

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

**Auswirkungen des Ernährungszustandes
bei Kopf-Hals-Tumorpatient:innen unter Radio-(Chemo-)Therapie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jakob Abel

aus Greifswald

Hamburg 2023

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.07.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Birgit-Christiane Zyriax

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Cordula Petersen

INHALT

1	Einleitung.....	5
1.1	Arbeitshypothese und Fragestellungen	5
1.2	Kopf-Hals-Tumoren.....	6
1.2.1	Epidemiologie	6
1.2.2	Tumorklassifikation und Einteilung	7
1.2.3	Ätiologie bzw. Risikofaktoren	8
1.2.4	Klinik und Diagnostik.....	10
1.2.5	Therapie	11
1.2.5.1	Strahlentherapie	11
1.2.5.2	Chemotherapie.....	12
1.2.6	Therapieassoziierte Nebenwirkungen.....	13
1.2.7	Prognose.....	14
1.3	Ernährungsmedizin	15
1.3.1	Ernährung in der Onkologie.....	15
1.3.2	Ernährung bei Kopf-Hals-Tumorpatient:innen	18
1.4	Diagnostik von Mangelernährung.....	19
1.4.1	Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)	19
1.4.2	Nutritional Risk Screening 2002	20
1.4.3	Nutriscore.....	20
1.4.4	Bioelektrische Impedanzanalyse	20
2	Material und Methoden.....	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.2	Studienablauf	24
2.3	Ernährungsmedizinisches Assessment	27
2.4	Evaluation der Lebensqualität	27
2.5	Statistik.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Patientencharakteristika.....	29
3.2	Ernährungsverhalten	32
3.3	Screening auf Mangelernährung	33
3.4	Therapieassoziierte Nebenwirkungen	34
3.5	Lebensqualität	36
3.6	Follow-Up und Überleben.....	37
4	Diskussion.....	40
4.1	Ernährungsmedizin	41
4.2	Screeningmethoden bei Mangelernährung	42
4.3	Nebenwirkungen und prognostische Faktoren.....	42
4.4	Limitationen der Studie	43
4.5	Ausblick und Perspektiven	44

5	Zusammenfassung	46
6	Abkürzungsverzeichnis.....	47
7	Tabellenverzeichnis	48
8	Abbildungsverzeichnis	48
9	Literaturverzeichnis	49
10	Anhang.....	57
11	Publikation	61
12	Danksagung.....	70
13	Lebenslauf.....	71
14	Eidesstattliche Versicherung.....	71

1 EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend den „Empfehlungen für eine geschlechtergerechte Sprache“ der Universität Hamburg nach Möglichkeit eine neutrale Formulierung gewählt oder alternativ ein Gender-Doppelpunkt verwendet. Für einen verbesserten Lesefluss wurden etablierte Schreibweisen in Ausnahmefällen im Maskulinum belassen. Hierbei sind jederzeit alle Geschlechter gemeint.

1.1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNGEN

In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie wurden Patient:innen mit primär kurablen Kopf-Hals-Tumoren via Zufallsprinzip in eine Interventions- sowie eine Kontrollgruppe eingeteilt. Beide Gruppen erhielten die gleiche umfangreiche Diagnostik zu Therapiebeginn und -abschluss, während Patient:innen der Interventionsgruppe zusätzlich intensiv und individualisiert ernährungsmedizinisch beraten wurden. Hierbei wurde vermutet, dass Kopf-Hals-Tumorpatient:innen von einer ernährungsmedizinischen Intervention hinsichtlich Therapierfolg, therapieassoziierten Nebenwirkungen und Lebensqualität profitieren.

In Anlehnung an diese Hypothese sollten im Rahmen der Arbeit folgende Fragestellungen beantwortet werden:

Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe in Bezug auf Überleben, therapieassoziierte Nebenwirkungen (definiert gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE)) und Lebensqualität? Welche ernährungsmedizinischen Parameter sind zuverlässige prognostische Marker für das Gesamtüberleben?

Lässt sich eine Mangelernährung im gewählten Patient:innenkollektiv mithilfe von Fragebögen, Blutuntersuchungen und der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zuverlässig diagnostizieren? Welches Testverfahren kommt als Screening-Tool und welches zur Verlaufskontrolle in Frage?

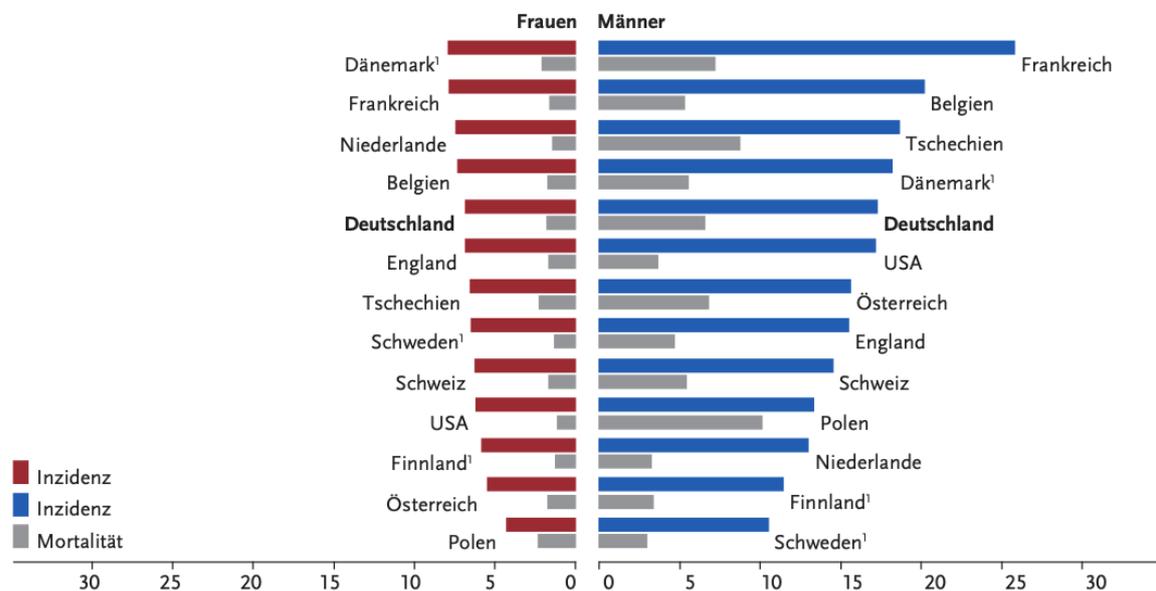
Welchen Einfluss spielt die Compliance der Patient:innen in der Beurteilung dieser Intervention?

Im Rahmen der HEADNUT-Studie wurden mehrere Promotionsprojekte mit unterschiedlichen Schwerpunkten durchgeführt. Die vorliegende Arbeit basiert auf den Ergebnissen der ersten Auswertung im Oktober 2020 und konzentriert sich auf die akuten Effekte während der Therapie und zu den frühen Nachsorgeterminen. Eine Zusammenfassung mit Jakob Abel als Ko-Autor wurde bereits publiziert (Loser *et al.*, 2021). Die detaillierte Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen und der Effekte über den kompletten Nachsorgezeitraum erfolgt in anderen Dissertationen bzw. den zugehörigen Publikationen (Kutz *et al.*, 2022).

1.2 KOPF-HALS-TUMOREN

1.2.1 EPIDEMIOLOGIE

Der GLOBOCAN-Statistik („Global Cancer Observatory“) zufolge wurden im Jahr 2020 weltweit fast 900.000 neue Fälle von Kopf-Hals-Tumoren beobachtet. Dabei beträgt die Prävalenz schätzungsweise 2,25 Millionen (IARC - WHO, 2020). In Deutschland wurden im Jahr 2018 insgesamt 14.310 neue Fälle von Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10: C00-C14) registriert, davon waren 9.820 Männer. Zusätzlich waren 3.310 Patient:innen an Kehlkopfkarcinomen (ICD-10: C32) erkrankt, die als Entität zu den Kopf-Hals-Tumoren gezählt werden, sich in Therapie und Prognose aber häufig unterscheiden. Für das Jahr 2022 wurde eine leichte Zunahme auf insgesamt 17.840 neuerkrankte Patient:innen prognostiziert, begründet durch den demografischen Wandel und eine Zunahme der Fälle bei weiblichen Patientinnen (Robert-Koch-Institut, 2021). Im internationalen Vergleich der Neuerkrankungsraten liegt Deutschland im oberen Mittelfeld (siehe Abbildung 1). Die Inzidenzen steigen mit dem Alter an, wobei es einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt gibt (Robert-Koch-Institut, 2021).



¹ Angaben ohne C10.1

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Inzidenz bzw. Mortalität) nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C00-C14, 2017-2018 oder letztes verfügbares Jahr; je 100.000 (Abb. 3.2.7 aus „Krebs in Deutschland“, Seite 35 (Robert-Koch-Institut, 2021))

Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Überlebenschancen (siehe „Prognose“) können auf ein unterschiedliches Risikoverhalten z.B. Tabak- und Alkoholkonsum zurückgeführt werden. Gleichzeitig werden bei Frauen häufiger frühe Tumorstadien diagnostiziert als bei Männern (Robert-Koch-Institut, 2021) und die anatomischen Tumorlokalisationen

unterscheiden sich: Während bei Frauen die Tumore der Mundhöhle und des Oropharynx am häufigsten sind, finden sich bei den Männern zusätzlich sehr häufig Kehlkopf-Malignome. In den letzten Jahren beobachtete man bei Männern außerdem eine Zunahme der Oropharynxkarzinome, was am ehesten auf eine erhöhte Infektionsrate mit dem Humanen-Papilloma-Virus (HPV) zurückzuführen ist (Robert-Koch-Institut, 2016).

Aufgrund ihrer Häufigkeit und der aufwendigen, multimodalen Therapie verursachen Kopf-Hals-Tumore hohe Kosten für das Gesundheitssystem, die sich im Jahr 2020 auf 996 Millionen Euro beliefen (Statistisches Bundesamt, 2020).

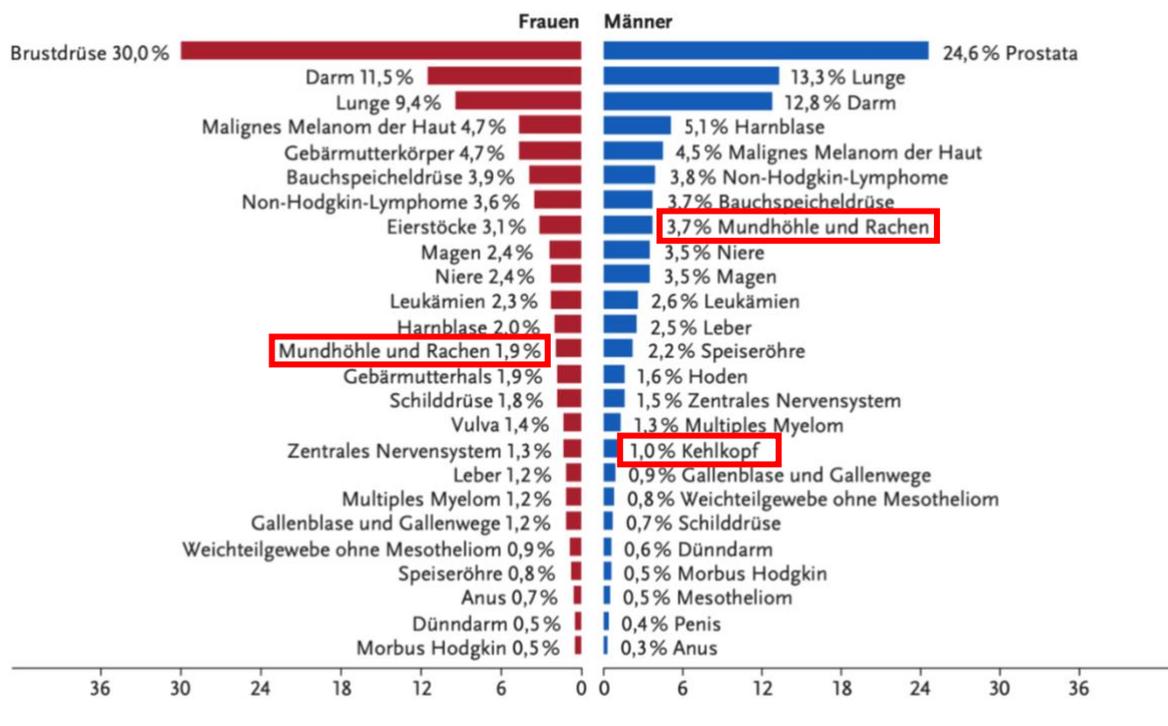


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs). Hervorgehoben die Tumore von Mundhöhle und Rachen (Abb. 3.0.1 aus „Krebs in Deutschland“ Seite 24 (Robert-Koch-Institut, 2021))

1.2.2 TUMORKLASSIFIKATION UND EINTEILUNG

Nach der “Union Internationale Contre le Cancer” (UICC) werden Kopf-Hals-Tumoren mit der TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2018 modifiziert) beschrieben, entsprechend klassifiziert und in Stadien eingeteilt. Dabei sind Tumorgröße und -invasionstiefe (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierungsgrad (M) notwendige Parameter. Nach einer Biopsie oder Operation wird ein histologisches Grading (G1-G4) sowie eine Klassifikation des Residualtumors (R0-R2) durchgeführt. Das Tumorstadium beeinflusst die Therapieentscheidungen und hat einen prognostischen Wert.

Tabelle 1: Stadieneinteilung anhand der UICC- und TNM-Klassifikation am Beispiel der Larynxtumore (Tis – Carcinoma in situ) (Wittekind, 2017)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVa	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stadium IVb	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Zu den typischen Lokalisationen der Kopf-Hals-Tumore zählen Lippe, Mundhöhle, Pharynx (Naso-, Oro- und Hypopharynx), Larynx (Supraglottis, Glottis und Subglottis) und Nasenhöhle mit angrenzenden Siebbeinzellen (Wittekind, 2017).

Bis zu 90% der Kopf-Hals-Tumoren gehen als Plattenepithelkarzinom von den Epithelien aus. Daneben gibt es es auch Adenokarzinome, maligne Melanome und Lymphome in diesem Bereich. Im Folgenden soll es vor allem um Erstere gehen. Dabei ist zu beachten, dass Plattenepithelkarzinome eine heterogene Gruppe darstellen und sich in ihrer Molekulargenetik mitunter deutlich unterscheiden (Pai and Westra, 2009). Bei Oropharynxkarzinomen wird deshalb zum Beispiel mittels Immunhistochemie zwischen den p16 (bzw. HPV)-positiven und -negativen unterschieden (siehe „Ätiologie bzw. Risikofaktoren“), was Einfluss auf die jeweiligen TNM-Klassifikationsmatrizen nimmt (National Comprehensive Cancer Network, 2022; Wittekind, 2017).

1.2.3 ÄTIOLOGIE BZW. RISIKOFAKTOREN

Zu den Hauptrisikofaktoren für Kopf-Hals-Tumore zählt das Tabakrauchen, da hierbei direkt karzinogene und mutagene Inhaltsstoffe im Tabakrauch (z.B. Nikotin) auf die Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes wirken (Tonini *et al.*, 2013). Das Risiko zu erkranken hängt von Frequenz, Dauer und Gesamtmenge des Tabakkonsums ab (Radoi and Luce, 2013). Es wurde außerdem beobachtet, dass der Larynx besonders empfindlich auf den karzinogenen Tabakrauch reagiert (Hashibe *et al.*, 2009), wohingegen der Konsum von Kau- oder Schnupftabak insbesondere die Tumore der Mundhöhle begünstigt (Wyss *et al.*, 2016).

Der zweite Hauptrisikofaktor ist der Alkoholkonsum. Auch hier hängt das Risiko von täglichem Konsum, der Konsumdauer und der Menge an insgesamt konsumiertem Alkohol ab. Die Art des

alkoholischen Getränks ist von untergeordneter Bedeutung (Radoi and Luce, 2013). Werden Alkohol und Tabak gemeinsam konsumiert, vervielfacht sich das Risiko. Im Rahmen des „International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium“ (INHANCE) wurde festgestellt, dass die Odds Ratio (OR) für alleinigen Nikotinkonsum bei 2,37 (95% CI: 1,66-3,39) und bei alleinigem Alkoholkonsum bei 1,06 (95% CI: 0,88-1,28) liegt. Der kombinierte Konsum hingegen zeigte mit 5,73 (95% CI: 3,62-9,06) eine höhere OR. Die Autoren wiesen allerdings darauf hin, dass sich ungefähr 28% der Fälle weder auf Alkohol- noch auf Tabakkonsum zurückführen lassen (Hashibe *et al.*, 2009).

Das Humane-Papilloma-Virus, ein DNA-Virus, wird in Low- und High-risk Typen unterteilt, von denen insgesamt über 100 verschiedene bekannt sind (Kobayashi *et al.*, 2018). Über die Produktion verschiedener Proteine kann das Virus Tumorsuppressorproteine inhibieren, was zu einer Dysregulation des Zellzyklus der virusinfizierten Zelle führen kann. Im Laufe dieses Vorganges wird das Protein p16 überexprimiert, weshalb es als immunhistochemischer Surrogatmarker zur HPV-Diagnostik verwendet werden kann (neben Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und in-situ-Hybridisierung der HPV-DNA). Als sexuell übertragbare Infektion, wird die HPV-Infektion begünstigt durch wechselnde Sexualpartner und Oralverkehr (Heck *et al.*, 2010). In Deutschland wird die Grundimmunisierung gegen Humane-Papilloma-Viren für Mädchen und Jungen vor dem ersten Sexualkontakt (im Alter von 9-14 Jahren) von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen (Robert-Koch-Institut, 2018).

Seit ungefähr zwanzig Jahren ist bekannt, dass eine HPV-Infektion einen Risikofaktor für Kopf-Hals-Tumore darstellt und auch die Entstehung von gynäkologischen und urologischen Tumoren (vor allem dem Zervix-Karzinom) sowie dem Analkarzinom begünstigt (Kobayashi *et al.*, 2018). Der HPV-Status ist im Bereich der Kopf-Hals-Tumoren vor allem bei den Oropharynxkarzinomen prognostisch relevant, da HPV-assoziierte Tumoren ein besseres Ansprechen auf die Radio-(chemo-)therapie zeigen (Fakhry *et al.*, 2008). Im Gegensatz dazu lassen sich Nasopharynx-Karzinome häufig mit einer Infektion durch das weit verbreitete, ebenfalls onkogene Epstein-Barr-Virus (EBV) in Verbindung bringen (Holmes and Wenig, 2018).

Ein weiterer bedeutsamer Risikofaktor für Kopf-Hals-Tumore ist, neben fehlender oder mangelhafter Mundhygiene, ein niedriger sozioökonomischer Status (Radoi and Luce, 2013). Außerdem wird die (berufliche) Exposition mit Formaldehyd, Holz- oder Kohlestaub, Asbest oder Schweißrauch mit der Entstehung von Kopf-Hals-Malignomen assoziiert (Awan *et al.*, 2018).

In mehreren Studien wurde eine inverse Korrelation zwischen Obst- und Gemüsekonsum und dem Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen gefunden (Radoi and Luce, 2013; Freedman *et al.*, 2008). Eine Studie im Rahmen des INHANCE konnte einen positiven Effekt von Kaffee nachweisen (Galeone *et al.*, 2010). Im Gegensatz dazu ist der Konsum von verarbeitetem Fleisch mit einem erhöhten Risiko für Kopf-Hals-Tumore verbunden (Butler *et al.*, 2017).

1.2.4 KLINIK UND DIAGNOSTIK

Typische Symptome von Kopf-Hals-Tumoren sind Dysphagie, Heiserkeit, Ulzerationen im Bereich der Mund-, Rachen- und Nasenschleimhäute, Schmerzen sowie der sogenannte „neck lump“ (eine tastbare Raumforderung am Hals) (Douglas *et al.*, 2018). Auch eine Erythroplakie oder Erythroleukoplakie in der Mundhöhle können abklärungsbedürftige Hinweise auf Kopf-Hals-Tumore sein. Bereits das Vorhandensein einzelner Symptome kann einen prognostischen Einfluss haben, da früher eine Diagnostik initiiert werden kann. Douglas *et al.* beobachteten ein medianes Überleben von Patient:innen mit Larynxkarzinomen und Heiserkeit von 5,9 Jahren, wohingegen Patient:innen ohne Heiserkeit nur ein medianes Überleben von 2,6 Jahren aufwiesen (Douglas *et al.*, 2018).

Da viele Symptome jedoch erst bei fortgeschrittenen Tumorstadien auftreten bzw. bemerkt werden, ist eine genaue Diagnostik und klinisches Staging notwendig, um auch asymptomatische (Zweit-)karzinome zu entdecken. In der körperlichen Untersuchung von Mund, Rachen und Nase können verdächtige Schleimhautläsionen und malignitätsverdächtige Raumforderungen initial erfasst werden. Mithilfe bildgebender Verfahren, wie Computer- (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) aber auch Sonografie, werden diese hinsichtlich Größe und Beziehung zu umliegenden Strukturen, sowie Lymphknotenbeteiligung genauer beschrieben (initiales Staging). Zur Diagnosesicherung erfolgt eine Biopsie, zum Beispiel im Rahmen einer Panendoskopie, und gegebenenfalls eine Positronen-Emissionstomographie. Je nach Tumorentität und geplanter Therapie können zusätzlich eine Sprach- und Schluckdiagnostik sowie audiologische und zahnärztliche Untersuchungen durchgeführt werden, um den prätherapeutischen funktionellen Status zu eruieren. (National Comprehensive Cancer Network, 2022).

Prognostisch relevante klinische Faktoren sind extrakapsuläres Tumorwachstum, zervikaler Lymphknotenbefall und Fernmetastasen (Wittekind, 2017). Die Fernmetastasierungsraten der Kopf-Hals-Tumore variieren in der Literatur abhängig von Diagnosezeitpunkten und -kriterien zwischen 3 und 50%. Dabei sind die häufigsten Lokalisationen für Fernmetastasen: die Lunge (70-85%), die Knochen (15-39%) und die Leber (10-30%) (Takes *et al.*, 2012).

1.2.5 THERAPIE

Die Therapie der Kopf-Hals-Tumore erfolgt in multidisziplinärer Zusammenarbeit und ist eine patientenindividuelle Kombination aus Operation, Radio-, Chemo- und Immuntherapie, die in Abhängigkeit vom klinischen Zustand festgelegt wird. Während frühe Stadien (UICC I-II) häufig zunächst unimodal behandelt werden (Strahlentherapie oder Operation), wird bei fortgeschrittenen Tumoren meist ein multimodaler Ansatz im Sinne einer adjuvanten Radio-(Chemo-)Therapie nach möglichst vollständiger Resektion in kurativer Absicht gewählt. Bei Inoperabilität ist eine definitive Radiochemotherapie eine weitere mögliche Therapieoption. Eine besondere Herausforderung stellt die Schonung wichtiger anatomischer Strukturen zum Funktionserhalt des gesamten oberen Aerodigestivtraktes dar. Zu den sogenannten „organs at risk“ (OAR) zählen unter anderem das Gehirn, das Rückenmark und die Hirnnerven. Auch die Speicheldrüsen, die angrenzende Schleimhaut sowie die Muskeln des Mund-Rachenbereiches sollten nach Möglichkeit intakt bleiben (National Comprehensive Cancer Network, 2022).

