan, A.; Pushpaja, K.U.; Nair, A.R.; Thankappan, K.; Jose, W.; et al. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancers in older patients: Outcomes and their determinants. *Indian J. Cancer* **2019**, *56*, 261–266. [CrossRef]
31. Okuyama, K.; Yanamoto, S.; Michi, Y.; Shibata, E.; Tsuchiya, M.; Yokokawa, M.; Naruse, T.; Tomioka, H.; Kuroshima, T.; Shimamoto, H.; et al. Multicenter retrospective analysis of clinicopathological features and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma in adolescent and young adult patients. *Medicine* **2021**, *100*, e27560. [CrossRef]
32. Hasegawa, Y.; Fukuhara, T.; Fujiwara, K.; Takeuchi, E.; Kitano, H. Treatment Outcomes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Elderly: A Retrospective Study over 7 Years (2003–2009). *Yonago Acta Med.* **2015**, *58*, 9–13.
33. Chen, Y.; Cao, W.; Gao, X.; Ong, H.; Ji, T. Predicting postoperative complications of head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients using random forest algorithm model. *BMC Med. Inform. Decis Mak.* **2015**, *15*, 44. [CrossRef]
34. Bhama, P.K.; Patel, S.A.; Khan, U.; Bhrany, A.D.; Futran, N.D. Head and neck free flap reconstruction in patients older than 80 years. *J. Reconstr. Microsurg.* **2014**, *30*, 523–530. [CrossRef]
35. Clayman, G.L.; Eicher, S.A.; Sicard, M.W.; Razmpa, E.; Goepfert, H. Surgical outcomes in head and neck cancer patients 80 years of age and older. *Head Neck* **1998**, *20*, 216–223. [CrossRef]
36. Kusaba, R.; Sakamoto, K.; Mori, K.; Umeno, T.; Nakashima, T. Laboratory data and treatment outcomes of head and neck tumor patients in the elderly. *Auris Nasus Larynx* **2001**, *28*, 161–168. [CrossRef]
37. Roden, D.; Daniels, K.; Metkus, J.; Goldman, R.; Walsh, A.; Johnson, J.; Hamilton, J.; Keane, W.; Chapman, A.; Bar-Ad, V.; et al. Evaluation of oncologic outcomes in head and neck cancer patients ≥ 80 years old based on adherence to NCCN guideline for postoperative adjuvant treatment. *Head Neck* **2019**, *41*, 4128–4135. [CrossRef]
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437> (accessed on 29 November 2021).
39. Borggreven, P.A.; Kuik, D.J.; Quak, J.J.; de Bree, R.; Snow, G.B.; Leemans, C.R. Comorbid condition as a prognostic factor for complications in major surgery of the oral cavity and oropharynx with microvascular soft tissue reconstruction. *Head Neck* **2003**, *25*, 808–815. [CrossRef] [PubMed]
40. Firat, S.; Byhardt, R.W.; Gore, E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: An institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2002**, *54*, 357–364. [CrossRef]
41. Fang, P.; He, W.; Gomez, D.R.; Hoffman, K.E.; Smith, B.D.; Giordano, S.H.; Jagsi, R.; Smith, G.L. Influence of Age on Guideline-Concordant Cancer Care for Elderly Patients in the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2017**, *98*, 748–757. [CrossRef] [PubMed]
42. Kaplan, M.H.; Feinstein, A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J. Chronic Dis.* **1974**, *27*, 387–404. [CrossRef]
43. Silliman, R.A.; Troyan, S.L.; Guadagnoli, E.; Kaplan, S.H.; Greenfield, S. The impact of age, marital status, and physician-patient interactions on the care of older women with breast carcinoma. *Cancer* **1997**, *80*, 1326–1334. [CrossRef]
44. Gill, S.S.; Frew, J.; Fry, A.; Adam, J.; Paleri, V.; Dobrowsky, W.; Chatterjee, S.; Kelly, C.G. Priorities for the head and neck cancer patient, their companion and members of the multidisciplinary team and decision regret. *Clin. Oncol.* **2011**, *23*, 518–524. [CrossRef]

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Graessle R, Stromberger C, Heiland M, Doll C, Hofmann VM, Klinghammer K, Tinhofer I, Olze H, Beck M, Arens P, Dommerich S, Piwonski I, Coordes A. Predictors for Adherence to Treatment Strategies in Elderly HNSCC Patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14:423. DOI: 10.3390/cancers14020423.

Danksagung

Meine Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.