Bei der operativen Therapie kann je nach Tumorlokalisierung eine Neck-Dissection erforderlich sein. Dabei entscheidet unter anderem die Tatsache, ob der Tumor die Mittellinie überschreitet, darüber, ob eine ipsilaterale oder bilaterale Neck-Dissection vorgenommen wird. Prinzipiell ist die selektive Neck Dissection der radikalen in Hinsicht auf die Erhaltung der Funktionalität überlegen und in Bezug auf die Prognose nicht unterlegen; allerdings stellt sie nicht immer eine ausreichende Therapieoption dar (Teymoortash and Werner, 2013; National Comprehensive Cancer Network, 2022).

Supportive Maßnahmen, wie zum Beispiel Ernährungstherapie (zur Vermeidung einer Mangelernährung – siehe auch „Ernährung bei Kopf-Hals-Tumorpatient:innen“), schmerztherapeutische Behandlung und psychoonkologische Betreuung, werden ergänzend bedarfsgerecht empfohlen (National Comprehensive Cancer Network, 2022).

1.2.5.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie im Allgemeinen beruht auf der zerstörenden Wirkung ionisierender Strahlung, unter anderem durch Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen und die Wirkung freier Radikale. Dabei gilt es, einen möglichst großen Teil der applizierten Strahlung auf den Tumor zu richten und benachbarte OARs weitestgehend zu schonen.

Moderne Techniken benötigen zur Planung eine computertomographische Bildgebung, die – gegebenenfalls kombiniert mit anderen radiologischen Bildgebungsverfahren – zur Erstellung einer dreidimensionalen Computersimulation des Tumolvolumens und der OARs verwendet wird. Anschließend können die Bestrahlungsfelder zum Beispiel mithilfe eines Multilammellenkollimators (MLC) und eines beweglichen Linearbeschleunigers präzise von gesundem Gewebe abgegrenzt werden (American College of Radiology, Revised 2016b). Seit ungefähr dreißig Jahren gibt es

außerdem das Prinzip der Intensitätsmodulierten-Radiotherapie (IMRT), bei der zusätzlich die Strahlen in ihrer Energie bzw. Intensität so variieren, dass sie im Tumervolumen eine höhere Dosis applizieren als im umliegenden Gewebe (American College of Radiology, Revised 2016a). Heutzutage ist die IMRT in der Radiotherapie der Kopf-Hals-Tumoren als Goldstandard etabliert (Razfar *et al.*, 2016).

Da sich eine maligne Raumforderung unter der Strahlentherapie im besten Fall verkleinert und gleichzeitig als Nebenwirkungen Schleimhautschwellungen und andere anatomische Veränderungen auftreten können, verschiebt sich im Laufe der Bestrahlung auch das Zielvolumen. So kann es notwendig sein, eine erneute Bildgebung zur Bestrahlungsplanung durchzuführen und unter laufender Radiotherapie das Bestrahlungsvolumen zu modulieren (Gregoire, Langendijk and Nuyts, 2015).

Im Allgemeinen sieht der Bestrahlungsplan bei Kopf-Hals-Tumoren mit kurativer Therapieintention eine Gesamtdosis von 60-70 Gray (Gy) vor, verteilt auf Einzelfractionen zwischen 1,8 und 2,2 Gy (National Comprehensive Cancer Network, 2022). Die Fraktionierung erhöht hierbei die Verträglichkeit, da sich das gesunde Gewebe besser regenerieren kann. Alternative Therapieschemata, wie die hyperfraktionierte oder die akzelerierte Strahlentherapie, können in bestimmten Kopf-Hals-Tumoren das Überleben und die lokoregionale Kontrolle signifikant verbessern (Tallari *et al.*, 2017; Baujat *et al.*, 2010).

1.2.5.2 Chemotherapie

Im Behandlungskonzept der Kopf-Hals-Tumoren wird eine systemisch wirkende Chemotherapie meistens begleitend zur Strahlentherapie als kombinierte Radiochemotherapie eingesetzt. Der Therapiestandard ist eine platinbasierte Chemotherapie (z.B. mit Cisplatin). Alternativen dazu sind Carboplatin und 5-Fluoruracil, wobei die Datenlage hierbei widersprüchlich oder nicht ausreichend ist, um einen Vorteil gegenüber Cisplatin eindeutig zu belegen (Winquist *et al.*, 2017). Die Wirkung von Cisplatin basiert auf der Tatsache, dass es Purinbasen in der DNA verbindet, um dadurch DNA-Schäden und letztendlich die Apoptose auszulösen (Dasari and Tchounwou, 2014). Dabei weist Cisplatin eine strahlensensitivierende Wirkung auf, was die besonders gute Effektivität der kombinierten Radiochemotherapie erklärt (Bernier *et al.*, 2004).

Das optimale Dosierungsschema in der platinbasierten Chemotherapie ist Gegenstand aktueller Forschung. So wird davon ausgegangen, dass eine kumulative Cisplatindosis von 200 mg/m² nötig ist, um einen positiven Effekt auf den Tumor zu erzielen (Strojan *et al.*, 2016). Man unterscheidet ein wöchentliches und ein dreiwöchentliches Therapieregime, bei dem 40 mg/m² bzw. 100 mg/m² verabreicht werden. Während das wöchentliche Chemotherapieschema mit weniger Nebenwirkungen und besserer Compliance verbunden ist, erreicht man mit dem dreiwöchentlichen häufiger die oben erwähnte relevante Cisplatindosis von 200 mg/m².

In Bezug auf das krankheitsfreie Überleben sind beide Varianten allerdings von vergleichbarem Nutzen (Szturz *et al.*, 2017; Melotek *et al.*, 2016).

Alternativen zur klassischen, platinbasierten Chemotherapie sind die zielgerichtete Therapie und die Immuntherapie. Momentan etabliert ist die Inhibition des „epidermal growth factor receptor“ (EGFR) mit dem Antikörper Cetuximab, vor allem bei fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren oder Rezidiven. Darüber hinaus kommen sogenannte Checkpoint-Inhibitoren (z.B. Pembrolizumab) zur Anwendung (National Comprehensive Cancer Network, 2022). Weitere Medikamente, die in andere onkogene bzw. tumorsuppressive Signalwege eingreifen, befinden sich teilweise in frühen klinischen Studien (Rieke, Klinghammer and Keilholz, 2016).

1.2.6 THERAPIEASSOZIIERTE NEBENWIRKUNGEN

Neben den allgemeinen Operationsrisiken, wie bspw. Blutungen, Schmerzen, Infektionen und Wundheilungsstörungen, sind bei der Resektion eines Kopf-Hals-Tumors einige Langzeitfolgen besonders typisch. Dazu zählt eine eingeschränkte Mobilität der Schulter, ausgelöst durch eine Verletzung des Nervus accessorius, die besonders nach einer Neck Dissection auftritt. Dies betrifft bis zu 77% der Patient:innen (Carr, Bowyer and Cox, 2009; Cohen *et al.*, 2016). Die Bewegung des Halses kann hierdurch ebenfalls beeinträchtigt und/oder schmerzhaft sein. Außerdem kann es durch Fibrosierung und Narbenbildung im Operationsgebiet zu Funktionseinschränkungen kommen, die sich als Strikturen, Dysphagie und Trismus präsentieren (Cohen *et al.*, 2016).

Die Nebenwirkungen der Radiatio sind abhängig vom angewandten Therapiekonzept. Dabei spielen besonders die Gesamtstrahlendosis und erfolgreiche Aussparung der OARs eine Rolle. Ab einer kumulativen Dosis von 30-40 Gy, was in den meisten Therapieregimen einer Bestrahlungsdauer von 3-4 Wochen entspricht, treten häufig Mundtrockenheit, orale Mukositis sowie Radiodermatitis auf. Die Xerostomie, die bis zu 90% der Patient:innen im Laufe der Therapie entwickeln, hat verschiedene Folgen. Akut wird das Ess- und Trinkverhalten negativ beeinflusst, was häufig in Gewichtsverlust resultiert. So entwickeln bis zu 88% der Kopf-Hals-Tumorpatient:innen eine Unterernährung in Zusammenhang mit der Strahlentherapie (Unsal *et al.*, 2006). Später kann die durch geschädigte Parotiden verminderte Speichelproduktion zur Dekalzifikation der Zähne führen und begünstigt langfristig die Entstehung von Karies (Villa and Sonis, 2016). Aufgrund der wiederholten Beeinträchtigungen des Gewebes durch die Strahlentherapie zählen großflächige Fibrosen der Haut und der Schleimhäute zu den Spätfolgen der Strahlentherapie (Villa and Sonis, 2016). Andere langfristige Nebenwirkungen der Radiatio sind Osteoradionekrosen des Kiefers sowie (zervikale) Lymphödeme (Cohen *et al.*, 2016).

Unerwünschte Therapieeffekte der Chemotherapie im Allgemeinen sind z.B. Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Haarausfall, Neuro- und Nephrotoxizität (Cohen *et al.*, 2016). Beim häufig verwendeten Cisplatin kommen Ototoxizität und

Mukositis als speziellere Nebenwirkungen dazu. Auch Beeinträchtigungen der Hämatopoese, im Sinne einer Myelosuppression mit zum Beispiel Anämie, Leuko- oder Thrombozytopenie, sind häufig (Villa and Sonis, 2016).

Der monoklonale EGFR-Antikörper Cetuximab zeigt verschiedene dermatologische Nebenwirkungen. Am häufigsten sind Ausschlag (im Sinne eines akneiformen Exanthems), Hauttrockenheit und Juckreiz. Diese können in der Regel allerdings empirisch und unkompliziert erfolgreich behandelt werden (Agero *et al.*, 2006).

Die psychosozialen Effekte, denen Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren ausgesetzt sind, sind nicht zu vernachlässigen. So ist die Krankheit mit Unsicherheit, Stress und Angst assoziiert und wird als Einschnitt in das tägliche Leben wahrgenommen (Lang *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2016). Auch depressive Symptome und Störungen des Körperbildes stellen häufig eine Herausforderung dar (Cohen *et al.*, 2016). Des Weiteren wurde im Vergleich zu allen Krebs-Überlebenden eine deutlich erhöhte Suizidrate unter den Überlebenden der Kopf-Hals-Tumore festgestellt (Osazuwa-Peters *et al.*, 2018).

1.2.7 PROGNOSE

Das 5-Jahres-Überleben von Kopf-Hals-Tumorpatient:innen ist mit 52% bei Männern und 62% bei Frauen relativ gering, verglichen mit der durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate bei allen Krebserkrankungen zusammen mit 61% (Männer) bzw. 66% (Frauen) (Robert-Koch-Institut, 2021). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass viele Patient:innen auch an Komorbiditäten versterben, verbunden mit dem individuellen Risikoverhalten (Alkohol- und Nikotinabusus) (Brockstein, 2011). Entsprechend ist die durchschnittliche Lebenserwartung in der Population der Kopf-Hals-Tumorpatient:innen auch unabhängig von der tumorassoziierten Mortalität um 6,5 Jahre kürzer als in der Normalbevölkerung (Massa *et al.*, 2017).

Besonders gefürchtet bei Kopf-Hals-Tumoren sind Rezidive und Metastasen. In den USA erkranken schätzungsweise die Hälfte aller Patient:innen im Zeitraum von fünf Jahren an einem Rezidiv. Dabei können radikalere Therapieoptionen in kurativer Absicht, wie zum Beispiel die Laryngektomie, in einigen Fällen eine Heilung herbeiführen. Oft wird jedoch zugunsten eines palliativen Therapiekonzept zusammen mit dem Patienten entschieden (Brockstein, 2011).

Tribius *et al.* konnten zeigen, dass sich die Lebensqualität nach IMRT bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren signifikant verschlechtert. Sie beobachteten, dass sich die Domänen Schmerz, soziale Funktionsfähigkeit und globaler Gesundheitszustand ein Jahr nach der Therapie gegenüber den Baseline-Daten zwar verbessert hatten; einige Residuen, beispielsweise Mundtrockenheit, blieben allerdings über den Nachsorgezeitraum hinaus bestehen (Tribius *et al.*, 2015).

1.3 ERNÄHRUNGSMEDIZIN

Der WHO zufolge besteht eine gesunde Ernährung aus einer ausgewogenen Nahrungsaufnahme, angepasst an den Energiebedarf des Körpers. Mithilfe dieser kann das Risiko für verschiedene (Volks-)Krankheiten reduziert werden, unter anderem Diabetes, koronare Herzkrankheit, aber auch Krebs (World Health Organization, 2020). Auf der anderen Seite kann eine falsche oder mangelhafte Ernährung bestimmte Erkrankungen verursachen bzw. begünstigen.

Grundsätzlich orientiert sich der Nahrungsbedarf am täglichen Energieumsatz. Dieser setzt sich zusammen aus dem Grundumsatz und der Energie, die für körperliche Aktivität und nahrungsinduzierte Thermogenese verbraucht wird. Einen zusätzlichen Energieverlust erfährt der Körper durch Stress im Allgemeinen und thermoregulatorische Prozesse, wie Schwitzen oder Zittern. Normwerte für den Grundumsatz kann man entweder aus entsprechenden Tabellen entnehmen oder mithilfe der Harris-Benedict-Formel näherungsweise berechnen.

$$\text{Für Männer: } h = 66,473 + 13,752 \times w + 5,003 \times s - 6,755 \times a$$

$$\text{Für Frauen: } h = 655,096 + 9,563 \times w + 1,850 \times s - 4,676 \times a$$

Formel 1: Harris-Benedict-Formel für Männer und Frauen. h = total heat production per 24 hours (Grundumsatz), w = weight in kilograms (Körpergewicht), s = stature in centimetres (Körpergröße), a = age in years (Alter in Jahren). (Harris and Benedict, 1918)

Dabei ist zu beachten, dass sich eine gesunde Ernährung primär an der Zusammensetzung der Makronährstoffe und der ausreichenden Zufuhr von Mikronährstoffen, wie zum Beispiel Vitaminen oder Spurenelementen, orientiert, da der Energiebedarf mit Makronährstoffen mit einer modernen, westlichen Ernährung meistens gedeckt ist (Biesalski, 2017). Bspw. wird empfohlen, dass ein Erwachsener pro Tag 400g Obst und Gemüse zu sich nimmt, und eine tägliche Menge an jodiertem Speisesalz von fünf Gramm nicht überschreitet (World Health Organization, 2020).

1.3.1 ERNÄHRUNG IN DER ONKOLOGIE

Bei onkologischen Patient:innen beobachtet man oft einen Gewichtsverlust, der nicht ausschließlich auf eine verminderte Nahrungsaufnahme, sondern auch auf einen erhöhten Grundumsatz zurückzuführen ist (resting energy expenditure, REE) (Bosaeus *et al.*, 2001). Auslösende Faktoren dafür sind das Tumorwachstum sowie eine durch verschiedene Zytokine vermittelte systemische Inflammation. Zusätzlich verlieren die Patient:innen Muskeln durch körperliche Inaktivität (Biesalski, 2017). Der Gewichtsverlust bzw. die Mangelernährung ist ein entscheidender prognostischer Faktor bei Tumorpatient:innen und beeinflusst sowohl die Überlebenszeit als auch Therapieansprechen und Nebenwirkungen (Arends, 2015).

Allgemein wird für onkologische Patient:innen eine Tageskalorienzufuhr von 25-30 kcal/kg Körpergewicht pro Tag empfohlen, abhängig vom individuellen Aktivitätslevel (PAL-Index). Dabei

sollten insbesondere Proteine ausreichend aufgenommen werden (1,2-1,5 g pro kg Körpergewicht), um den durch systemische Inflammation und Inaktivität ausgelösten Proteinverlust auszugleichen (Arends, 2015). Ein Proteinmangel, repräsentiert u.a. durch einen verminderten Serum-Albumin-Wert, erhöht die Mortalität bei Tumorerkrankungen signifikant (Phillips, Shaper and Whincup, 1989). Weiterhin wird empfohlen, mindestens 35% der Energie in Form von Fett aufzunehmen, da aufgrund einer bei onkologischen Patient:innen gehäuft beobachteten Insulinresistenz die Verwertung von Kohlenhydraten gestört ist, während die Verarbeitung von Fetten physiologisch abläuft (Holm E., 2011; Arends, 2015). Die Mikronährstoffzufuhr sollte sich bei Tumorpatient:innen an den D-A-CH-Referenzwerten für Gesunde orientieren und gegebenenfalls wird empfohlen, einzelne Stoffe (z.B. Vitamin D oder Spurenelemente wie Mangan und Kupfer) zu supplementieren (Arends, 2015). Ein Mangel an ebendiesen immunmodulatorischen und antioxidativen Mikronährstoffen kann einen negativen Einfluss auf Wundheilung und Immunkompetenz der Patient:innen haben und die Lebensqualität beeinträchtigen (Grober *et al.*, 2016). Allerdings wird von einer Supplementierung über den Tagesbedarf hinaus in aktuellen Leitlinien abgeraten, da hierfür in Studien negative Effekte bei verschiedenen Tumorentitäten beobachtet wurden. Grundsätzlich ist von sogenannten „Krebsdiäten“ mit angeblich antineoplastischer Wirkung abzuraten (Arends, 2015).

Eine Ernährungstherapie bei Tumorpatient:innen sollte eine „Normalisierung, Verbesserung oder Stabilisierung der Nahrungsaufnahme sowie des Gewichts, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Stoffwechselsituation“ zum Ziel haben (Arends, 2015). Probate Mittel hierfür sind diverse Nahrungssupplemente (z.B. Trinknahrung) und klinische Ernährungskonzepte wie parenterale oder enterale Ernährung über eine entsprechende Sonde. Auch der Einsatz von anabolen oder entzündungshemmenden Substanzen kann zielführend sein (Arends, 2015). Für den klinischen Alltag kann folgendes Stufenschema zugrunde gelegt werden:

Stufe VI	Supportive künstliche parenterale Ernährung (Broviac, Hickmann, Port)
Stufe V	Supportive künstliche enterale Ernährung (PEG/PEJ-Sonde)
Stufe IV	Trink-, Zusatznahrung (Getränke, Suppen, Joghurt etc.)
Stufe III	Anreicherung der Nahrung (zum Beispiel Maltodextrin, Eiweißkonzentrate)
Stufe II	Ernährungsmodifikation, Ernährungsberatung, intensivierte Betreuung, individuelle Wunschkost, etablierte Allgemeinmaßnahmen, Einsatz von Hilfsmitteln
Stufe I	Evaluation und konsequente Therapie der individuellen Ursachen

Abbildung 3: Systematische Erfassung und ernährungsmedizinische Behandlungsstrategien von Patient:innen mit Unter-/Mangelernährung. (Loser, 2010)

Die Wahl der Therapieoption hängt unter anderem vom Gesundheitszustand des Magen-Darm-Traktes sowie evtl. vorliegenden Schluck- und Kaustörungen ab. Solange der Gastrointestinaltrakt intakt ist, wird versucht den Bedarf über orale oder enterale Ernährung (mittels nasogastrischer Sonde oder perkutaner endoskopisch angelegter Gastrostomie (PEG)) zu decken. Liegt jedoch eine Störung der Darmfunktion (z.B. bei Motilitäts- oder Resorptionsstörungen) vor, muss häufig eine parenterale oder kombinierte Ernährungstherapie begonnen werden. Die enterale Ernährung ist, wenn möglich, zu bevorzugen (Arends, 2015). Bei langfristiger Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung kann die Therapie auch ambulant durchgeführt werden. Hier sind die PEG bei der enteralen Ernährung und implantierte Port- oder Kathetersysteme bei der parenteralen die Mittel der Wahl (Bischoff, 2013).

Eine gefürchtete Komplikation bei der künstlichen Ernährung chronisch unterernährter Patient:innen ist das Refeeding-Syndrom. Dabei kommt es durch das plötzliche Überangebot von Nährstoffen zu Elektrolytverschiebung, Flüssigkeitsretention und metabolischen Auffälligkeiten, bspw. Hyperglykämien. Dies kann zu vital bedrohlichen Komplikationen kardiologischer (z.B. Herzrhythmusstörungen), pulmologischer (z.B. Lungenödem), hämatologischer oder neurologischer Art führen (Kaderbay *et al.*, 2018; Biesalski, 2017). Entsprechend den NICE-Empfehlungen von 2006 empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGE) bei Patient:innen mit entsprechendem Risikoprofil, die Ernährungstherapie mit 50% des Bedarfs zu beginnen und langsam zu steigern. Begleitend wird die Überwachung entsprechender biochemischer Parameter, der Herzkreislauffunktion und des Flüssigkeitshaushalts empfohlen (Arends, 2015).

1.3.2 ERNÄHRUNG BEI KOPF-HALS-TUMORPATIENT:INNEN

Bereits vor Beginn einer Radio-(chemo-)Therapie sind bis zu 24% der Kopf-Hals-Tumorpatient:innen unterernährt. Nach der (radio-)onkologischen Therapie sind es bis zu 88% (Unsal *et al.*, 2006). Dabei ist die Mangelernährung häufig auf den Tumor und assoziierte Symptome (siehe 1.2.4), aber auch auf die Begleiterscheinungen der Therapie (siehe 1.2.6), einen schwächeren sozioökonomischen Status und das individuelle Risikoverhalten (insbesondere Alkohol- und Tabakkonsum) der Patient:innen zurückzuführen. Die Folgen einer mangelhaften Nährstoffversorgung sind im Kontext der onkologischen Grunderkrankung besonders entscheidend. Dazu gehört u.a. ein verstärktes Auftreten von therapieassoziierten Nebenwirkungen, welche therapielimitierend sein und die Lebensqualität beeinträchtigend können, zum Beispiel durch Therapieunterbrechungen, notwendige Dosisreduktionen oder notwendige künstliche, stationäre Ernährung (Kono *et al.*, 2017). Diese Effekte können sich schlussendlich negativ auf die Überlebensraten auswirken (Brookes, 1985).

Wie von Langius *et al.* in einem systematischen Review untersucht, profitieren Kopf-Hals-Tumorpatient:innen besonders von einer individualisierten Ernährungsberatung. Dadurch verbessert sich neben dem Ernährungszustand auch die Lebensqualität. Der besondere Wert einer solchen Beratung liegt am ehesten in der häufigen Einschätzung durch einen Experten und der sehr hohen Individualität (in Bezug z.B. auf persönliche Ressourcen und Nahrungsgewohnheiten). Auch die Entscheidung über eine künstliche Ernährung (z.B. durch eine nasogastrische Sonde oder eine PEG) lässt sich nicht pauschal klären, da Nutzen und Nebenwirkungen patientenabhängig sehr unterschiedlich ausfallen können (Langius *et al.*, 2013).

Aktuell wird davon ausgegangen, dass die Ernährung auch eine Rolle bei der Entstehung der Kopf-Hals-Tumoren spielen könnte. So wurde ein protektiver Einfluss von Ballaststoffen (Kawakita *et al.*, 2017) sowie den Vitaminen C und E nachgewiesen (Edefonti *et al.*, 2015b; Edefonti *et al.*, 2015a). Zusätzlich konnten Chung *et al.* eine Verminderung der Radiotherapie-assoziierten Xerostomie mit einem kombinierten Vitamin-E/C-Präparat erzielen (Chung *et al.*, 2016). Allerdings ist die Gabe von Antioxidantien, wie zum Beispiel Vitamin C, unter laufender onkologischer Therapie umstritten, da der Einfluss von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und oxidativem Stress auf die Entstehung und Therapie von Tumoren nicht abschließend geklärt ist. Außerdem sind die Ergebnisse klinischer Studien zum Effekt einer Supplementierung von Antioxidantien inkonsistent (Harvie, 2014).

1.4 DIAGNOSTIK VON MANGELERNÄHRUNG

In den Leitlinien der amerikanischen (ASPEN), europäischen (ESPEN) und deutschen (DGEM) Fachgesellschaften für Ernährungsmedizin wird empfohlen, dass bei hospitalisierten Patient:innen im Allgemeinen und onkologischen Patient:innen im Besonderen ein Screening auf ernährungsmedizinische Risiken in regelmäßigen Abständen erfolgen sollte (Mueller *et al.*, 2011; Arends, 2015; Cederholm *et al.*, 2015). Per Definition ist eine Mangelernährung dabei gekennzeichnet durch einen BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$ oder eine Kombination aus Gewichtsverlust und reduziertem BMI (altersabhängig, <20 bzw. $<22 \text{ kg/m}^2$) oder reduziertem FFMI (geschlechtsabhängig, $<15 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen und $<17 \text{ kg/m}^2$ bei Männern, siehe Kapitel „Bioelektrische Impedanzanalyse“) (Cederholm *et al.*, 2015; Cederholm and Jensen, 2017). Grundsätzlich sollten möglichst kurze, kostengünstige Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität angewandt werden (Arends *et al.*, 2017), international gibt es allerdings keinen Konsens, welche Methoden zur Früherkennung am besten geeignet sind (Prevost *et al.*, 2014). Die DGEM empfiehlt als validierte Instrumente beispielhaft den NRS-2002 und MUST (siehe unten) (Arends, 2015). Allerdings sind diese häufig für onkologische Patient:innen zwar validiert, aber nicht primär konzipiert und beachten deshalb einige Besonderheiten in der onkologischen Therapie nicht. In letzter Zeit wurden aus diesem Grund neue, speziell abgestimmte Fragebögen, wie zum Beispiel der Nutriscore, entwickelt (Arribas *et al.*, 2017).

1.4.1 MALNUTRITION UNIVERSAL SCREENING TOOL (MUST)

Der MUST-Fragebogen wurde in einem multidisziplinären Komitee entwickelt (Elias, 2003) und wird von der ESPEN als validiertes Screening-Tool empfohlen (Arends *et al.*, 2017). Dabei ist der MUST-Fragebogen prinzipiell für alle Pflegesituationen konzipiert und einfach durchzuführen, wird aber vor allem im ambulanten Bereich verwendet (Elias, 2003; Arends, 2015). Die Inter-Rater-Reliabilität wird mit kappa-Werten von $\kappa = 0,9 - 1,0$ angegeben (Elias, 2003). Auch in der Radioonkologie findet der MUST-Fragebogen Verwendung, wobei eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 91% ermittelt wurden (Boleo-Tome *et al.*, 2012).

In Auswertung des MUST ergibt sich eine Summe der vergebenen Punkte, die untersuchte Patient:innen in drei Risiko-Kategorien einteilt: gering (MUST = 0), mittel (MUST = 1) und hoch (MUST ≥ 2) (siehe Anhang). Bei der letzten ist eine Ernährungstherapie dringend empfohlen (Schütz, 2005).

1.4.2 NUTRITIONAL RISK SCREENING 2002

Das Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) wurde retrospektiv anhand von 128 randomisierten kontrollierten Studien für den stationären Alltag entwickelt und umfasst neben den Komponenten des MUST ein Vorscreening, den Parameter „Krankheitsschwere“ und eine Altersjustierung. Hierbei wurde eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 55% ermittelt (Kondrup *et al.*, 2003b). Die Reliabilität im Sinne einer „inter-observer variation“ ist mit einem kappa-Wert von $\kappa = 0,67$ geringer als beim MUST (Kondrup *et al.*, 2003a).

Auch das NRS-2002 wird von aktuellen europäischen Leitlinien als Screening-Instrument für Malnutrition empfohlen (Arends *et al.*, 2017). Ab einem Punktwert von NRS-2002 ≥ 3 wird von einem relevanten (Unter-)Ernährungsrisiko ausgegangen und die Erstellung eines Ernährungsplans empfohlen (siehe Anhang) (Schütz, 2005).

1.4.3 NUTRISCORE

Der Nutriscore ist ein verhältnismäßig neuer Score, der auf dem Malnutrition Screening Tool (MST) basiert und einen spezifischen Teil für onkologische Patient:innen enthält. In diesem werden für verschiedene Tumorentitäten und Therapieformen unterschiedliche viele Punkte vergeben (siehe Anhang). Der Nutriscore ist bisher erst in einer Studie validiert ($n = 394$), konnte dabei aber eine bessere Übereinstimmung mit der Referenzmethode, dem „Patient-Generated Subjective Global Assessment“ (PG-SGA), erzielen ($\kappa = 0,88$) als der MST ($\kappa = 0,59$). Mit dem Anspruch einer möglichst einfachen Handhabung und kurzen Erhebungsdauer kann der Nutriscore von jeglichem medizinischen Personal angewendet werden – ohne gesonderte Schulungen (Arribas *et al.*, 2017). Die Sensitivität und Spezifität werden mit 97,3% und 95,5% angegeben (Referenzmethode: PG-SGA), wobei zu beachten ist, dass in der vorliegenden Studie ein Interviewer Bias anzunehmen ist (Arribas *et al.*, 2017).

1.4.4 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE

In der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) wird der Wechselstromwiderstand (Impedanz) des Körpers gemessen. Dieser lässt sich aus den beiden Größen Resistanz und Reaktanz berechnen. Die Resistanz hängt als ohmscher Widerstand wesentlich von den Eigenschaften des Leiters (in diesem Fall der menschliche Körper) ab. Dabei korreliert die Resistanz negativ mit dem Gesamtkörperwasser, welches aus dem Messwert und körpereigenen Konstanten (z.B. Körpergröße) berechnet werden kann. Mit unterschiedlichen Frequenzen des Wechselstroms (1 kHz – 50 kHz) können zudem differenziertere Aussagen über die Flüssigkeitsverteilung zwischen Intra- und Extrazellulärraum getroffen werden. Aus dem Gesamtkörperwasser wird dann algorithmenbasiert die fettfreie Masse (FFM) bzw. der FFM-Index (FFMI) berechnet. Die Differenz zwischen Körpergewicht und fettfreier Masse entspricht der Fettmasse, die sich also nur indirekt bestimmen lässt.

Im Gegensatz dazu beruht die Reaktanz auf der Tatsache, dass die Zellmembranen aller Zellen physikalisch als Kondensatoren wirken. Damit entspricht die Reaktanz einem kapazitiven Widerstand und erlaubt eine Einschätzung der Körperzellmasse. So entsteht durch die Kondensatorkapazität der Membranen eine Phasenverschiebung zwischen Strom und Spannung des angelegten Wechselstroms. Der Winkel dieser Phasenverschiebung (Phasenwinkel φ) ist von besonderer Bedeutung, da er den Zustand der Zellmembranen der Körperzellen (mit Ausnahme der Fettzellen) repräsentiert und einen prognostischen Wert besitzt (Biesalski, 2017).

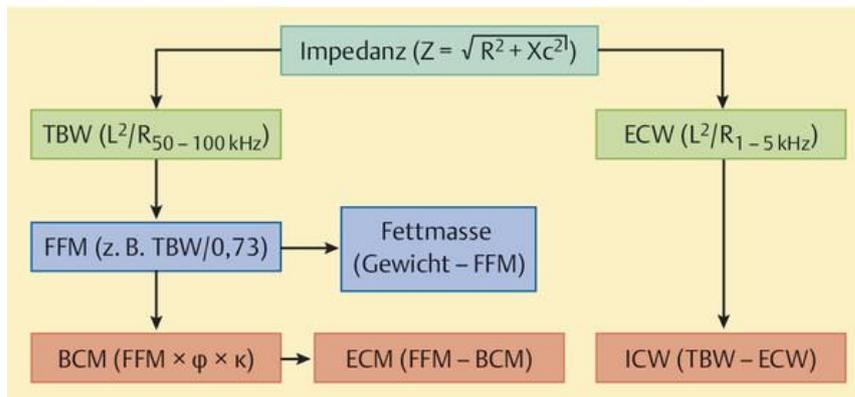


Abbildung 4: Ableitung von Körperkompartimenten aus Impedanzmessungen.

BCM = Körperzellmasse, ECM = extrazelluläre Masse, ECW = extrazelluläres Wasser, FFM = fettfreie Masse, ICW = intrazelluläres Wasser, L = Länge des Leiters, R = Resistanz, TBW = Gesamtkörperwasser, X_c = Reaktanz. Quelle: (Biesalski, 2017)

Im Jahr 1962 entdeckte Thomasset, dass eine Impedanzmessung Rückschlüsse auf den Flüssigkeitshaushalt bzw. das Gesamtkörperwasser zulässt (Thomasset, 1962). Nachdem Lukaski et al. 1985 eine erste Evaluation der BIA sehr positiv abschlossen und der Methode eine gute Reliabilität zusprachen, wurde die Impedanzmessung intensiv untersucht und verbreitet (Lukaski et al., 1985). Mittlerweile findet sich eine einfache bioelektrische Impedanzmessung auch in sogenannten Körperfettwaagen für den Heimgebrauch.

Für den klinischen Alltag sind die Parameter der BIA sehr relevant, da Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes und ein unklarer Gewichtsverlust zentrales Merkmal vieler Erkrankungen sind. Die BIA ist jedoch umstritten und in der Praxis nicht standardmäßig etabliert, da es in der Auswertung oft an passenden Referenzwerten mangelt (Biesalski, 2017). Für die Berechnung der oben beschriebenen Parameter gibt es außerdem zahlreiche Formeln, die jeweils nur auf bestimmte Patientenkollektive anwendbar sind (Kyle et al., 2004). Daher lassen sich allgemeine Formeln nicht auf onkologische oder chirurgische Patient:innen anwenden, ohne Ungenauigkeiten in Kauf zu nehmen (Haverkort et al., 2015).

Die Auswertung der Rohdaten (v.a. des Phasenwinkels) hingegen ist in klinischen Studien weit verbreitet. Axelsson et al. fanden heraus, dass der Phasenwinkel ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei Kopf-Hals-Tumorpatient:innen ist (Axelsson et al., 2018). Zudem ist er ein

geeigneter Parameter für den Ernährungsstatus und kann unter Umständen eine Mangelernährung sichtbar machen (Stegel *et al.*, 2016). Referenzwerte für den Phasenwinkel wurden zum Beispiel von Bosy-Westphal *et al.* an großen Patientengruppen ermittelt und nach Alter, Geschlecht und BMI unterteilt (Bosy-Westphal *et al.*, 2006).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Im Rahmen der vorliegenden monozentrischen, prospektiven, kontrollierten und randomisierten Interventionsstudie wurden 69 Kopf-Hals-Tumor-Patient:innen zwischen Oktober 2018 und Oktober 2020 untersucht, die sich für eine kurative Radio(chemo-)therapie an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie bzw. am Ambulanzzentrum des UKE (Fachbereich: Strahlentherapie) vorstellten.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (PV5818) sowie ein schriftliches Einverständnis aller Patient:innen lag vor.

Die Einschlusskriterien waren:

- Plattenepithelkarzinome der Nasenhöhle, des Pharynx (Naso-, Oro- und Hypopharynx), des Larynx, der Mundhöhle und der Speicheldrüsen ohne nachgewiesene Fernmetastasen
- Volljährig und einwilligungsfähig
- Therapieentscheidung in kurativer Intention (nach multidisziplinärem Tumorboard-Beschluss) und Therapiefähigkeit mit Karnofsky-Performance-Status (KPS) >60%
- Verfügbarkeit für einen Nachsorgezeitraum von mindestens einem Jahr

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Notwendigkeit bzw. Vorliegen eines Herzschrittmachers (Kontraindikation für die BIA)
- Vorliegen eines vorbestrahlten Rezidivs, einer anderen soliden Tumorerkrankung (vor weniger als 15 Jahren) oder einer Fernmetastase
- Schwangerschaft

Eine initiale Fallzahlberechnung ergab eine Anzahl von 33 Patient:innen pro Gruppe. In vergleichbaren Studien wurden Stichproben von 38 bis 60 Patient:innen (van den Berg *et al.*, 2010; Isenring, Capra and Bauer, 2004) untersucht, weshalb zunächst 60 Teilnehmer:innen als Mindestanzahl angestrebt wurde. In Anbetracht einer erwarteten „Lost-to-Follow-up-Rate“ von ca. 10% wurden schlussendlich 69 Patient:innen rekrutiert. Bedingt durch die Corona-Pandemie und die damit einhergehenden (Kontakt-)Einschränkungen insbesondere für Risikogruppen wie onkologische Patient:innen wurde die Aufnahme von Proband:innen in die Studie für den Zeitraum von März 2020 bis Sommer 2020 pausiert und anschließend wieder aufgenommen.

Die Rekrutierung erfolgte in den meisten Fällen zwischen dem Aufklärungsgespräch für die Radio(chemo-)therapie und dem ersten Bestrahlungstermin. Hierbei wurden über den gesamten

Rekrutierungszeitraum 220 Patient:innen in der Abteilung vorstellig, von denen jedoch 114 nicht die Einschlusskriterien erfüllten bzw. ausgeschlossen werden mussten. Weitere 37 lehnten die Radiotherapie bzw. die Teilnahme an der Studie ab. Nach erfolgreicher Studieninklusion wurden die übrigen 69 Studienpatient:innen zu annähernd gleichen Teilen der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe mithilfe einer Block-Randomisierungsmethode zugeordnet (n = 36 vs. n = 33). Zur Homogenisierung und besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurde das Patientenkollektiv im Rahmen des Randomisierungsprozesses anhand der Faktoren KPS (<80% vs. ≥80%), Alter (≤60 vs. >60) und geplante Therapie (RCT vs. RT) stratifiziert.

Die Radio-(chemo-)therapie wurde nach klinikinternen Standards, gemäß dem Beschluss eines multidisziplinären Tumorboards mittels IMRT in 30-35 Einzelfractionen von 1,7-2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60-70,4 Gy durchgeführt. Das Bestrahlungsvolumen wurde anhand einer prätherapeutischen Planungs-Computertomographie in Anbetracht des (ehemaligen) Tumorzvolumens, der befallenen Lymphknoten und eventueller OARs festgelegt.

Abhängig vom Allgemeinzustand der Patient:innen erfolgte die begleitende Chemotherapie in einem wöchentlichen oder dreiwöchentlichen Schema mit Cisplatin (40 mg/m² bzw. 100 mg/m²). In Ausnahmefällen (z.B. vorbekanntem chronischem Nierenversagen oder ausgeprägter Schwerhörigkeit) wurde auf Reserve-Chemotherapie-Schemata wie 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C zurückgegriffen.

Bei einigen Patient:innen wurde im Vorfeld die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) durchgeführt. Die Entscheidung dafür wurde in Anbetracht der geplanten Therapie (Gesamtstrahlendosis, Tumorzvolumen, Chemotherapie), des Allgemein- und Pflegezustandes der Patient:innen und des Ernährungsverhaltens (u.a. nach Operation mit Lappenrekonstruktion und/oder Tracheostoma) individuell getroffen.

2.2 STUDIENABLAUF

Nach Einschluss in die Studie wurden alle Patient:innen in einem multidisziplinären Team aus Ärzt:innen, Ernährungsberater:innen und Pfleger:innen betreut und nach dem Studienprotokoll gruppenspezifisch untersucht. Hierzu wurden unter anderem typische Nebenwirkungen systematisch nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) (US Department of Health and Human Services, 2017) erfasst sowie Blutproben, eine BIA-Messung und Screening-Fragebögen zur Früherkennung von Mangelernährung (MUST, NRS 2002 und Nutriscore) ausgewertet. Jeweils drei Tage vor den Studienvisiten (Erhebungsbogen siehe Anhang) wurden die Patient:innen gebeten, ein dreitägiges Freiburger Ernährungstagebuch zu führen, welches zur genaueren Analyse des Ernährungsverhaltens verwendet wurde. Ergänzend sollten die Patient:innen zu verschiedenen

Zeitpunkten die Fragebögen zur Lebensqualität (EORTC-QLQ C30 bzw. EORTC-QLQ H&N35) ausfüllen (siehe Tabelle 2).

Die Gruppen unterschieden sich im Studienablauf vor allem in Frequenz und Umfang der Untersuchungen (siehe Tabelle 2). Außerdem wurde nur in der Interventionsgruppe jeweils im Anschluss an die zweiwöchentlichen Studienvisiten eine ernährungsmedizinische Beratung durch Diätassistent:innen bzw. Ernährungsberater:innen durchgeführt, in der individualisierte Ernährungskonzepte nach aktuellen Leitlinien erstellt wurden. Hierzu wurden auch die oben genannten Ernährungsprotokolle mit der Software DGEexpert (v1.3.14.1, German Society for Nutrition (DGE), Bonn, Germany) ausgewertet, um detailliertere Informationen (z.B. über zugeführte Nährstoffe, Vitamine, etc.) zu erhalten.

Grundsätzlich wurden alle behandlungsbedürftigen Untersuchungsergebnisse mit den Patient:innen besprochen und bei Bedarf passende Therapiemaßnahmen eingeleitet (z.B. Rezeptierung von Nahrungssupplementen oder Mundspüllösungen). In diesem Kontext wurde zum Beispiel auch die Anlage einer PEG oder eine stationäre Aufnahme evaluiert bzw. angeboten. Nach Abschluss der Strahlentherapie erfolgte in beiden Gruppen eine umfangreiche Untersuchung ähnlich der Aufnahmeuntersuchung.

Im Nachuntersuchungszeitraum wurden insgesamt zwei Kontrolluntersuchungen (6-8 bzw. 58-60 Wochen nach Ende der Bestrahlung). Dabei wurden die ernährungsmedizinischen und die Lebensqualitäts-Fragebögen ausgefüllt, eine BIA-Messung durchgeführt und die therapieassoziierten Nebenwirkungen erhoben. Außerdem wurde das Therapieansprechen anhand der Untersuchungsergebnisse (u.a. der mitbehandelnden HNO-/MKG-Abteilung) und einer Magnetresonanztomographie (MRT) evaluiert.

Tabelle 2: Erhebungsbogen der HEADNUT-Studie

Variablen		Messzeitpunkte						
Primäre Zielvariable	Zugehörige Variable(n)	Prä-R(C)TX	Laufende R(C)TX [RTX-Woche]				Nachsorge [Wochen]	
		Vor RT-Start	2	4	6	RT-Abschluss	6 - 8	58 - 60
Ernährungszustand	Nutriscore	KG & IG				KG & IG	KG & IG	KG & IG
	NRS 2002	KG & IG				KG & IG	KG & IG	KG & IG
	MUST	KG & IG				KG & IG	KG & IG	KG & IG
	Ernährungsmed. Anamnese	KG & IG ¹				KG & IG		
	BIA	KG & IG	IG	IG	IG	KG & IG	KG & IG	KG & IG
	(Labor) ²	(KG & IG)				(KG & IG)		
	Bedarfsermittlung ³	KG & IG ¹	IG	IG	IG			
	Weitere ernährungsmed. Beratung		IG	IG	IG			
Lebensqualität	EORTC QLQ-H&N35 & QLC-30	KG & IG				KG & IG	KG & IG	KG & IG
Nebenwirkungen	CTCAE ⁴		KG & IG	KG & IG	KG & IG	KG & IG	KG & IG	KG & IG
Therapieansprechen	Ergebnis aus CT/Arztbrief						KG & IG	KG & IG

Erläuterungen: KG – Kontrollgruppe; IG – Interventionsgruppe; R(C)TX – Radio-(chemo-)therapie

1: spätestens in der ersten Woche der RTX.

2: Kleines Blutbild, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺), Blutglukose, Cholesterin, Triglyceride, Gesamteiweiß, Albumin, Vit. B12, Folsäure, Vit. B6, Ferritin, TSH/fT3/fT4, CRP

3: mithilfe von DGExpert (siehe Material und Methoden)

4: CTCAE Version 5.0

2.3 ERNÄHRUNGSMEDIZINISCHES ASSESSMENT

Die Erfassung des Ernährungszustandes erfolgte mithilfe ernährungsmedizinischer Fragebögen, eines Ernährungsprotokolls (Freiburger Protokoll), einer dezidierten ernährungsmedizinischen Anamnese, Labordiagnostik (gemäß den Therapiestandards der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie) und der bioelektrischen Impedanzanalyse.

Als Screening-Methode für Mangelernährung wurden die Fragebögen MUST, NRS-2002 (beide jeweils in der deutschen Übersetzung von Schütz) und Nutriscore (englische Originalversion von Arribas et al.) verwendet (Arribas *et al.*, 2017; Schütz, 2005). Die benötigten Parameter wurden nach den jeweiligen Handbüchern bestimmt und die Scores entsprechend manuell berechnet und unter Berücksichtigung der vorgegebenen Grenzwerte interpretiert.

Das dreitägige Freiburger Ernährungsprotokoll wurde mit der Software DGExpert (v1.3.14.1, German Society for Nutrition (DGE), Bonn, Germany) ausgewertet und Grundbedarf und -zufuhr sowie Proteinbedarf und -zufuhr errechnet. Zudem wurde die Aufnahme von Mikronährstoffen (z.B. Vitamin C) evaluiert. Zusätzlich wurde der Parameter „Compliance“ definiert, welcher beschreibt, ob ein Patient das vorgeschriebene, tägliche Kalorienminimum zum Therapieende erfüllt und nach Abzug von Grund- und Bewegungsumsatz eine positive Netto-Kalorienzufuhr erreicht.

Die ernährungsmedizinische Anamnese erfolgte nach einem am UCCH entwickelten Schema und umfasste gängige, leitlinienkompatible Kriterien wie zum Beispiel Appetit, Gewichtsverlauf und Stuhlgang.

Die Labordiagnostik beinhaltet ein kleines Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, zelluläre Blutbestandteile, Erythorzytenindizes), Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}), C-reaktives Protein (CRP), Schilddrüsenparameter (TSH, fT3, fT4), Blutglukose (venös), Gesamtcholesterin, Triglyceride, Gesamteiweiß, Albumin, Vitamin B12 und B6, Folsäure und Ferritin.

Die BIA-Messung erfolgte als mehrfrequente Impedanzmessung bei 50 kHz (Biacorpus RX4004M; MEDI CAL, Healthcare GmbH, Karlsruhe, Deutschland) in liegender Position mit Elektroden an beiden Händen und Füßen in festgelegter Position durch geschultes Personal. Die gemessenen Werte wurden daraufhin mit den Normwerten aus der Datenbank des Herstellers und den Verlaufswerten der Patient:innen verglichen.

2.4 EVALUATION DER LEBENSQUALITÄT

Die Evaluation der Lebensqualität als subjektives „patient-reported outcome“ (PRO) wurde mithilfe des EORTC-Fragebogens QLQ-C30 (Version 3.0) und dem Zusatzmodul H&N35 jeweils in deutscher Fassung durchgeführt. Diese wurden von den Patient:innen zum Therapiestart, zum Therapieende und zu beiden Nachsorgeterminen selbstständig ausgefüllt. Im Anschluss erfolgte die

Auswertung nach dem entsprechenden EORTC Scoring Manual (Aaronson *et al.*, 1993; Fayers, 2001) mit Bildung des „Raw Scores“ der jeweiligen Skala (Mittelwert der einzelnen Items) und linearer Transformation.

2.5 STATISTIK

Für die Datensammlung verwendeten wir Microsoft Excel (Version 16.18., Microsoft Corporation) und die anschließende statistische Auswertung erfolgte in SPSS (Version 25, IBM Inc. SPSS Statistics, Armon, NY, USA), MedCalc (Version 19.6, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) und R (Version 3.5.3).

Als primärer Endpunkt wurde eine diagnostizierte Mangelernährung bzw. eine Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) einer bestehenden Malnutrition für beide Gruppen festgelegt (gemessen z.B. durch eine Veränderung der BIA-Messwerte oder eine Gewichtsabnahme). Zusätzlich wurden die diagnostischen Eigenschaften einer Phasenwinkeländerung zur Erkennung von Malnutrition untersucht sowie durch ernährungsmedizinische Intervention entstehende Unterschiede hinsichtlich therapieassoziierter Nebenwirkungen.

Für die deskriptive Statistik (z.B. Patientencharakteristika) wurden absolute Häufigkeiten und Mediane bzw. arithmetische Mittelwerte verwendet. Zur Beurteilung der Unabhängigkeit zweier kategorialer Variablen wurde der χ^2 -Test angewendet. Wenn die Mindeststichprobengröße hierfür nicht vorlag, wurde alternativ der exakte Fisher-Test durchgeführt. Für weitere Gruppenvergleiche wurden der t-Test (Signifikanzniveau: 0,05) bzw. nichtparametrische Tests wie Mann-Whitney-U oder Wilcoxon-Rangsummentest herangezogen – in Abhängigkeit davon, ob eine Normalverteilung anzunehmen oder abzulehnen war. Zur Beurteilung von Korrelationen wurde Spearmans-Korrelationskoeffizient (ρ) verwendet. Dabei entsprach ein ρ von 0,1 - 0,3 einer schwachen, von 0,3 - 0,5 einer moderaten und $>0,5$ einer starken Korrelation (Cohen, 1988).

Zur Untersuchung der Sensitivität und Spezifität führten wir Analysen der „Receiver Operating Characteristics“ (ROC) mit Bestimmung der „Area under the curve“ (AUC) durch. Um den Einfluss einzelner Kontrollvariablen auf Gruppenvergleiche zu bestimmen, verwendeten wir die „analysis of covariance“ (ANCOVA).

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Insgesamt wurden von 69 ursprünglich randomisierten Proband:innen 61 vollständig untersucht und die erhobenen Daten ausgewertet. Die übrigen 8 (3 aus der IG und 5 aus der KG) waren im Laufe der Therapie aus verschiedenen Gründen (z.B. therapieassoziierte Nebenwirkungen mit intensivstationärem Aufenthalt) vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.

In der Studienpopulation lag das mediane Alter zum Therapiebeginn bei 63 Jahren, wobei der jüngste Patient 20 und der älteste 89 Jahre alt war. Die Anzahl an Männern (n = 44) überwog gegenüber der Anzahl an Frauen (n = 17). Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung befanden sich die meisten Patient:innen in einem stabilen, alltagstauglichen Allgemeinzustand mit unterschiedlich starken Symptomen (entsprechend einem KPS $\geq 80\%$). 26 Patient:innen berichteten von einem aktiven oder zurückliegenden Nikotinabusus und bei 34 bestand ein regelmäßiger Alkoholkonsum zum Erfassungszeitpunkt oder in der Vergangenheit.

Die häufigste zugrundliegende Tumorerkrankung war das HPV-positive Oropharynxkarzinom mit insgesamt 30 Fällen in diesem Patientenkollektiv. Die häufigsten UICC-Stadien waren I (n = 19) und IV (n = 20). Weitere Details zu Therapiemodus, geplanter Therapiedosis sowie Chemotherapie sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Mittels Signifikanztest auf Unabhängigkeit konnten wir nachweisen, dass vor Therapiebeginn alle relevanten Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Therapiemodus) in beiden Gruppen unabhängig von der Gruppenzuordnung verteilt waren und sich entsprechend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen ließen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Patientencharakteristika

	Gesamtpopulation		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
	n = 61	(100)	n = 33	(54,1)	n = 28	(46)	
Alter							1
≤60 Jahre	24	(39,3)	13	(39,4)	11	(39,3)	
>60 Jahre	37	(60,7)	20	(60,6)	17	(60,7)	
Geschlecht							0,57
Männlich	44	(72,1)	25	(75,8)	19	(67,9)	
Weiblich	17	(27,9)	8	(24,2)	9	(32,1)	
KPS							1
<80%	8	(13,1)	4	(12,1)	4	(14,3)	
≥80%	53	(86,9)	29	(87,9)	24	(85,7)	
Tumorlokalisation							0,36
Oropharynx	38	(62,3)	23	(69,7)	15	(53,6)	
davon: HPV+/p16+	30	(78,9)	17	(73,9)	13	(86,7)	0,61
davon: HPV-/p16-	8	(21,1)	6	(26,1)	2	(13,3)	
Mundhöhle	10	(16,4)	3	(9,1)	7	(25)	
Hypopharynx	4	(6,6)	1	(3)	3	(10,7)	
Larynx	5	(8,2)	3	(9,1)	2	(7,1)	
Sonstige	4	(6,6)	3	(9,1)	1	(3,6)	
UICC-Stadium							0,86
I	19	(31,1)	10	(30,3)	9	(32,1)	
II	11	(18)	5	(15,2)	6	(21,4)	
III	11	(18)	7	(21,2)	4	(14,3)	
IV	20	(32,8)	11	(33,3)	9	(32,1)	
T-Stadium							0,09
T1	9	(14,8)	3	(9,1)	6	(21,4)	
T2	24	(39,3)	14	(42,4)	10	(35,7)	
T3	8	(13,1)	2	(6,1)	6	(21,4)	
T4	20	(32,8)	14	(42,4)	6	(21,4)	
N-Stadium							0,68
N0	11	(18)	6	(18,2)	5	(17,9)	
N1	25	(41)	13	(39,4)	12	(42,9)	
N2	20	(32,8)	10	(30,3)	10	(35,7)	
N3	5	(8,2)	4	(12,1)	1	(3,6)	
Therapie							0,31
Primär	29	(47,5)	18	(54,5)	11	(39,3)	

davon: RCT	23	(79,3)	15	(83,3)	8	(72,7)	
davon: RT	6	(20,7)	3	(16,7)	3	(27,3)	
Adjuvant	32	(52,5)	15	(45,5)	17	(60,7)	
davon: RCT	13	(40,6)	7	(46,7)	6	(25,3)	
davon: RT	19	(59,4)	8	(53,3)	11	(64,7)	
Geplantes Chemotherapiekonzept							0,39
Cisplatin 100mg/m ² (3-wöchentlich)	15	(41,7)	10	(45,5)	5	(35,7)	
Cisplatin 40mg/m ² (wöchentlich)	18	(50)	9	(40,9)	9	(64,3)	
5-FU/ Mitomycin C	2	(5,6)	2	(9,1)	0	(0)	
Cetuximab	1	(2,8)	1	(4,5)	0	(0)	
Erreichte kumulative Cisplatin-Dosis							0,32
<200 mg/m ²	7	(21,2)	3	(15,8)	4	(28,6)	
≥200 mg/m ²	26	(78,8)	16	(84,2)	10	(71,4)	
Geplante RT-Dosis über dem PTV							0,89
60 Gy	13	(21,3)	7	(21,2)	6	(21,4)	
66 Gy	19	(31,2)	9	(27,3)	10	(35,7)	
≥70 Gy	29	(47,5)	17	(51,5)	12	(42,9)	
Nikotinabusus							0,64
Nichtraucher (0py)	21	(34,4)	10	(30,3)	11	(39,3)	
Aktiver Nikotinkonsum	15	(24,6)	10	(30,3)	5	(17,9)	
Ehemaliger Nikotinkonsum	11	(18)	5	(15,2)	6	(21,4)	
Keine Angabe	14	(23)	8	(24,2)	6	(21,4)	
Alkoholkonsum							0,32
Kein Alkoholkonsum	11	(18)	8	(24,2)	3	(10,7)	
Aktiver Alkoholabusus	26	(42,6)	15	(45,5)	11	(39,3)	
Ehemaliger Alkoholabusus	8	(13,1)	4	(12,1)	4	(14,3)	
Keine Angabe	16	(26,2)	6	(18,2)	10	(35,7)	
BMI (kg/m ²) vor Therapiebeginn			24,4 ± 5		24,4 ± 4,2		0,97
Tägliche Kalorienzufuhr vor Therapiebeginn in kcal (Minimum- Maximum)			2257 (1004-4441)		2156 (464-4114)		0,66
Phasenwinkel vor Therapiebeginn			5,4 ± 1		5,2 ± 0,9		0,36

3.2 ERNÄHRUNGSVERHALTEN

In der untersuchten Studienpopulation wurde im Laufe der Therapie eine statistisch signifikante Abnahme des medianen BMI beobachtet (von 23,8 kg/m² auf 22,9 kg/m²; p<0,001), die sich auch im Nachsorgezeitraum fortsetzte (medianer BMI zum ersten Nachsorgezeitpunkt 22,4 kg/m² (16,1-32,4)). Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen oder Therapieprotokollen nachgewiesen werden. Passend zu den Veränderungen des BMI nahmen auch der mediane FFMI (von 18,1 kg/m² auf 17,8 kg/m²; p<0,001) und der Phasenwinkel (von 5,2° (3,5-7,7) auf 5,1° (2,8-7,1); p = 0,098) ab. Bei dem Phasenwinkel umfasste das 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den Aufnahme- und Abschlussuntersuchungen 0,16-0,47 und war mit einem p<0,001 statistisch signifikant, ein Unterschied zwischen den Studiengruppen konnte aber nicht nachgewiesen werden (p = 0,91).

Die Patient:innen der Interventionsgruppe verloren im Median 4,7% (95%-CI: 1,7-6%) ihres Körpergewichts, wohingegen der prozentuale mediane Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe mit 3,7% (95%-CI: 0,7-6) (p = 0,82) etwas geringer war. Sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe vergrößerte sich das mediane Kaloriendefizit zwischen Start und Ende der Therapie (siehe Tabelle 4). Betrachtet man die gesamte Studienpopulation, nahm das Δ des Kaloriendefizits zu (95%-CI: 192-710; p = 0,001). Einige Patient:innen begrüßten subjektiv einen Gewichtsverlust trotz ausgiebiger Beratung, z.B. bei vorbestehendem Übergewicht, und entsprechend war die Therapieadhärenz in einzelnen Fällen weniger ausgeprägt. Die Kriterien der Compliance (siehe „Ernährungsmedizinisches Assessment“) wurden in beiden Gruppen ohne statistisch signifikante Unterschiede von 63,3% (IG) bzw. 60,7% (KG) der Teilnehmer:innen erfüllt (p = 1).

Tabelle 4: Ernährungsrelevante Parameter im Verlauf der Therapie

	Vor Therapiebeginn (Min.-Max.)	Nach Therapieabschluss (Min.-Max.)	p-Wert
BMI (in kg/m ²)	23,8 (14,5-37,2)	22,9 (16,8-33)	< 0,001
FFMI (in kg/m ²)	18,1 (14-24,7)	17,8 (13,4-21,6)	< 0,001
Phasenwinkel	5,2 (3,5-7,7)	5,2 (2,8-7,1)	0,098
Median Kaloriendefizit (kcal)	IG: 171,2 (-1098,9 - 2179,2) KG: 35,8 (-1355,7 – 2337,9)	IG: 299,6 (-2082,7 - 1535,4) KG: -539,6 (-1650,7 – 4727,9)	

In einer Subgruppenanalyse untersuchten wir mittels linearer Regression (ANCOVA) verschiedene Einflussfaktoren auf Gewichtsveränderungen (bei gleichbleibender Körpergröße entsprechend dem Δ BMI). Hierbei führte die Kombination aus einem BMI < 22kg/m² und erfüllten Compliance-Kriterien insgesamt zu einer statistisch signifikanten Gewichtszunahme (positives Δ BMI; 95%-CI: 0,33-2,95; p = 0,015). Die Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe bei Patient:innen mit einem

BMI < 22kg/m² zeigte ebenfalls einen positiven Effekt, jedoch ohne statistische Signifikanz. In allen anderen Subgruppen wurde eine statistisch nicht signifikante Gewichtsabnahme beobachtet (siehe Abbildung 8).

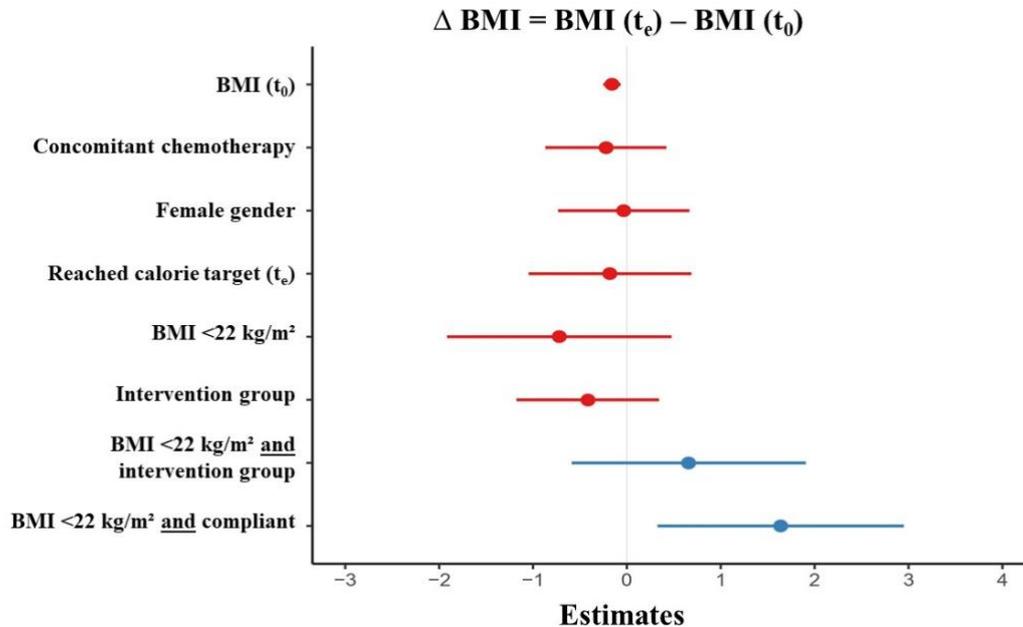


Abbildung 5: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse mittels linearer Regression (ANCOVA) (Loser et al., 2021)

Während 33 Patient:innen bereits in prophylaktischer Indikation vor Therapiebeginn eine PEG-Sonde bekommen hatten (IG: n = 18, KG: n = 15; p = 1,0), erfolgte bei 6 weiteren Patient:innen unter laufender Therapie und bei (drohender) Unfähigkeit zur Nahrungsaufnahme eine PEG-Anlage.

3.3 SCREENING AUF MANGELERNÄHRUNG

Zur Einschätzung der Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität der verwendeten Screeningfragebögen wurde als Referenzmethode für die Diagnose einer Mangelernährung ein reduzierter FFMI herangezogen. Die ermittelten Werte veränderten sich zwischen Aufnahme- und Abschlussuntersuchung: Der MUST-Fragebogen zeigte zu beiden Zeitpunkten eine gute Sensitivität mit 86% und nahm in der Spezifität ab (von 88% auf 59%), während der NRS-2002 zu Beginn maximal sensitiv (Sensitivität 100%), aber eher unspezifisch (Spezifität 41%) war und bei der Abschlussuntersuchung bei ähnlich schlechter Spezifität (47%) deutlich an Sensitivität (71%) abnahm. Der Nutriscore lieferte im Vergleich dazu schlechtere Ergebnisse mit geringer Sensitivität und Spezifität (siehe Tabelle 5).

Die in einer ROC-Analyse bestimmten AUC-Werte sprechen dabei für eine exzellente diskriminatorische Qualität (AUC 0,89-0,8) des MUST- und des NRS-2002-Fragebogens zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung, wohingegen der Nutriscore bei einer AUC < 0,7 als ungenau angesehen werden muss. zur Abschlussuntersuchung wies nur noch der MUST-Fragebogen eine AUC auf, die für diagnostische Tests mindestens akzeptabel ist. ¹

Tabelle 5: Testgütekriterien der verwendeten Screening-Fragebögen.

	Aufnahmeuntersuchung			Abschlussuntersuchung			Validierungsstudien	
	Sens. (in %)	Spez. (in %)	AUC (95%- CI)	Sens. (in %)	Spez. (in %)	AUC (95%-CI)	Sens. (in %)	Spez. (in %)
MUST	86	88	0,86 (0,72-0,99)	86	59	0,76 (0,61-0,92)	(Boleo-Tome et al., 2012) 85	91
NRS-2002	100	41	0,84 (0,72-0,95)	71	47	0,54 (0,38-0,7)	(Kondrup et al., 2003b) 75	55
Nutriscore	43	77	0,66 (0,52-0,81)	86	30	0,43 (0,25-0,61)	(Arribas et al., 2017) 97,3	95,5

(Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; AUC = Area under the curve; CI = Konfidenzintervall)

3.4 THERAPIEASSOZIIERTE NEBENWIRKUNGEN

Im Laufe des Beobachtungszeitraumes veränderten sich im gesamten Patientenkollektiv die Laborwerte des kleinen Blutbildes, der Plasmaproteine Albumin und CRP sowie die Blutfettwerte mit statistischer Signifikanz. In der Subgruppe mit kombinierter RCT gab es zusätzlich Veränderungen der Ferritin- und Vitamin-B6-Spiegel. In diesem Zusammenhang konnten außer bei der Gesamteiweißkonzentration zur Abschlussuntersuchung (IG: 69 g/L; KG: 61 g/L; p = 0,012) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) waren Anämie (n = 3), Leukozytopenie (n = 4) und Thrombozytopenie (n = 1). Ein Gewichtsverlust von $\geq 20\%$ des Körpergewichts (Grad 3 entsprechend (US Department of Health and Human Services, 2017)) wurde nicht beobachtet, wohingegen Radiodermatitis (n = 14) und gastrointestinale Nebenwirkungen mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (z.B. Dysphagie, Trismus oder Mukositis; n = 46) insgesamt häufig auftraten. Das Auftreten der einzelnen therapieassoziierten Nebenwirkungen hing nicht statistisch signifikant von der Zugehörigkeit zur Interventions- oder Kontrollgruppe ab.

¹ Als Grenzwerte der AUC werden in der Literatur folgende angegeben: 1 - 0,9 außergewöhnlich; 0,89 - 0,8 exzellente; 0,79 - 0,7 akzeptable diskriminatorische Qualität; unter 0,5 unbrauchbare bzw. keine Unterscheidungsfähigkeit (Mandrekar, J. N. (2010) 'Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment', J Thorac Oncol, 5(9), pp. 1315-6.)

Unter kombinierter RCT wurden jedoch häufiger unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet als bei alleiniger Radiotherapie. Außerdem korrelierten bestimmte Nebenwirkungen bezüglich ihrer Schweregrade, orientiert an Symptomkomplexen (z.B. oral: Dysphagie, Mukositis und Trismus; siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Spearmans ρ der oralen therapieassoziierten Nebenwirkungen (Dysphagie, Mukositis, Trismus, Xerostomie; in Klammern: p-Werte)

	Dysphagie	Mukositis	Trismus	Xerostomie
Dysphagie	-	0,456 (<0,001)	0,059 (0,651)	0,165 (0,203)
Mukositis	0,456 (<0,001)	-	0,293 (0,022)	0,171 (0,188)
Trismus	0,059 (0,651)	0,293 (0,022)	-	0,134 (0,303)
Xerostomie	0,165 (0,203)	0,171 (0,188)	0,134 (0,303)	-

Im Verlauf der Therapie kam es bei 24 Patient:innen zu einer Infektion, wobei es sich in den meisten Fällen um eine Pneumonie handelte. Ein Patient musste notfallmäßig mit akutem Nierenversagen stationär aufgenommen werden, welches auf die Chemotherapie mit Cisplatin zurückgeführt wurde (Aufreten zwei Tage nach der dritten Dosis Cisplatin 100mg/m²). Bei einem weiteren Patienten wurde Nachsorgeintervall eine Osteoradionekrose des Kiefers diagnostiziert.

Einen Zusammenhang zwischen den therapieassoziierten Nebenwirkungen und einer Mangelernährung (i.S. eines reduzierten FFMI oder einer Abnahme des BMI) konnten wir nicht mit statistischer Signifikanz nachweisen (siehe Tabelle 7). Lediglich Patient:innen mit einem höhergradigen Trismus (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sowohl bei Aufnahme- als auch Abschlussuntersuchung einen reduzierten FFMI ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,011$).

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen spezifischen Nebenwirkungen und Mangelernährung (Reduktion FFMI oder Δ BMI)

	Reduzierter FFMI	Δ BMI
Xerostomie	0,108	0,101
Dysphagie	0,545	0,398
Mukositis	0,873	0,916
Gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit und Erbrechen)	0,37	0,355
Trismus	0,004 (t_0) 0,011 (t_e)	0,102

(abgebildet sind die jeweiligen p -Werte des exakten Fisher- bzw. χ^2 -Tests; t_0 = Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung; t_e = Abschlussuntersuchung)

3.5 LEBENSQUALITÄT²

Die Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-Fragebögen, nahm während der Therapie ab und erholte sich in den meisten Aspekten bis zum ersten Nachsorgetermin. So berichteten die Patient:innen subjektiv von einer Abnahme der Funktionsniveaus (z.B. körperliche oder kognitive Funktionen) und Zunahme der Symptome (insb. Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit) zum Ende der Therapie. Auch in dem spezifischen Teil für Kopf-Hals-Tumorpatient:innen (EORTC-QLQ-H&N35) wurde eine Zunahme der Symptome und der damit einhergehenden Belastungen angegeben. Der zusammenfassende „Global Health Status“ nahm zunächst während der Therapie ab, stieg dann bis zum ersten Nachsorgetermin aber wieder über das Ausgangsniveau.

² Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Lebensqualitätsfragebögen in der HEADNUT-Studie. Die genaue Auswertung ist Hauptbestandteil eines separaten Promotionsprojektes und wurde veröffentlicht in Kutz, L. M., Abel, J., Schweizer, D., Tribius, S., Krull, A., Petersen, C. and Loser, A. (2022) 'Quality of life, HPV-status and phase angle predict survival in head and neck cancer patients under (chemo)radiotherapy undergoing nutritional intervention: Results from the prospective randomized HEADNUT-trial', *Radiother Oncol*, 166, pp. 145-153.

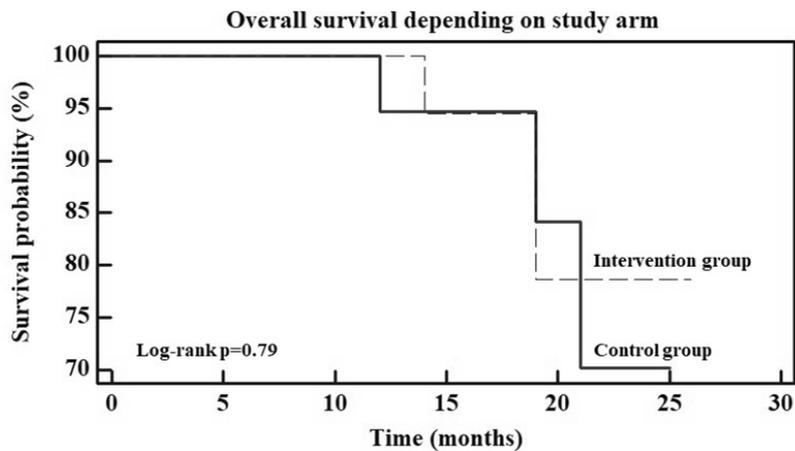
Tabelle 8: Auszüge aus der Auswertung der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und -H&N35

	Aufnahme- untersuchung		Abschluss- untersuchung		1. Nachsorge- termin	
	IG	KG	IG	KG	IG	KG
EORTC-QLQ-C30						
Global Health Status	50	52,3	33,3	41,7	66,7	58,3
	0,92		0,58		0,79	
Körperliche Funktion	86,7	86,7	73,3	80	86,7	80
	0,97		0,74		0,35	
Kognitive Funktion	100	83,3	83,3	83,3	100	66,7
	0,73		0,74		0,39	
Fatigue*	22,2	33,3	66,7	44,4	33,3	33,3
	0,51		0,9		0,39	
Übelkeit und Erbrechen*	0	0	16,7	16,7	0	0
	0,91		0,99		0,02	
Schmerzen*	25	33,3	50	50	16,7	33,3
	0,9		0,74		0,43	
Appetitlosigkeit*	0	0	66,7	66,7	33,3	33,3
	0,69		0,69		0,65	
EORTC-QLQ-H&N35						
Sprach- /Sprechprobleme*	11,1	5,6	44,4	55,6	11,1	22,2
	0,86		0,96		0,98	
Zahnprobleme*	0	0	0	33,3	0	0
	0,48		0,1		0,7	
Mundöffnung*	33,3	0	33,3	66,7	33,3	33,3
	0,85		0,54		0,79	

Linear transformierte Werte entsprechend dem EORTC Scoring Manual. Mit * gekennzeichnete Variablen sind Symptomskalen, bei denen ein höherer Wert eine stärkere Belastung durch die Symptome signalisiert. Alle anderen Variablen kennzeichnen Funktionsniveaus, bei denen eine Abnahme des Wertes einer Abnahme der subjektiven Funktion entspricht. In kursiv sind die jeweiligen p-Werte der Gruppenvergleiche (IG vs. KG) angegeben.

3.6 FOLLOW-UP UND ÜBERLEBEN

Zum Auswertungszeitpunkt dieser Arbeit wurden die Proband:innen im Median 15 Monate nachbeobachtet (Minimum: 1 Monat, Maximum 26 Monate). In diesem Zeitraum gab es innerhalb des Patientenkollektivs fünf Todesfälle, von denen 4 in Zusammenhang mit der malignen Grunderkrankung standen. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 70% in der Kontrollgruppe (3 Todesfälle) und 79% in der Interventionsgruppe (2 Todesfälle) (log-rank $p = 0,79$; siehe Abbildung 9).



Number at risk						
Group: Control group						
	0	5	10	15	20	25
Group: Control group	28	24	19	14	6	0
Group: Intervention group						
Group: Intervention group	33	29	26	14	4	1

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve mit dazugehörigen Patientenzahlen („Number at risk“) zum Vergleich beider Studiengruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) bezüglich des Gesamtüberlebens.

Als prognostischen Einflussfaktor für die Gesamtüberlebensrate wurde der Phasenwinkel bei der Aufnahmeuntersuchung mit einem Grenzwert von $4,7^\circ$ mit statistischer Signifikanz nachgewiesen (log-rank $p = 0,002$, siehe Abbildung 7 A). Im Gegensatz dazu hatte der Phasenwinkel bei der Abschlussuntersuchung keinen ausreichend signifikanten, prognostischen Effekt (log-rank $p = 0,154$, siehe Abbildung 7 B). Allerdings konnten wir zu diesem Zeitpunkt einen Einfluss des FFMI (als Marker für eine Mangelernährung) auf das Gesamtüberleben beobachten (log-rank $p = 0,008$, siehe Abbildung 7 D): Patient:innen mit einem FFMI unter dem Grenzwert (<15 bei weiblichen Patientinnen bzw. <17 bei männlichen) überlebten insgesamt kürzer. Ein weiterer positiver Prädiktor war ein Albuminspiegel $>24,5$ g/l: Patient:innen mit normwertigen Albuminspiegeln überlebten statistisch länger (log-rank $p = 0,016$). Negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hatten hingegen ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC III/IV $p = 0,018$), HPV/p16-Negativität ($p = 0,022$) und ein erhöhtes C-reaktives Protein ($p = 0,009$).

Im Nachsorgezeitraum gingen die therapieassoziierten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ 3) in unterschiedlicher Geschwindigkeit zurück. Nur bei einem Patienten wurde eine schwere Xerostomie beobachtet, bei fünf anderen bestand (weiterhin) eine schwere Dysphagie.

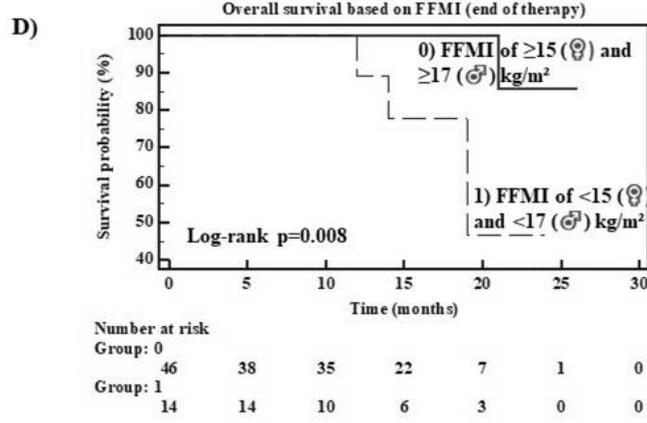
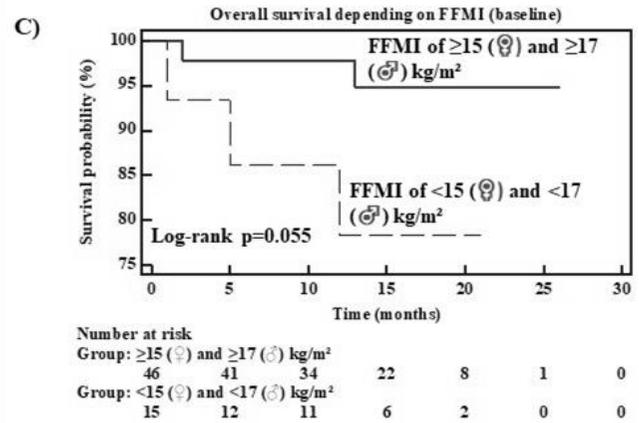
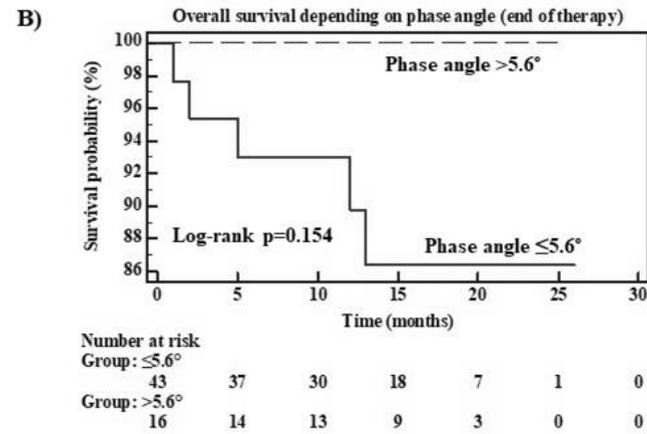
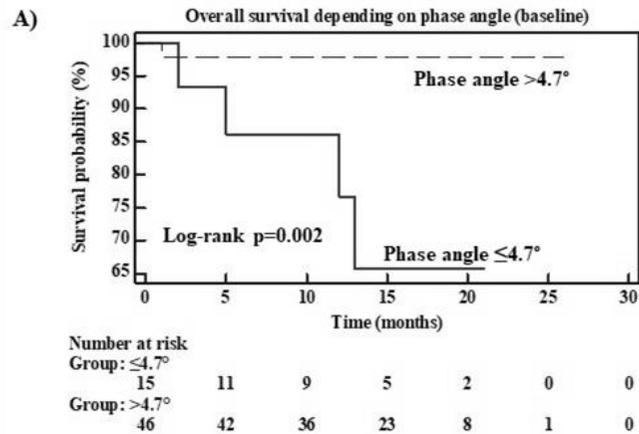


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtüberleben) mit dazugehörigen Patientenzahlen („Number at risk“) für die Einflussfaktoren Phasenwinkel (Grafik A & B) und FFMI (Grafik C & D) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Aufnahme- bzw. Abschlussuntersuchung). (Abbildung 3 in (Loser et al., 2021))

4 DISKUSSION

Das übergeordnete Ziel dieses Promotionsprojektes war, die Effekte des Ernährungszustandes bei Kopf-Hals-Tumorpatient:innen zu untersuchen und den Einfluss einer ernährungsmedizinischen Intervention auf die einleitend beschriebenen Endpunkte zu evaluieren. Bereits während der Studiendurchführung und in der statistischen Auswertung mussten wir feststellen, dass der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in vielen Aspekten kleiner war als initial angenommen. Dies können wir im Nachhinein auf verschiedene Faktoren zurückführen:

Die Motivation zur Teilnahme bzw. Umsetzung der Ernährungshinweise variierte patientenseitig stark, sowohl im Vergleich unterschiedlicher Zeitpunkte als auch interindividuell. Einige Teilnehmer:innen wünschten sich eine Gewichtsabnahme (bei vorbestehender Adipositas) und befolgten dementsprechend die Ernährungshinweise, die auf eine Gewichtszunahme oder -stabilisierung zielten, nur unzureichend. Andere Proband:innen hingegen waren durch die Therapie und den damit verbundenen Aufwand sowie die onkologische Grunderkrankung geschwächt oder berichteten von Versorgungsproblemen (bedingt durch eine PEG-Sonde oder therapieassoziierte Nebenwirkungen), weshalb ihnen die Umsetzung der Empfehlungen ebenfalls schwerfiel.

Aus medizinischen Gründen konnte die Grenze zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der klinischen Praxis nicht zu jedem Zeitpunkt eingehalten werden. Besonders durch die umfassende Diagnostik wurden auch in der Kontrollgruppe therapiebedürftige Befunde (z.B. höhergradige Mukositis, Blutbildveränderungen oder Gewichtsabnahme) früh festgestellt und den Patient:innen gegenüber kommuniziert. Das Vorenthalten einer entsprechenden zeitnahen Therapie wurde als unethisch bewertet und das Wohl der Patient:innen daher über die Gruppenzugehörigkeit in der Studie gestellt. Möglicherweise könnte die Kontrollgruppe diesbezüglich intensiver behandelt worden sein als Patient:innen außerhalb der Studie. Ob die Studienteilnahme insgesamt einen Einfluss auf die Endpunkte hat, kann mangels externer Vergleichsgruppe nicht ermittelt werden.

Während wir keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika nachweisen konnten, wurden in der Interventionsgruppe mehr Patient:innen mit Cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ und einer Strahlendosis von 70Gy behandelt. Auch die Proband:innen, die ein alternatives Therapieregime mit 5-FU/Mitomycin-C ($n = 2$) bzw. Cetuximab ($n = 1$) benötigten (z.B. aufgrund von Vorerkrankungen), waren alle in der Interventionsgruppe. Diese Tatsachen könnten unter Umständen zu vermehrten oder schwereren therapieassoziierten Nebenwirkungen geführt und die Endpunkte negativ beeinflusst haben.

4.1 ERNÄHRUNGSMEDIZIN

In unserer Studienpopulation fanden sich mit anderen Studien vergleichbare Anzahlen von Patient:innen, die eine PEG-Versorgung benötigten (Mekhail *et al.*, 2001). Obwohl die beiden Studiengruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Patient:innen mit PEG-Sonde aufwiesen, veränderte sich bei diesen Proband:innen die Ernährungsweise deutlich. Dieser Bias wurde im Rahmen der Intervention insofern adressiert, als dass allen Patient:innen der Umgang mit der PEG-Sonde erklärt und ggf. eine Erhöhung der Kalorienzufuhr empfohlen wurde. Durch das HEADNUT-Studienteam wurde allerdings keine Nahrung (via PEG) aktiv verabreicht. Zur statistischen Auswertung wurden die Kalorienangaben auf den jeweiligen Sondennahrungen herangezogen, was die Ergebnisse verfälschen könnte, da nicht zu jedem Zeitpunkt sichergestellt werden konnte, dass der Patient die komplette Nahrungslösung zu sich genommen hatte. Bei falscher Anwendung der PEG-Nahrung berichteten viele Patient:innen von Durchfall oder Erbrechen, wobei weder in den Lebensqualitätsfragebögen noch der Erfassung der therapieassoziierten Nebenwirkungen nach CTCAE die Ätiologie gastrointestinaler Beschwerden erfasst wurde. Langmore *et al.* wiesen in einer retrospektiven Studie nach, dass Patient:innen mit einer (teilweise) oralen Nahrungsaufnahme insgesamt eine bessere Schluckfunktion erhalten und schneller zu normaler fester Kost zurückkehren können als Patient:innen, die ausschließlich über einer PEG Kalorien zu sich nehmen (Langmore *et al.*, 2012). Entsprechend wurden die Patient:innen ermuntert, weiterhin auch oral Nahrung aufzunehmen, um die resektionsbedingt geschädigte Kau- und Schluckmuskulatur zu trainieren.

In unseren Daten konnten wir bezüglich Gewichtsverlustes und Abnahme des FFMI (als Hinweise für eine Mangelernährung) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen nachweisen. Lediglich die Subgruppe von Patient:innen mit einem Ausgangs-BMI $<22\text{kg/m}^2$ und erfüllten Compliance-Kriterien nahm weniger ab (siehe Kapitel 3.2 und Abbildung 8). Dies führen wir darauf zurück, dass bei diesen Patient:innen bereits ein geringer Gewichtsverlust auffällt und aufgrund der niedrigeren körpereigenen Reserven früher mit Symptomen wie Kraft- oder Antriebslosigkeit einhergeht. Im Gegensatz dazu könnten bei einem erhöhten BMI die negativen Einflüsse von Übergewicht zum Beispiel auf das Essverhalten und die hormonelle Stoffwechselregulation überwiegen.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden Paccagnella *et al.* in einer retrospektiven Studie ($n = 66$) einen signifikanten positiven Einfluss einer frühen ernährungsmedizinischen Intervention auf den Gewichtsverlust ($p < 0,01$), aber auch auf den Therapieverlauf (weniger Therapieunterbrechungen oder -abbrüche; $p < 0,01$) und die Hospitalisierungsrate ($p = 0,03$). Hierbei wurden jedoch nur motivierte Patient:innen in die Auswertung der Interventionsgruppe eingeschlossen, alle Patient:innen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie (Cisplatin und 5-Fluoruracil) und bei höhergradigen Nebenwirkungen (CTCAE ≥ 3) wurde die RT nach einem festgelegten Schema unterbrochen, was die Vergleichbarkeit mit unserer Studie einschränkt

(Paccagnella *et al.*, 2010). Ebenfalls in einer retrospektiven Studie, in der Patient:innendaten vor und nach Einführung eines multidisziplinären „Nutritional Support Team“ ausgewertet wurden, konnten Kono *et al.* den Nutzen einer ernährungsmedizinischen Intervention beweisen: Die Interventionsgruppe zeigte weniger Gewichtsabnahme (3,3% vs. 7,3%), weniger häufig Mukositis (Grad 3) und einen Anstieg der Albuminspiegel anstatt einer Abnahme unter Vitamin- und Proteinsubstitution (Kono *et al.*, 2021).

4.2 SCREENINGMETHODEN BEI MANGELERNÄHRUNG

Die verwendeten Screeningfragebögen wiesen bezüglich Sensitivität und Spezifität ähnliche Werte auf, wie in den jeweiligen Validierungsstudien berichtet wurden (siehe Tabelle 5). Die größten Differenzen zwischen dieser Studie und der Literatur bestehen beim Nutriscore-Fragebogen, der als relativ neues Instrument bisher wenig Anwendung in Studien gefunden hat, aber speziell für Kopf-Hals-Tumorpatient:innen entwickelt wurde. Die Unterschiede sind unter anderem auf verschiedene Referenzmethoden, die Selektion der Proband:innen (Allgemeinbevölkerung bzw. onkologische Patient:innen bzw. Kopf-Hals-Tumorpatient:innen) und unterschiedliche Anzahl an Untersuchten zurückzuführen. Der MUST-Fragebogen zeigte in unserer Studie die besten Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und AUC. Grundsätzlich eignen sich alle verwendeten Fragebögen für ein einfaches und kostengünstiges Screening auf Mangelernährung, in Auswertung dieser Ergebnisse muss als Screening-Zeitpunkt aber eindeutig der Beginn der Therapie empfohlen werden. Eine Bestimmung der (Inter-Rater-)Reliabilität konnte aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt werden.

4.3 NEBENWIRKUNGEN UND PROGNOTISCHE FAKTOREN

Die beobachteten Veränderungen der hämatologischen Laborparameter, wie zum Beispiel Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie, sind bekannte Nebenwirkungen der Chemotherapie mit Cisplatin und traten unter kombinierter RCT häufiger auf als bei alleiniger RT. Als einzigen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen konnten wir die Gesamteiweißkonzentration im Serum bei der Abschlussuntersuchung nachweisen, was indirekt für einen besseren Ernährungszustand sprechen könnte. Allerdings können hierbei auch unerkannte Leber- und Nierenfunktionsstörungen als Ursache in Betracht kommen. Die Veränderungen des C-reaktiven Proteins wurden im klinischen Alltag in ihrer Dynamik interpretiert und erhöhte Werte verlaufskontrolliert.

In der prospektiven Kohortenstudie von Lim *et al.* wurden ähnliche Veränderungen der Blutwerte beobachtet, wobei vor allem die Veränderungen des Serum-Albumins von prognostischem Wert war. So zeigten Patient:innen in dieser Kohorte mit reduziertem Albuminspiegel vor Beginn der Therapie ein erhöhtes Risiko für Tumorprogress und eine erhöhte Mortalität (tumorspezifisch und allgemein) (Lim *et al.*, 2017). Gleichmaßen konnten Danan *et al.* in ihrer retrospektiven Kohortenstudie eine inverse Assoziation zwischen Albumin und sowohl dem Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,685; p

<0,001) als auch postoperativen Wundinfekten (Hazard Ratio = 0,455; p = 0,001) nachweisen (Danan *et al.*, 2016). Auch in unserer Studie konnten wir einen normwertigen Albuminspiegel als positiven Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben mit statistischer Signifikanz darstellen.

Die in unserer Studie beobachteten therapieassoziierten Nebenwirkungen sind prinzipiell typisch während der RCT von Kopf-Hals-Tumoren; signifikante Zusammenhänge zwischen diesen und einer Mangelernährung waren allerdings nicht nachweisbar. Willemsen *et al.* untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang von BIA-Parametern (FFMI) und der RT-Toxizität. Hierbei fanden sie einen negativen Einfluss von „Muscle Wasting“ (deutsch: Muskelschwund; definiert als FFMI unter der zehnten Perzentile) auf die Hospitalisierungsrate und die dosislimitierenden Nebenwirkungen (Willemsen *et al.*, 2020). Diese Ergebnisse unterstützen den Zusammenhang zwischen FFMI und Trismus, den wir in unserer Auswertung nachweisen konnten. Zwischen den Studiengruppen gab es in Bezug auf die therapieassoziierten Nebenwirkungen keine Unterschiede, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass – wie bereits einleitend erwähnt – viele unerwünschte Wirkungen direkt von dem bestrahlten Volumen (mit den darin gelegenen „Organs at risk“) und der verabreichten Dosis abhängen.

Der (vor Therapiebeginn gemessene) Phasenwinkel als wichtiger Grundbestandteil der BIA zeigte einen Einfluss auf das Gesamtüberleben in unserer Population. Ähnliches berichteten auch Axelsson *et al.* und Wladysiuk *et al.*, wobei es deutliche Unterschiede zwischen den ermittelten Grenzwerten gibt: HEADNUT: 4,7°; Axelsson *et al.*: 5,95° und Wladysiuk *et al.*: 4,73° (Axelsson *et al.*, 2018; Wladysiuk *et al.*, 2016). Dies kann eventuell durch die Anfälligkeit der BIA-Messung für Abweichungen im Versuchsaufbau (z.B. Kleben der Elektroden, Lagerung der Patient:innen) und technische Unterschiede (verwendete Software und Geräte, uni- vs. multifrequenz) erklärt werden, die die Vergleichbarkeit mit anderen Studien einschränkt.

4.4 LIMITATIONEN DER STUDIE

Das in der Konzeptphase gewählte Studiendesign (prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie) wird in gängigen wissenschaftlichen Publikationen als hochwertiges Studiendesign angesehen. Sogenannte RCTs versprechen prinzipiell eine Reduzierung beeinflussender Faktoren („Bias“) durch die Randomisierung und gelten als Goldstandard, um kausale Zusammenhänge nachzuweisen. Nachteile dieses Studiendesigns sind unter anderem ein höherer Aufwand, verbunden mit höheren Kosten, sowie die eingeschränkte Anwendbarkeit bei besonderen Fragestellungen (bei denen es z.B. unethisch wäre, eine Kontrollgruppe zu bilden) (Zabor, Kaizer and Hobbs, 2020). In anderen Studien zum gleichen Thema (z.B. (Kono *et al.*, 2021)) wurden häufig retrospektive Studiendesigns gewählt, was in der praktischen Durchführung einfacher erscheint; allerdings können unbekannte, äußere Einflussfaktoren nicht ausgeschlossen werden und gleichzeitig wird ein niedrigeres Evidenz-Level

in Kauf genommen. Bedingt durch die Inhalte der Intervention war eine Verblindung in diesem Fall nicht möglich.

Die gewählte Definition der Compliance wird in vergleichbaren Studien ähnlich verwendet (Hopanci Bicakli *et al.*, 2017), ist aber eindimensional und berücksichtigt nicht die Ursachen der nicht erreichten Kalorienmenge. Entsprechend kann nur bedingt abgebildet werden, ob Patient:innen einer empfohlenen Veränderung des Essverhaltens offen gegenüberstanden und die Empfehlungen umsetzten oder wie den Einschränkungen in der Ernährung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen begegnet wurde.

In der HEADNUT-Studie hatten wir grundlegend Probleme, eine ausreichende Anzahl von Patient:innen in der geplanten Zeit zu rekrutieren. So konnten wir von 220 evaluierten Patient:innen nur 69 einschließen, wobei der Ausschluss am häufigsten auf eine positive Krebsanamnese mit einem anderen Karzinom in den letzten 15 Jahren oder eine fehlende Zustimmung der Patient:innen zur Studienteilnahme oder Radiotherapie zurückzuführen war. Zusätzlich kam es während der Studiendurchführung zum Drop-out von insgesamt 8 Patient:innen. Dies geschah z.B. auf Patientenwunsch, aufgrund schwerer Nebenwirkungen, die eine weitere aktive Teilnahme unmöglich machten (schwere Niereninsuffizienz mit Bewusstseinsstörung), oder nach einem Therapieabbruch. Mit einer höheren Patientenzahl hätten unter Umständen auch kleinere Effekte mit statistischer Signifikanz nachgewiesen können.

Die durch die pandemiebedingte Rekrutierungspause und die Kontaktbeschränkungen ausgelösten Effekte (z.B. veränderte klinische Awareness) lassen sich an dieser Stelle nicht differenziert bewerten.

4.5 AUSBLICK UND PERSPEKTIVEN

Aus den in unserer Studie gesammelten klinischen Erfahrungen ergibt sich die Notwendigkeit einer ernährungsmedizinischen Beratung in diesem besonders vulnerablen Patient:innenkollektiv. Die meisten (Kopf-Hals-Tumor-)Patient:innen in der strahlentherapeutischen Ambulanz waren sehr interessiert an einer Studienteilnahme und der damit einhergehenden besonderen medizinischen Betreuung. Nach Abschluss der Therapie gaben die meisten Proband:innen positive Rückmeldungen und zeigten sich sehr dankbar. Da Kopf-Hals-Tumorpatient:innen häufig mit besonderen funktionellen Einschränkungen zu kämpfen haben, erscheint es sinnvoll, diese Unterstützung möglichst individuell und spezialisiert zu gestalten. Dazu passend fanden Langius *et al.* in einem systematischen Review einen signifikanten Vorteil von individualisierten Ernährungsberatungen gegenüber allgemeinen Ernährungshinweisen durch Pflegepersonal bzw. keiner Beratung (Langius *et al.*, 2013). Die 2020 veröffentlichte Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom empfiehlt eine „professionelle Ernährungsberatung und Ernährungsunterstützung“ für alle Patient:innen, die „tumor- oder behandlungsbedingt dem Risiko einer Malnutrition ausgesetzt sind“ (Empfehlung 9.7.,

Empfehlungsgrad B, (AWMF/DGMKG, 2021)). Dies deckt sich weitestgehend mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien (National Comprehensive Cancer Network, 2022).

Die bioelektrische Impedanzanalyse stellt ein geeignetes Verfahren dar, um mit wenig Aufwand den Ernährungszustand zu evaluieren bzw. kontinuierlich zu überwachen. Sie erlaubt keine Diagnosestellung im klassischen Sinne, aufgrund einer hohen Fehleranfälligkeit und schwierigen Interpretation der Ergebnisse. Allerdings könnte die Anwendbarkeit in der Häuslichkeit (mit herkömmlichen „Körperfettwaagen“) im Rahmen des Selbstmonitorings während der Therapie und in der Nachsorge als Vorteil angesehen werden. So wäre es möglich, dass Patient:innen bei abnehmendem Phasenwinkel oder FFMI und korrespondierendem Gewichtsverlust frühzeitig das behandelnde Klinikteam informieren und ggf. ernährungsmedizinische Interventionen (wie hochkalorische Trinknahrungen oder PEG-Versorgung) rechtzeitig initiiert werden können.

Prinzipiell ergibt sich aus den Ergebnissen dieser Studie und der vorliegenden Literatur, dass die Implementierung geeigneter, interdisziplinärer Ernährungsprogramme mit Beratungs- und Unterstützungsangeboten an Kopf-Hals-Tumorzentren sinnvoll ist. Diese sollten bereits perioperativ beginnen und die adjuvanten Therapien sowie die Nachsorge bei Bedarf begleiten (Muller-Richter *et al.*, 2017). Da für die Finanzierung solcher Strukturen häufig Kosten-Nutzen-Analysen ausschlaggebend sind, braucht es weiterhin hochwertige klinische Forschung, die gezielt Ansatzpunkte für Verbesserungen und Schwachstellen untersucht und entsprechend die Effizienz steigern kann. Die Übertragung von Daten (wie z.B. einem Ernährungsprotokoll) zwischen involvierten Fachdisziplinen und Berufsgruppen könnte in Zukunft kosten- und zeitsparend über sichere, digitale Datentransferstellen wie die elektronische Patientenakte erfolgen. Gleichzeitig wären hierdurch telemedizinische Arzt-Patienten-Kontakte möglich, die vor allem das Follow-Up nach Abschluss der Therapie erleichtern könnten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren gehören krankheits- und therapiebedingt zu einer Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer Mangelernährung. Über einen zweijährigen Zeitraum wurden 61 Patient:innen (vollständig) nach dem HEADNUT-Studienprotokoll untersucht. Die Proband:innen wurden zu Beginn einer von zwei Gruppen zugeteilt: der Interventionsgruppe mit intensiver ernährungsmedizinischer Betreuung zusätzlich zu umfangreicher Diagnostik oder der Kontrollgruppe ohne zusätzliche Beratungsangebote, aber mit ähnlichen diagnostischen Maßnahmen. Im gesamten Patientenkollektiv nahm die Mangelernährung im Laufe der Therapie zu. So sanken der mediane BMI und der mediane FFMI im Vergleich von Aufnahme- und Abschlussuntersuchung. Dabei zeigte nur die Kombination aus BMI $<22\text{kg/m}^2$ und erfüllten Compliance-Kriterien einen positiven Einfluss auf die Gewichtsveränderung ($p = 0,015$; CI: 0,33 – 2,95). Der verwendete MUST-Fragebogen fiel als Screeningfragebogen mit guten diagnostischen Eigenschaften auf (Sens. 86%, Spez. 88%, AUC 0,86). Im Nachbeobachtungszeitraum (zum Auswertungszeitpunkt im Median 15 Monate) konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den Studiengruppen beobachtet werden (2-Jahres-Überlebensrate IG: 79%, KG: 70%, $p = 0,79$). Allerdings wurden mehrere prognostische Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nachgewiesen: Phasenwinkel ($p = 0,002$), FFMI ($p = 0,008$) und Albuminspiegel ($p = 0,016$). Obwohl ein eindeutiger Vorteil der ernährungsmedizinischen Intervention nicht belegt werden konnte, beeinflusste eine Mangelernährung negativ das Outcome. Mithilfe unterschiedlicher diagnostischer Methoden kann diese früh erkannt und leitliniengerecht behandelt werden.

Patients with HNSCC are at high risk to develop malnutrition due to their disease and the (combined) therapy. Over two years we examined 61 patients according to the HEADNUT study protocol. They were separated into two groups: the intervention group with nutritional counselling and extensive diagnostic procedures and the control group without nutritional counselling but similar diagnostics. Malnutrition increased in the study population overall and accordingly median BMI and median FFMI decreased comparing start and end of therapy. The combination of BMI $<22\text{kg/m}^2$ and compliance showed to be a positive influence on weight change ($p = 0,015$; CI: 0,33 – 2,95). The MUST-questionnaire as a tool for malnutrition screening had good diagnostic capabilities (Sens. 86%, Spec. 88%, AUC 0,86). During the Follow-Up (median 15 months) no significant differences were observed between the study groups regarding overall survival (2-year overall survival IG: 79%, KG: 70%, $p = 0,79$). We were able to identify several prognostic factors for overall survival: phase angle ($p = 0,002$), FFMI ($p = 0,008$) and serum albumin level ($p = 0,016$). Although we could not demonstrate the positive effect of nutritional counselling, malnutrition remains a negative impact for the overall outcome. Various diagnostic methods proved to be useful for early diagnosis and therapy according to established guidelines.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i>
ASPEN	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BIA	<i>bioelektrische Impedanzanalyse</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Effects</i>
DGEM	<i>Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin</i>
EBV	<i>Epstein-Barr-Virus</i>
ESPEN	<i>European Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
FFMI	<i>Fettfreie-Masse-Index</i>
HPV	<i>Humanes Papilloma-Virus</i>
IMRT	<i>intensitätsmodulierte Radiotherapie</i>
INHANCE	<i>International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
MLC	<i>Multilamellenkollimator</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MST	<i>Malnutrition Screening Tool</i>
MUST	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
NRS-2002	<i>Nutritional Risk Screening 2002</i>
OAR	<i>organs at risk</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAL	<i>physical activity level</i>
PCR	<i>Polymerase Kettenreaktion</i>
PG-SGA	<i>Patient-Generated Subjective Global Assessment</i>
PTV	<i>Primärtumorzvolumen</i>
RCTs	<i>Randomised Controlled Trial(s)</i>
REE	<i>resting energy expenditure</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
ROS	<i>reaktive Sauerstoffspezies</i>
STIKO	<i>Ständige Impfkommission</i>
UCCH	<i>Universitäres Cancer Center Hamburg</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Stadieneinteilung anhand der UICC- und TNM-Klassifikation am Beispiel der Larynxtumore (Tis – Carcinoma in situ) (Wittekind, 2017).....	8
Tabelle 2: Erhebungsbogen der HEADNUT-Studie	26
Tabelle 3: Zusammenfassung der Patientencharakteristika	30
Tabelle 4: Ernährungsrelevante Parameter im Verlauf der Therapie	32
Tabelle 5: Testgütekriterien der verwendeten Screening-Fragebögen.	34
Tabelle 6: Spearman's ρ der oralen therapieassoziierten Nebenwirkungen (Dysphagie, Mukositis, Trismus, Xerostomie; in Klammern: p-Werte).....	35
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen spezifischen Nebenwirkungen und Mangelernährung (Reduktion FFMI oder Δ BMI).....	36
Tabelle 8: Auszüge aus der Auswertung der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und -H&N35	37

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Inzidenz bzw. Mortalität) nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C00-C14, 2017-2018 oder letztes verfügbares Jahr; je 100.000 (Abb. 3.2.7 aus „Krebs in Deutschland“, Seite 35 (Robert-Koch-Institut, 2021))..	6
Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs). Hervorgehoben die Tumore von Mundhöhle und Rachen (Abb. 3.0.1 aus „Krebs in Deutschland“ Seite 24 (Robert-Koch-Institut, 2021))	7
Abbildung 3: Systematische Erfassung und ernährungsmedizinische Behandlungsstrategien von Patient:innen mit Unter-/Mangelernährung. (Loser, 2010).....	17
Abbildung 4: Ableitung von Körperkompartimenten aus Impedanzmessungen.....	21
Abbildung 5: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse mittels linearer Regression (ANCOVA) (Loser et al., 2021).....	33
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve mit dazugehörigen Patientenzahlen („Number at risk“) zum Vergleich beider Studiengruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) bezüglich des Gesamtüberlebens.....	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtüberleben) mit dazugehörigen Patientenzahlen („Number at risk“) für die Einflussfaktoren Phasenwinkel (Grafik A & B) und FFMI (Grafik C & D) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Aufnahme- bzw. Abschlussuntersuchung). (Abbildung 3 in (Loser et al., 2021))	39

9 LITERATURVERZEICHNIS

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. and et al. (1993) 'The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology', *J Natl Cancer Inst*, 85(5), pp. 365-76.

Agero, A. L., Dusza, S. W., Benvenuto-Andrade, C., Busam, K. J., Myskowski, P. and Halpern, A. C. (2006) 'Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors', *J Am Acad Dermatol*, 55(4), pp. 657-70.

American College of Radiology (Revised 2016a) *ACR Practice Parameter for Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/IMRT-RO.pdf> (Accessed: 20.11. 2018).

American College of Radiology (Revised 2016b) *ACR Practice Parameters for 3D External Beam Radiation planning and conformal therapy*. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/3D-Conformal.pdf> (Accessed: 20.11. 2018).

Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hutterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Muhlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., Strasser, F., de van der Schueren, M. and Preiser, J. C. (2017) 'ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients', *Clin Nutr*, 36(1), pp. 11-48.

Arends, J., et al. (2015) 'Klinische Ernährung in der Onkologie - S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin', *Aktuel Ernaehr Med* 2015, 40, pp. e1-e74.

Arribas, L., Hurtos, L., Sendros, M. J., Peiro, I., Salleras, N., Fort, E. and Sanchez-Migallon, J. M. (2017) 'NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients', *Nutrition*, 33, pp. 297-303.

Awan, K. H., Hegde, R., Cheever, V. J., Carroll, W., Khan, S., Patil, S. and Warnakulasuriya, S. (2018) 'Oral and pharyngeal cancer risk associated with occupational carcinogenic substances: A systematic review', *Head Neck*.

AWMF/DGMKG (2021) *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL*. Available at: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> (Accessed: 14.09.2022).

Axelsson, L., Silander, E., Bosaeus, I. and Hammerlid, E. (2018) 'Bioelectrical phase angle at diagnosis as a prognostic factor for survival in advanced head and neck cancer', *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275(9), pp. 2379-2386.

Baujat, B., Bourhis, J., Blanchard, P., Overgaard, J., Ang, K. K., Saunders, M., Le Maitre, A., Bernier, J., Horiot, J. C., Maillard, E., Pajak, T. F., Poulsen, M. G., Bourredjem, A., O'Sullivan, B., Dobrowsky, W., Andrzej, H., Skladowski, K., Hay, J. H., Pinto, L. H., Fu, K. K., Fallai, C., Sylvester, R., Pignon, J. P. and Group, M. C. (2010) 'Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer', *Cochrane Database Syst Rev*, (12), pp. CD002026.

Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick, A., van Glabbeke, M., European Organization for, R. and Treatment of Cancer, T. (2004) 'Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer', *N Engl J Med*, 350(19), pp. 1945-52.

Biesalski, H. K., Bischoff, S., Pirlich, M., Weimann, A. (2017) *Ernährungsmedizin - nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York.

Bischoff, S. C., et al. (2013) 'S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE: „Künstliche ERNÄHRUNG im ambulanten Bereich“, *Aktuel Ernaehr Med* 2013, 38, pp. e101-e154.

Boleo-Tome, C., Monteiro-Grillo, I., Camilo, M. and Ravasco, P. (2012) 'Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer', *Br J Nutr*, 108(2), pp. 343-8.

Bosaeus, I., Daneryd, P., Svanberg, E. and Lundholm, K. (2001) 'Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients', *Int J Cancer*, 93(3), pp. 380-3.

Bosy-Westphal, A., Danielzik, S., Dorhofer, R. P., Later, W., Wiese, S. and Muller, M. J. (2006) 'Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 30(4), pp. 309-16.

Brockstein, B. E. (2011) 'Management of recurrent head and neck cancer: recent progress and future directions', *Drugs*, 71(12), pp. 1551-9.

Brookes, G. B. (1985) 'Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93(1), pp. 69-74.

Butler, C., Lee, Y. A., Li, S., Li, Q., Chen, C. J., Hsu, W. L., Lou, P. J., Zhu, C., Pan, J., Shen, H., Ma, H., Cai, L., He, B., Wang, Y., Zhou, X., Ji, Q., Zhou, B., Wu, W., Ma, J., Boffetta, P., Zhang, Z. F., Dai, M. and Hashibe, M. (2017) 'Diet and the risk of head-and-neck cancer among never-smokers and smokers in a Chinese population', *Cancer Epidemiol*, 46, pp. 20-26.

Carr, S. D., Bowyer, D. and Cox, G. (2009) 'Upper limb dysfunction following selective neck dissection: a retrospective questionnaire study', *Head Neck*, 31(6), pp. 789-92.

Cederholm, T., Bosaeus, I., Barazzoni, R., Bauer, J., Van Gossum, A., Klek, S., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Ockenga, J., Schneider, S. M., de van der Schueren, M. A. and Singer, P. (2015) 'Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement', *Clin Nutr*, 34(3), pp. 335-40.

Cederholm, T. and Jensen, G. L. (2017) 'To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: A report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016', *Clin Nutr*, 36(1), pp. 7-10.

Chung, M. K., Kim do, H., Ahn, Y. C., Choi, J. Y., Kim, E. H. and Son, Y. I. (2016) 'Randomized Trial of Vitamin C/E Complex for Prevention of Radiation-Induced Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 155(3), pp. 423-30.

Cohen, E. E., LaMonte, S. J., Erb, N. L., Beckman, K. L., Sadeghi, N., Hutcheson, K. A., Stubblefield, M. D., Abbott, D. M., Fisher, P. S., Stein, K. D., Lyman, G. H. and Pratt-Chapman, M. L. (2016) 'American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline', *CA Cancer J Clin*, 66(3), pp. 203-39.

Cohen, J. (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.)*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Danan, D., Shonka, D. C., Jr., Selman, Y., Chow, Z., Smolkin, M. E. and Jameson, M. J. (2016) 'Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer', *Laryngoscope*, 126(7), pp. 1567-71.

- Dasari, S. and Tchounwou, P. B. (2014) 'Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action', *Eur J Pharmacol*, 740, pp. 364-78.
- Douglas, C. M., Ingarfield, K., McMahon, A. D., Savage, S. A., Conway, D. I. and MacKenzie, K. (2018) 'Presenting symptoms and long-term survival in head and neck cancer', *Clin Otolaryngol*, 43(3), pp. 795-804.
- Edefonti, V., Hashibe, M., Parpinel, M., Ferraroni, M., Turati, F., Serraino, D., Matsuo, K., Olshan, A. F., Zavallos, J. P., Winn, D. M., Moysich, K., Zhang, Z. F., Morgenstern, H., Levi, F., Kelsey, K., McClean, M., Bosetti, C., Schantz, S., Yu, G. P., Boffetta, P., Chuang, S. C., YC, A. L., La Vecchia, C. and Decarli, A. (2015a) 'Vitamin E intake from natural sources and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium', *Br J Cancer*, 113(1), pp. 182-92.
- Edefonti, V., Hashibe, M., Parpinel, M., Turati, F., Serraino, D., Matsuo, K., Olshan, A. F., Zavallos, J. P., Winn, D. M., Moysich, K., Zhang, Z. F., Morgenstern, H., Levi, F., Kelsey, K., McClean, M., Bosetti, C., Galeone, C., Schantz, S., Yu, G. P., Boffetta, P., Amy Lee, Y. C., Chuang, S. C., La Vecchia, C. and Decarli, A. (2015b) 'Natural vitamin C intake and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium', *Int J Cancer*, 137(2), pp. 448-62.
- Elias, M. (2003) 'The „MUST“ Report: Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the „Malnutrition Universal Screening Tool“ for adults', *Malnutrition Advisory Group - A Standing Committee of BAPEN*.
- Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., Cmelak, A., Ridge, J. A., Pinto, H., Forastiere, A. and Gillison, M. L. (2008) 'Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial', *J Natl Cancer Inst*, 100(4), pp. 261-9.
- Fayers, P., Aaronson, NK, Bjordal, K, Gronvold, M, Curran, D, Bottomley, A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group, (2001) *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
- Freedman, N. D., Park, Y., Subar, A. F., Hollenbeck, A. R., Leitzmann, M. F., Schatzkin, A. and Abnet, C. C. (2008) 'Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study', *Int J Cancer*, 122(10), pp. 2330-6.
- Galeone, C., Tavani, A., Pelucchi, C., Turati, F., Winn, D. M., Levi, F., Yu, G. P., Morgenstern, H., Kelsey, K., Dal Maso, L., Purdue, M. P., McClean, M., Talamini, R., Hayes, R. B., Franceschi, S., Schantz, S., Zhang, Z. F., Ferro, G., Chuang, S. C., Boffetta, P., La Vecchia, C. and Hashibe, M. (2010) 'Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(7), pp. 1723-36.
- Gregoire, V., Langendijk, J. A. and Nuyts, S. (2015) 'Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer', *J Clin Oncol*, 33(29), pp. 3277-84.
- Grober, U., Holzhauer, P., Kisters, K., Holick, M. F. and Adamietz, I. A. (2016) 'Micronutrients in Oncological Intervention', *Nutrients*, 8(3), pp. 163.
- Harris, J. A. and Benedict, F. G. (1918) 'A Biometric Study of Human Basal Metabolism', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 4(12), pp. 370-3.
- Harvie, M. (2014) 'Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms', *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, pp. e478-86.

Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S. C., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., Dal Maso, L., Daudt, A. W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wunsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R. B., Herrero, R., Kelsey, K., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Lence, J. J., Mates, D., Matos, E., Menezes, A., McClean, M. D., Muscat, J., Eluf-Neto, J., Olshan, A. F., Purdue, M., Rudnai, P., Schwartz, S. M., Smith, E., Sturgis, E. M., Szeszenia-Dabrowska, N., Talamini, R., Wei, Q., Winn, D. M., Shangina, O., Pilarska, A., Zhang, Z. F., Ferro, G., Berthiller, J. and Boffetta, P. (2009) '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*, 18(2), pp. 541-50.

Haverkort, E. B., Reijven, P. L., Binnekade, J. M., de van der Schueren, M. A., Earthman, C. P., Gouma, D. J. and de Haan, R. J. (2015) 'Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in surgical and oncological patients: a systematic review', *Eur J Clin Nutr*, 69(1), pp. 3-13.

Heck, J. E., Berthiller, J., Vaccarella, S., Winn, D. M., Smith, E. M., Shan'gina, O., Schwartz, S. M., Purdue, M. P., Pilarska, A., Eluf-Neto, J., Menezes, A., McClean, M. D., Matos, E., Koifman, S., Kelsey, K. T., Herrero, R., Hayes, R. B., Franceschi, S., Wunsch-Filho, V., Fernandez, L., Daudt, A. W., Curado, M. P., Chen, C., Castellsague, X., Ferro, G., Brennan, P., Boffetta, P. and Hashibe, M. (2010) 'Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium', *Int J Epidemiol*, 39(1), pp. 166-81.

Holm E., K. U. (2011) 'Fette und Kohlenhydrate in Ernährungskonzepten für Tumorpatienten', *Aktuel Ernährungsmed* 2011, 36(5), pp. 286-298.

Holmes, B. J. and Wenig, B. M. (2018) 'Virus-associated carcinomas of the head & neck: Update from the 2017 WHO classification', *Ann Diagn Pathol*, 38, pp. 29-42.

Hopanci Bicakli, D., Ozkaya Akagunduz, O., Meseri Dalak, R., Esassolak, M., Uslu, R. and Uyar, M. (2017) 'The Effects of Compliance with Nutritional Counselling on Body Composition Parameters in Head and Neck Cancer Patients under Radiotherapy', *J Nutr Metab*, 2017, pp. 8631945.

IARC - WHO (2020) *Cancer Today - Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020*. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home> (Accessed: 15.09.2022).

Isenring, E. A., Capra, S. and Bauer, J. D. (2004) 'Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area', *Br J Cancer*, 91(3), pp. 447-52.

Kaderbay, A., Atallah, I., Fontaine, E., Chobert-Bakouline, M., Schmitt, S., Mitariu, P. and Righini, C. A. (2018) 'Malnutrition and refeeding syndrome prevention in head and neck cancer patients: from theory to clinical application', *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275(5), pp. 1049-1058.

Kawakita, D., Lee, Y. A., Turati, F., Parpinel, M., Decarli, A., Serraino, D., Matsuo, K., Olshan, A. F., Zavallos, J. P., Winn, D. M., Moysich, K., Zhang, Z. F., Morgenstern, H., Levi, F., Kelsey, K., McClean, M., Bosetti, C., Garavello, W., Schantz, S., Yu, G. P., Boffetta, P., Chuang, S. C., Hashibe, M., Ferraroni, M., La Vecchia, C. and Edefonti, V. (2017) 'Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium', *Int J Cancer*, 141(9), pp. 1811-1821.

Kobayashi, K., Hisamatsu, K., Suzui, N., Hara, A., Tomita, H. and Miyazaki, T. (2018) 'A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer', *J Clin Med*, 7(9).

Kondrup, J., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B., Plauth, M., Educational, Clinical Practice Committee, E. S. o. P. and Enteral, N. (2003a) 'ESPEN guidelines for nutrition screening 2002', *Clin Nutr*, 22(4), pp. 415-21.

Kondrup, J., Rasmussen, H. H., Hamberg, O., Stanga, Z. and Ad Hoc, E. W. G. (2003b) 'Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials', *Clin Nutr*, 22(3), pp. 321-36.

Kono, M., Wakisaka, R., Kumai, T., Hayashi, R., Komatsuda, H., Sato, R., Abe, Y., Yamaki, H., Takahara, M., Katada, A., Hayashi, T. and Harabuchi, Y. (2021) 'Effects of early nutritional intervention by a nutritional support team for patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy or radiotherapy', *Head Neck*, 43(2), pp. 514-519.

Kono, T., Sakamoto, K., Shinden, S. and Ogawa, K. (2017) 'Pre-therapeutic nutritional assessment for predicting severe adverse events in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy', *Clin Nutr*, 36(6), pp. 1681-1685.

Kutz, L. M., Abel, J., Schweizer, D., Tribius, S., Krull, A., Petersen, C. and Loser, A. (2022) 'Quality of life, HPV-status and phase angle predict survival in head and neck cancer patients under (chemo)radiotherapy undergoing nutritional intervention: Results from the prospective randomized HEADNUT-trial', *Radiother Oncol*, 166, pp. 145-153.

Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gomez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J. C., Pirlich, M., Scharfetter, H., Schols, A. M., Pichard, C. and Composition of the, E. W. G. (2004) 'Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods', *Clin Nutr*, 23(5), pp. 1226-43.

Lang, H., France, E., Williams, B., Humphris, G. and Wells, M. (2013) 'The psychological experience of living with head and neck cancer: a systematic review and meta-synthesis', *Psychooncology*, 22(12), pp. 2648-63.

Langius, J. A., Zandbergen, M. C., Eerenstein, S. E., van Tulder, M. W., Leemans, C. R., Kramer, M. H. and Weijs, P. J. (2013) 'Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review', *Clin Nutr*, 32(5), pp. 671-8.

Langmore, S., Krisciunas, G. P., Miloro, K. V., Evans, S. R. and Cheng, D. M. (2012) 'Does PEG use cause dysphagia in head and neck cancer patients?', *Dysphagia*, 27(2), pp. 251-9.

Lim, W. S., Roh, J. L., Kim, S. B., Choi, S. H., Nam, S. Y. and Kim, S. Y. (2017) 'Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma', *Laryngoscope*, 127(12), pp. E437-E442.

Loser, A., Abel, J., Kutz, L. M., Krause, L., Finger, A., Greinert, F., Sommer, M., Lorenz, T., Culmann, E., von Grundherr, J., Wegert, L., Lehmann, L., Matnjani, G., Schwarz, R., Brackrock, S., Krull, A., Petersen, C. and Carl, C. O. (2021) 'Head and neck cancer patients under (chemo-)radiotherapy undergoing nutritional intervention: Results from the prospective randomized HEADNUT-trial', *Radiother Oncol*, 159, pp. 82-90.

Loser, C. (2010) 'Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications', *Dtsch Arztebl Int*, 107(51-52), pp. 911-7.

Lukaski, H. C., Johnson, P. E., Bolonchuk, W. W. and Lykken, G. I. (1985) 'Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body', *Am J Clin Nutr*, 41(4), pp. 810-7.

- Mandrekar, J. N. (2010) 'Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment', *J Thorac Oncol*, 5(9), pp. 1315-6.
- Massa, S. T., Cass, L. M., Osazuwa-Peters, N., Christopher, K. M., Walker, R. J. and Varvares, M. A. (2017) 'Decreased cancer-independent life expectancy in the head and neck cancer population', *Head Neck*, 39(9), pp. 1845-1853.
- Mekhail, T. M., Adelstein, D. J., Rybicki, L. A., Larto, M. A., Saxton, J. P. and Lavertu, P. (2001) 'Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube?', *Cancer*, 91(9), pp. 1785-90.
- Melotek, J. M., Cooper, B. T., Koshy, M., Silverman, J. S. and Spiotto, M. T. (2016) 'Weekly versus every-three-weeks platinum-based chemoradiation regimens for head and neck cancer', *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 45(1), pp. 62.
- Mueller, C., Compher, C., Ellen, D. M., American Society for, P. and Enteral Nutrition Board of, D. (2011) 'A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 35(1), pp. 16-24.
- Muller-Richter, U., Betz, C., Hartmann, S. and Brands, R. C. (2017) 'Nutrition management for head and neck cancer patients improves clinical outcome and survival', *Nutr Res*, 48, pp. 1-8.
- National Comprehensive Cancer Network (2022) *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (Accessed: 19.09.2022).
- Osazuwa-Peters, N., Arnold, L. D., Loux, T. M., Varvares, M. A. and Schootman, M. (2018) 'Factors associated with increased risk of suicide among survivors of head and neck cancer: A population-based analysis', *Oral Oncol*, 81, pp. 29-34.
- Paccagnella, A., Morello, M., Da Mosto, M. C., Baruffi, C., Marcon, M. L., Gava, A., Baggio, V., Lamoni, S., Babare, R., Rosti, G., Giometto, M., Boscolo-Rizzo, P., Kiwanuka, E., Tessarin, M., Caregaro, L. and Marchiori, C. (2010) 'Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy', *Support Care Cancer*, 18(7), pp. 837-45.
- Pai, S. I. and Westra, W. H. (2009) 'Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment', *Annu Rev Pathol*, 4, pp. 49-70.
- Phillips, A., Shaper, A. G. and Whincup, P. H. (1989) 'Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes', *Lancet*, 2(8677), pp. 1434-6.
- Prevost, V., Joubert, C., Heutte, N. and Babin, E. (2014) 'Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer', *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 131(2), pp. 113-20.
- Radoi, L. and Luce, D. (2013) 'A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition', *Community Dent Oral Epidemiol*, 41(2), pp. 97-109, e78-91.
- Razfar, A., Mundi, J., Grogan, T., Lee, S., Elashoff, D., Abemayor, E. and St John, M. (2016) 'IMRT for head and neck cancer: Cost implications', *Am J Otolaryngol*, 37(6), pp. 479-483.
- Rieke, D. T., Klinghammer, K. and Keilholz, U. (2016) 'Targeted Therapy of Head and Neck Cancer', *Oncol Res Treat*, 39(12), pp. 780-786.

Robert-Koch-Institut (2018) 'Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert-Koch-Institut 2018/2019', *Epidemiologisches Bulletin*, Nr.34.

Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., (2021) *Krebs in Deutschland für die Jahre 2017/2018*.

Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, (2016) *Kapitel 2.10 Krebserkrankungen der Lippe, der Mundhöhle, des Rachens und der oberen Atemwege („Kopf-Hals-Tumoren, C00-C14, C30-C32). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*.

Schütz, T., et al. (2005) 'Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002', *Aktuell Ernähr Med* 2005, 30, pp. 99-103.

Statistisches Bundesamt (2020) *GENESIS-Online Datenbankabfrage: Krankheitskostenrechnung für das Jahr 2020 und die ICD10-Codes C00-C14*. Available at: <https://www-genesis.destatis.de> (Accessed: 15.09.2022).

Stegel, P., Kozjek, N. R., Brumen, B. A. and Strojan, P. (2016) 'Bioelectrical impedance phase angle as indicator and predictor of cachexia in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiotherapy', *Eur J Clin Nutr*, 70(5), pp. 602-6.

Strojan, P., Vermorken, J. B., Beitler, J. J., Saba, N. F., Haigentz, M., Jr., Bossi, P., Worden, F. P., Langendijk, J. A., Eisbruch, A., Mendenhall, W. M., Lee, A. W., Harrison, L. B., Bradford, C. R., Smees, R., Silver, C. E., Rinaldo, A. and Ferlito, A. (2016) 'Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review', *Head Neck*, 38 Suppl 1, pp. E2151-8.

Szturz, P., Wouters, K., Kiyota, N., Tahara, M., Prabhash, K., Noronha, V., Castro, A., Licitra, L., Adelstein, D. and Vermorken, J. B. (2017) 'Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data', *Oncologist*, 22(9), pp. 1056-1066.

Takes, R. P., Rinaldo, A., Silver, C. E., Haigentz, M., Jr., Woolgar, J. A., Triantafyllou, A., Mondin, V., Paccagnella, D., de Bree, R., Shaha, A. R., Hartl, D. M. and Ferlito, A. (2012) 'Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects', *Oral Oncol*, 48(9), pp. 775-9.

Tallari, R. V., Singh, O. P., Yogi, V. and Yadav, S. (2017) 'Five versus ten fractions per week radiotherapy in locally advanced head and neck cancer', *J Cancer Res Ther*, 13(2), pp. 224-229.

Teymoortash, A. and Werner, J. A. (2013) '[Selective neck dissection in head and neck cancer]', *Laryngorhinootologie*, 92(9), pp. 614-8; quiz 619-21.

Thomasset, M. A. (1962) '[Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained]', *Lyon Med*, 94, pp. 107-18.

Tonini, G., D'Onofrio, L., Dell'Aquila, E. and Pezzuto, A. (2013) 'New molecular insights in tobacco-induced lung cancer', *Future Oncol*, 9(5), pp. 649-55.

Tribius, S., Raguse, M., Voigt, C., Munscher, A., Grobe, A., Petersen, C., Krull, A., Bergelt, C. and Singer, S. (2015) 'Residual deficits in quality of life one year after intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer: Results of a prospective study', *Strahlenther Onkol*, 191(6), pp. 501-10.

Unsal, D., Menten, B., Akmansu, M., Uner, A., Oguz, M. and Pak, Y. (2006) 'Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study', *Am J Clin Oncol*, 29(2), pp. 183-8.

US Department of Health and Human Services (2017) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_referenc
e_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) (Accessed: 13.07.2022).

van den Berg, M. G., Rasmussen-Conrad, E. L., Wei, K. H., Lintz-Luidens, H., Kaanders, J. H. and Merks, M. A. (2010) 'Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy', *Br J Nutr*, 104(6), pp. 872-7.

Villa, A. and Sonis, S. (2016) 'Toxicities associated with head and neck cancer treatment and oncology-related clinical trials', *Curr Probl Cancer*, 40(5-6), pp. 244-257.

Willemsen, A. C. H., Hoeben, A., Lalisang, R. I., Van Helvoort, A., Wesseling, F. W. R., Hoebens, F., Baijens, L. W. J. and Schols, A. (2020) 'Disease-induced and treatment-induced alterations in body composition in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma', *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 11(1), pp. 145-159.

Winqvist, E., Agbassi, C., Meyers, B. M., Yoo, J., Chan, K. K. W., Head and Neck Disease Site, G. (2017) 'Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review', *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 46(1), pp. 29.

Wittekind, C. (2017) *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 25-73.

Wladysiuk, M. S., Mlak, R., Morshed, K., Surtel, W., Brzozowska, A. and Malecka-Massalska, T. (2016) 'Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator of survival in head-and-neck cancer', *Curr Oncol*, 23(5), pp. e481-e487.

World Health Organization (2020) *Fact sheet: Healthy diet*. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Accessed: 23.09.2022).

Wyss, A. B., Hashibe, M., Lee, Y. A., Chuang, S. C., Muscat, J., Chen, C., Schwartz, S. M., Smith, E., Zhang, Z. F., Morgenstern, H., Wei, Q., Li, G., Kelsey, K. T., McClean, M., Winn, D. M., Schantz, S., Yu, G. P., Gillison, M. L., Zevallos, J. P., Boffetta, P. and Olshan, A. F. (2016) 'Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium', *Am J Epidemiol*, 184(10), pp. 703-716.

Zabor, E. C., Kaizer, A. M. and Hobbs, B. P. (2020) 'Randomized Controlled Trials', *Chest*, 158(1S), pp. S79-S87.

10 ANHANG

Erhebungsbogen der Studienvisiten

Allgemeines

Datum: _____

Therapietag (Bestrahlung): _____

Patienten-ID: _____

Alter: _____ Jahre

Geschlecht: _____ o weiblich _____ o männlich

Gewicht: _____ kg

Größe: _____ m

BMI: _____ kg/m²

Schmerzen

NRS **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10**

Lokalisation:

Dauer:

Mobilität der Schulter

Eingeschränkt: o ja o nein

Osteoradionekrosen

o unbekannt o nachgewiesen o ausgeschlossen

Lokalisation:

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Bemerkung
Xerostomie						
Dysphagie						
Mukositis						
Übelkeit						
Erbrechen						
Durchfall						
Trismus						
Karies						
Hörverlust						
Radiodermatitis						

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (Schütz, 2005)

Screening auf Mangelernährung im ambulanten Bereich
Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) für Erwachsene
 nach Kondrup J et al., Clinical Nutrition 2003; 22: 415-421
 Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

Body Mass Index	Gewichtsverlust	akute Erkrankung																			
+	+																				
+	+																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>BMI [kg/m²]</th> <th>Punkte</th> </tr> <tr> <td>≥ 20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>18,5 –20,0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>≤ 18,5</td> <td>2</td> </tr> </table>	BMI [kg/m ²]	Punkte	≥ 20	0	18,5 –20,0	1	≤ 18,5	2	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2">ungeplant, in den letzten 3-6 Monaten</th> </tr> <tr> <th>Prozent</th> <th>Punkte</th> </tr> <tr> <td>≤ 5%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5-10%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>≥10%</td> <td>2</td> </tr> </table>	ungeplant, in den letzten 3-6 Monaten		Prozent	Punkte	≤ 5%	0	5-10%	1	≥10%	2	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Nahrungskarenz von (voraussichtlich) mehr als fünf Tagen 2 Punkte</td> </tr> </table>	Nahrungskarenz von (voraussichtlich) mehr als fünf Tagen 2 Punkte
BMI [kg/m ²]	Punkte																				
≥ 20	0																				
18,5 –20,0	1																				
≤ 18,5	2																				
ungeplant, in den letzten 3-6 Monaten																					
Prozent	Punkte																				
≤ 5%	0																				
5-10%	1																				
≥10%	2																				
Nahrungskarenz von (voraussichtlich) mehr als fünf Tagen 2 Punkte																					

Gesamtrisiko für das Vorliegen einer Mangelernährung

Summe	Risiko	Maßnahme	Durchführung
0	gering	→ Wiederhole Screening !	<u>Klinik</u> : wöchentlich <u>Heim</u> : monatlich <u>ambulant</u> : jährlich bei bestimmten Gruppen, z.B. Alter > 75 Jahre
1	mittel	→ Beobachte !	<u>Klinik und Heim</u> : Ernährungs- und Flüssigkeitsprotokoll über 3 Tage <u>ambulant</u> : erneutes Screening in 1 bis 6 Monaten, ggf. EZ-Bestimmung (z.B. SGA) und Diätberatung
≥ 2	hoch	→ Behandle !	<u>Klinik / Heim / ambulant</u> : EZ-Bestimmung (z.B. SGA), Ernährungstherapie beginnen (Diätassistenz bzw. haus eigene Protokolle). Abfolge: 1. Nahrungsmittel, 2. angereicherte Nahrung, 3. orale Supplemente

T. Schütz, L. Valentini, M. Plauth. Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002. *Aktuel Ernähr Med* 2005; 30: 99-103.

Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) (Schütz, 2005)

Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus
Nutritional Risk Screening (NRS 2002)
 nach Kondrup J et al., Clinical Nutrition 2003; 22: 415-421
 Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

Vorscreening:

- Ist der Body Mass Index < 20,5 kg/m² ? ja nein
- Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren? ja nein
- War die Nahrungszufuhr in der vergangenen Woche vermindert? ja nein
- Ist der Patient schwer erkrankt? (z.B. Intensivtherapie) ja nein

⇒ Wird eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren
 ⇒ Werden alle Fragen mit „Nein“ beantwortet, wird der Patient wöchentlich neu gescreent.
 ⇒ Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um dem assoziierte Risiko vorzubeugen.

Hauptscreening:

Störung des Ernährungszustands	Punkte
Keine	0
Mild Gewichtsverlust > 5%/ 3 Mo. <u>oder</u> Nahrungszufuhr < 50-75% des Bedarfes in der vergangenen Woche	1
Mäßig Gewichtsverlust > 5%/ 2 Mo. <u>oder</u> BMI 18,5-20,5 kg/m ² <u>und</u> reduzierter Allgemeinzustand (AZ) <u>oder</u> Nahrungszufuhr 25-50% des Bedarfes in der vergangenen Woche	2
Schwer Gewichtsverlust > 5% / 1 Mo. (>15% / 3 Mo.) <u>oder</u> BMI <18,5 kg/m ² und reduzierter Allgemeinzustand oder Nahrungszufuhr 0-25% des Bedarfes in der vergangenen Woche	3

+

Krankheitsschwere	Punkte
Keine	0
Mild z.B. Schenkelhalsfraktur, chronische Erkrankungen besonders mit Komplikationen: Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Hämodialyse, Diabetes, Krebsleiden	1
Mäßig z.B. große Bauchchirurgie, Schlaganfall, schwere Pneumonie, hämatologische Krebserkrankung	2
Schwer z.B. Kopfverletzung, Knochenmarktransplantation, intensivpflichtige Patienten (APACHE-II >10)	3

+

1 Punkt, wenn Alter ≥ 70 Jahre

≥ 3 Punkte	Ernährungsrisiko liegt vor, Erstellung eines Ernährungsplanes
< 3 Punkte	wöchentlich wiederholtes Screening. Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um das assoziierte Risiko zu vermeiden

Übersetzt und bearbeitet von Dr. Tatjana Schütz, Dr. Luzia Valentini und Prof. Dr. Mathias Plauth. Kontakt: tatjana.schuetz@medizin.uni-leipzig.de, Tel. 0341-97 15 957

T. Schütz, L. Valentini, M. Plauth. Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002. *Aktuel Ernähr Med* 2005; 30: 99-103.

Nutriscore-Fragebogen (Arribas *et al.*, 2017)



NUTRISCORE

A. Have you lost weight involuntarily in the last 3 months?

- No 0
- I am not sure 2

If yes, how much weight (in kilograms) have you lost?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- >15 4
- Unsure 2

B. Have you been eating poorly in the last week because of a decreased appetite?

- No 0
- Yes 1

Location / Neoplasm	Nutritional risk	Score
Head and neck Upper GI tract: oesophagus, gastric, pancreas, intestines Lymphoma that compromised GI tract	High*	+ 2
Lung Abdominal and pelvis: liver, biliary tract, renal, ovaries, endometrial	Medium	+ 1
Breast Central Nervous System Bladder, prostate Colorectal Leukaemia, other lymphomas Others	Low	+ 0
Treatment	YES (+2)	NO (+0)
The patient is receiving concomitant chemo radiotherapy		
The patient is receiving hyper fractionated radiation therapy		
Haematopoietic stem cell transplantation		
	YES (+1)	NO (+0)
The patient is receiving chemotherapy		
The patient is only receiving radiotherapy		
	YES (+0)	NO (+0)
Other treatments or only symptomatic treatment		

**Please repeat the screening every week for those patients at high risk*

Total Score

Score \geq 5: the patient is at nutritional risk. Please refer to a dietician.

Fig. 1. NUTRISCORE (novel nutritional screening tool). GI, gastrointestinal.



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original Article

Head and neck cancer patients under (chemo-)radiotherapy undergoing nutritional intervention: Results from the prospective randomized HEADNUT-trial



Anastassia Löser^{a,*}, Jakob Abel^{a,1}, Laura Magdalena Kutz^{a,1}, Linda Krause^b, Anna Finger^a, Franziska Greinert^a, Margaret Sommer^a, Tessa Lorenz^a, Eva Culmann^a, Julia von Grundherr^c, Luisa Wegert^c, Loreen Lehmann^a, Gesa Matnjani^a, Rudolf Schwarz^a, Sophie Brackrock^a, Andreas Krüll^{a,d}, Cordula Petersen^{d,a}, Cedric Oliver Carl^a

^a University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Outpatient Center of the UKE GmbH, Department of Radiotherapy and Radiation Oncology; ^b University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Institute of Medical Biometry and Epidemiology, Hamburg; ^c University Medical Center Hamburg-Eppendorf, University Cancer Center Hamburg; and ^d University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 December 2020

Received in revised form 8 March 2021

Accepted 11 March 2021

Available online 23 March 2021

Keywords:

Head and neck cancer

Malnutrition

Bioelectric impedance analysis

Toxicity

Survival

ABSTRACT

Purpose/objective: Patients with squamous cell carcinoma of the head and neck undergoing (chemo-)radiotherapy are at high risk of malnutrition. Nevertheless, there is still a lack of prospective, randomized trials investigating the influence of nutritional status on therapy-related toxicity and patients' outcome. **Materials and methods:** Between October 2018 and October 2020, 61 patients were randomized into an intervention and control group. Questionnaires (MUST, NRS-2002, and Nutriscore), clinical examinations, laboratory analyses, and bioelectrical impedance analysis (BIA) were used to assess nutritional status for all patients at the beginning and end of therapy as well as every 2 weeks during therapy. The intervention consisted of an individualized nutritional counseling every 2 weeks during therapy.

Results: Median baseline BMI for all participants was 23.8 (14.5–37.2) kg/m² and dropped to 22.9 (16.8–33) kg/m² after therapy ($p < 0.001$). In all patients, median baseline fat-free mass index (FFMI) was 18.1 (14–24.7) kg/m² and decreased to 17.8 (13.4–21.6) kg/m² till the end of therapy ($p < 0.001$). Compliant patients with a BMI < 22 kg/m² presented with less weight loss in the intervention group compared to the control ($p = 0.015$, CI: 0.33–2.95). At baseline, MUST was the only screening-test which showed both good sensitivity (86%) and specificity (88%) in detecting malnutrition. Median follow-up was 15 (1–26) months and is still ongoing. 2-year overall survival rate was 70% in the control and 79% in the intervention group (log-rank $p = 0.79$). Pretherapeutic phase angle, posttherapeutic FFMI and albumin level were prognostic indicators for overall survival (log-rank $p = 0.002$, $p = 0.008$ and $p = 0.016$).

Conclusions: Malnutrition negatively impacts patients' outcome under (chemo-)radiotherapy. Baseline phase angle, posttherapeutic FFMI and albumin level are proposed as reliable indicators for overall survival.

This study was registered within the German Clinical Trials Register (DRKS00016862).

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 159 (2021)82–90

Patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) often undergo primary or adjuvant radiotherapy (RT) or concomitant chemoradiotherapy. Even before starting (chemo-)radiotherapy, 3–52% of these patients are already malnourished. Due to therapy-related side effects like mucositis or dysphagia this proportion rises to as much as 88% under ongoing therapy [1,2].

There is evidence that an involuntary weight loss of $>5\%$ in 1 month or 1–2%/week can act as a reliable indicator of malnutrition and may lead to hospitalization or therapy interruption [3–5]. Malnutrition can further negatively influence therapy and outcome rates in patients with HNSCC [6,7].

The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) defines malnutrition at a body-mass-index (BMI) below 18.5 kg/m² or a reduction in fat-free mass (FFM) index (FFMI = FFM/height²). 60–70% of weight loss is mostly caused by a reduction in FFM [8,9]. Various studies have shown that the FFMI indicates the presence or even severity of malnutrition, as it often

* Corresponding author at: University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Outpatient Center of the UKE GmbH, Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany.

E-mail address: an.loeser@uke.de (A. Löser).

¹ These authors contributed equally.

deteriorates due to a reduction of FFM under radiotherapy [8–11]. Based on Swiss data, cut-off values for FFMI were defined at <15 and <17 kg/m² in women and men, respectively [12]. ESPEN recognizes several screening tools for identifying patients being at risk of malnutrition, among others the MUST and the NRS-2002 [13–15]. In 2016, Arribas et al. designed a new nutritional screening tool (Nutriscore) to detect nutritional risk in oncological outpatients. The Nutriscore also includes the primary localization and the type of therapy [16]. In addition to screening tools or anthropometric methods (e.g.: BMI, calve circumference), body composition (FFM and fat mass) can be measured using bioelectric impedance analysis (BIA), ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging or dual energy x-ray absorptiometry [13]. In the assessment of oncological patients' body composition, BIA is increasingly used. Hereby, the nutritional status can be determined in a non-invasive, fast, and cost-effective way without causing radiation exposure to the patient. Also, the so-called phase angle (PA) can be derived from BIA. It may serve as prognostic tool in cancer patients and is mainly determined by height, weight, muscle mass and the proportion of visceral fat tissue [17,18]. Functionality and principles of BIA have been explained in detail by Kyle et al [19]. ESPEN also proposes biochemical indicators of malnutrition: These include the protein status (e.g. serum albumin) as well as inflammation markers [13].

There are only a few prospective randomized trials that investigate the nutritional status of patients with HNSCC under (chemo-) radiotherapy [20–22]. Many available studies used screening sheets rather than BIA to assess the nutritional status [20,23]. Several authors recommended further prospective trials to investigate the impact of BIA-derived parameters on the nutritional status and its prognostic value for patients' outcome.

To our knowledge, there are no studies that have investigated the influence of nutritional status on an altered side effect spectrum according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Furthermore, there are only very few studies examining BIA and its impact as a prognostic indicator in patients with HNSCC under (chemo-)radiotherapy. The prospective, randomized, and controlled HEADNUT-trial presented here aimed at preventing increasing malnutrition under RT or concurrent chemoradiotherapy through specialized and individualized nutritional counseling. Additionally, we investigated whether parameters from BIA were suitable indicators for (threatening) malnutrition and inspected their prognostic effect on (clinical) outcome.

Materials and methods

Study design

This prospective, randomized (1:1), parallel-group, controlled, monocentric intervention study was conducted at the Department of Radiotherapy and Radiation Oncology at the University Medical Hospital Hamburg-Eppendorf. The approval of the local ethics committee (PV5818) was obtained before the beginning of the study on 10/30/2018. This study was registered within the German Clinical Trials Register (DRKS00016862) and performed according to the CONSORT guidelines [24] (see Fig. 1).

Patient selection

For patient recruitment, the following inclusion criteria were applied: Patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx, oral cavity, hypopharynx, larynx, and salivary glands, without distant metastases, who were referred to our department for an adjuvant (chemo-)radiotherapy, or definitive (chemo-)radiotherapy in curative intent. Patients had to have a Karnofsky performance

status (KPS) of $\geq 60\%$. All patients were at least 18 years old and gave their written informed consent. Patients with pacemakers, those with premature therapy interruption under (chemo-) radiotherapy, patients with carcinomas of the nasopharynx and/or another solid tumor disease less than 15 years ago were excluded from this analysis.

In October 2018, patient recruitment was started. Between March and August 2020, recruitment was temporary halted due to the corona pandemic and was later continued until October 2020.

Treatment decisions were made within our multidisciplinary tumor board. Then, patients were assigned to our department for primary/definitive or adjuvant (chemo-)radiotherapy and were block randomized into two arms (Arm A: intervention group and arm B: control group). Randomization was stratified for Karnofsky performance status ($<80\%$ vs. $\geq 80\%$), age (≤ 60 years vs. >60 years) and therapy mode (concurrent chemotherapy vs. sole radiotherapy).

(Chemo-)Radiotherapy

In case of combined chemoradiotherapy, 3-weekly cisplatin 100 mg/m² was preferentially applied. In case of reduced general condition, a dose-reduced cisplatin regimen with 40 mg/m² weekly was followed. Where there were contraindications for cisplatin administration, concomitant 5-fluorouracil (5-FU) (600 mg/m² on days 1 to 5) and Mitomycin C (10 mg/m² on days 5 and 36) were administered.

Irradiation was performed by means of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) at a normofractionated single dose of 1.7 to 2.0 Gy. The cumulative total dose was based on the risk profile and mode of therapy (adjuvant vs. primary). Applied cumulative doses ranged from 60–70.4 Gy given in 30–35 fractions over 6 to 8 weeks. Irradiated nodal volumes were defined according to the recommendations of Grégoire et al. [25] and the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) guidelines [26].

The classification of side effects under ongoing therapy was based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) [27]. In all patients, adverse events were recorded at the beginning (t_0) and at the end of (chemo-)radiotherapy (t_e), but also every 1–2 weeks during ongoing therapy.

Follow-up

After t_e , first radiooncological follow-up was carried out after 6–8 weeks and then every 6 months. In addition, BIA was performed during follow-up after 6–8 as well as after 58–60 weeks after completion of therapy. Survival data refer to the period from initial diagnosis. Survival time is defined from initial diagnosis. Overall survival describes all-cause death.

Survey of nutritional status and nutritional intervention

In both arms, nutritional status was assessed at the beginning (baseline = t_0) and at the end of therapy ($=t_e$). Both time points included a clinical examination by a radiooncologist, the determination of the nutritional risk profile (including height, weight, eating habits, etc.) by an oncology dietician, routine blood samples, the use of validated screening tools (Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutritional Risk Screening (NRS 2002), Nutriscore), and BIA [14–16,28]. The analysis of the daily nutrient and calorie intake was carried out using a 3-day diet diary, which was handed in by the patients at t_0 and at t_e . Further calculation of nutritional value was performed with DGExpert software

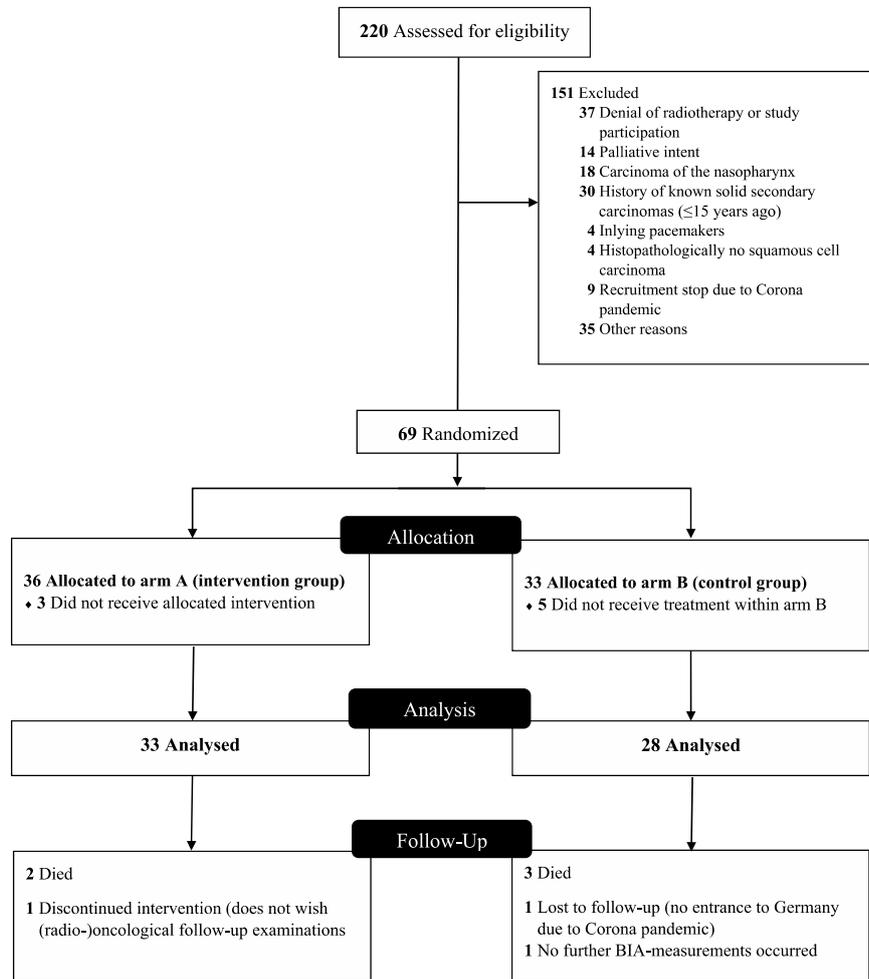


Fig. 1. Demonstrates patient selection and recruitment criteria by means of CONSORT diagram [24].

(v1.3.14.1, German Society for Nutrition (DGE), Bonn, Germany). Blood values were collected at t_0 and t_e .

The intervention (arm A) consisted of an individualized nutritional counseling based on the results of the diet diary, BIA, blood counts and the patient's clinical condition (e.g., presence of gastric feeding tube). Subsequently, individual nutritional recommendations were given by our dietitians. Within the intervention group, an additional individualized nutritional re-assessment with BIA and nutritional counseling was performed every 2 weeks. Nutritional medical consultation units in arm A usually took about 30 minutes. Patients in arm B did not receive any nutritional counseling, but only interim medical visits by a physician.

The analysis of body composition was carried out using a fully digital, phase-sensitive 4-channel impedance meter at 50 kHz alternating current (Biacorus RX4004M; MEDI CAL HealthCare GmbH, Karlsruhe, Germany). Measurement procedure was conducted in supine position according to previously published data [29]. Electrodes were placed on both hands and feet, while extremities were not allowed to touch the torso. Measurements were

performed by a permanent study team consisting of physicians and dietitians.

The decision to insert a prophylactic gastrostomy tube was made in the context of a risk-benefit assessment based on the following criteria: Ability for oral food intake before the start of (chemo-)radiotherapy, the planned target dose as well as the target volume of radiotherapy (including unilateral vs. bilateral neck irradiation), and the nutritional status before the start of (chemo-)radiotherapy (with special attention to already present cachexia at baseline).

Endpoints

The primary endpoint was the assessment of the proportion of an increasing malnutrition in both groups, e.g., by measuring the PA (from BIA). Further, we investigated whether the PA is a suitable indicator of nutritional medical deficiency. Additionally, we investigated whether patients with intensified nutritional medical care experience fewer therapy-related side effects (according to

CTCAE-criteria), fewer interruptions of ongoing (chemo-) radiotherapy and an improved outcome.

Sample-size calculation

We conducted a sample size calculation before initiating the study. Assuming an effect of malnutrition, given a significance level of 5% and a power of 80% using a one-sided Fisher's exact test, a case number of 33 patients per therapy arm resulted. This case number analysis was also confirmed by empirical values from previously published studies: Other authors reported case numbers between 38 [30] and 60 [31] study participants. Therefore, we aimed at including at least 60 patients (30 patients/arm) in the presented study. Under the assumption that 10% of the patients will be lost to follow-up, we initially recruited 69 patients. In March 2020, a general lockdown due to the Corona pandemic began in Germany. We therefore decided on a temporary recruitment stop and restarted including patients from summer 2020 until October 2020.

Statistical analysis

Based on the submitted nutrition diary of the patients, patient compliance was defined as reaching the calculated caloric minimum, that is by achieving a positive calorie balance at timepoint t_e . Δ BMI represents the difference between the final BMI at t_e and the baseline BMI (t_0).

To test for differences of categorical data Fisher's exact test was applied. To compare frequencies, χ^2 -test was used. If data were ordinally scaled and if the conditions for an unpaired t-test were not given, Mann-Whitney-U-test or Wilcoxon signed-rank-test were used. To define cut-off values, Youden-test, and receiver-operating characteristics were used. To calculate effects of a variable, analysis of covariance (ANCOVA) was applied. P-values were not adjusted for multiple testing and only present descriptive summary measures and not results of confirmatory testing. Statistical analyses were performed with SPSS statistical software (version 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA[®]), MedCalc (version 19.6, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) and R (version 3.5.3).

Results

Between October 2018 and October 2020, 69 patients were randomized. Due to various reasons 8 patients from both arms did not receive the allocated intervention. Therefore, clinical data from 61 patients were analyzed. As one patient within arm B discontinued radiotherapy one day before completion of the prescribed radiation dose, only one BIA-measurement at baseline was taken here.

Median age at start of therapy was 63 (20–89) years with a male-to-female ratio of approximately 3:1. Further patient characteristics are summarized in Table 1. The process of patient selection (CONSORT diagram [24]) is shown in Fig. 1.

A prophylactic gastrostomy tube was placed in 33 patients (arm A: $n = 18$; arm B: $n = 15$; $p = 1.0$). Under ongoing therapy, gastrostomy tube was inserted in 6 additional patients (arm A: $n = 22$; arm B: $n = 17$; $p = 0.79$). According to almost all examination procedures (screening protocols as well as anthropometric data) a more frequent prevalence of malnutrition was found at t_e . Prevalence of malnutrition at the beginning and the end of therapy is presented in Table 2.

In the entire patient collective, median baseline BMI (t_0) was 23.8 (14.5–37.2) kg/m², which dropped to 22.9 (16.8–33) kg/m² at t_e ($p < 0.001$). Median baseline FFMI (t_0) was 18.1 (14–24.7) kg/m² and later decreased to a median FFMI (t_e) of 17.8 (13.4–21.6) kg/m² ($p < 0.001$). These differences could not be confirmed for the PA. At t_0 , median PA was 5.2 (3.5–7.7)[°] and fell to 5

(2.8–7.1)[°] till t_e ($p = 0.098$). Under the assumption that a systemic therapy could negatively influence various anthropometric data, we also tested for differences depending on the therapy mode (concurrent chemoradiotherapy vs. sole RT) and study arm (intervention vs. control group). For all tested variables mentioned above, there were no relevant differences, neither between the treatment mode nor the study arm.

Changes in laboratory parameters were mostly present in patients under concurrent chemotherapy for both control and intervention group under concurrent chemotherapy. The only statistically significant difference between both arms was found within the total protein count in patients undergoing parallel chemotherapy: Median total protein count in arm A was 69 (54–78) g/L compared with 61 (50–73) g/L in arm B, respectively ($p = 0.012$). Blood parameters are summarized in Table 3.

Δ Calorie deficit is the difference between the actual calorie intake and the calculated, necessary calorie intake to maintain the current body weight. At t_0 , median Δ calorie deficit was 171.2 (–1098.9 to 2179.2) kcal in arm A and 35.8 (–1355.7 to 2337.9) kcal in arm B, respectively ($p = 0.772$). At t_e , Δ calorie deficit rose to 299.6 (–2082.7 to 1535.4) kcal in arm A and to –539.6 (–1650.7 to 4727.9) kcal in arm B. Within the overall patient population, Δ calorie deficit increased between start and end of therapy (95%-CI: 192–710, $p = 0.001$). Patient compliance was comparable between both groups (60.7% in the control and 63.6% in the intervention group, $p = 1$). However, compliant patients with a BMI < 22 kg/m² presented with less weight loss among all other tested subgroups (95%-CI: 0.33–2.95, $p = 0.015$,) (see Fig. 2).

Since therapy-associated side effects are generally reported more frequently under concurrent systemic therapy than under radiotherapy alone, side effects under concurrent chemoradiotherapy are considered separately.

From t_0 till t_e , median weight loss was –4.7% (95%-CI: –6 to –1.7) in the intervention and –3.7% (95%-CI: –6 to –0.7) in the control group, respectively ($p = 0.82$). Although we know from our nutritional medical consultations of some patients in the intervention group that their weight loss was intentional, compliance was comparable between both study arms (see above, $p = 1$).

Weight loss grade ≥ 3 was defined as loss of $\geq 20\%$ body weight from baseline till the end of therapy [32]. Weight loss, hematologic, gastrointestinal, and skin toxicity was similar among both groups. Emergency hospitalization became necessary in one patient after cisplatin-induced renal failure, which occurred two days after the 3rd administration of cisplatin 100 mg/m². Osteoradionecrosis was reported in one male patient within control group half a year after completion of adjuvant chemoradiotherapy. Under ongoing (chemo-)radiotherapy, 24 patients suffered from an infection, with pneumonia in almost half of the cases. All acute grade ≥ 3 adverse events are summarized in Table 3.

Patients with more severe (grade 3/4) trismus tended to present with a lower FFMI (t_0) ($p = 0.004$). This effect was still present at t_e (FFMI at t_e : $p = 0.011$). Regarding other side effects, we did not observe relevant associations ($p = 0.108$ for xerostomia, $p = 0.545$ for dysphagia, $p = 0.873$ for mucositis, and $p = 0.37$ for overall gastrointestinal toxicity, e.g., nausea or vomiting). Also, there was no association between Δ BMI and the occurrence of severe side effects (grade 3/4) with $p = 0.101$ for xerostomia, $p = 0.398$ for dysphagia, $p = 0.916$ for mucositis, $p = 102$ for trismus, and $p = 0.355$ for overall gastrointestinal changes.

Median follow-up was 15 (1–26) months and is still ongoing. The 2-year overall survival rate was 70% in the control group and 79% in the intervention group, respectively (log-rank $p = 0.79$). Five patients died during this follow-up interval, while in four of these patients the death was tumor-related. Baseline PA of $>4.7^\circ$ was a prognostic indicator for overall survival (log-rank $p = 0.002$), while the PA at t_e did not impact overall survival (log-rank $p = 0.154$).

Table 1

Patient characteristics. TNM staging was performed according to UICC 8. HPV: Human Papillomavirus; Gy: Gray, PTV: Planning Target Volume; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; 5-FU: 5-Fluorouracil; BMI: Body-Mass-Index

	Arm A Intervention group		Arm B Control group		p-value
	Number n = 33	% 54.1	Number n = 28	% 46	
Age					1
≤60 years	13	39.4	11	39.3	
>60 years	20	60.6	17	60.7	
Gender					0.57
Male	25	75.8	19	67.9	
Female	8	24.2	9	32.1	
Karnofsky performance status					1
<80%	4	12.1	4	14.3	
≥80%	29	87.9	24	85.7	
Primary tumour site					0.36
a) Oropharynx	23	69.7	15	53.6	
HPV or p16+	17	73.9	13	86.7	0.61*
HPV or p16-	6	26.1	2	13.3	
b) Oral cavity	3	9.1	7	25	
c) Hypopharynx	1	3	3	10.7	
d) Larynx	3	9.1	2	7.1	
e) Other (e.g. multistage carcinomas)	3	9.1	1	3.6	
UICC stage					0.86
I	10	30.3	9	32.1	
II	5	15.2	6	21.4	
III	7	21.2	4	14.3	
IV	11	33.3	9	32.1	
T-stage					0.09
T1	3	9.1	6	21.4	
T2	14	42.4	10	35.7	
T3	2	6.1	6	21.4	
T4	14	42.4	6	21.4	
N-stage					0.68
N0	6	18.2	5	17.9	
N1	13	39.4	12	42.9	
N2	10	30.3	10	35.7	
N3	4	12.1	1	3.6	
Treatment mode					0.31
a) Primary	18	54.5	11	39.3	
Concurrent chemotherapy	15	83.3	8	72.7	
Radiotherapy alone	3	16.7	3	27.3	
b) Adjuvant	15	45.5	17	60.7	
Concurrent chemotherapy	7	46.7	6	25.3	
Radiotherapy alone	8	53.3	11	64.7	
Concurrent chemotherapy (as initially prescribed):	22		14		0.39
Cisplatin 100 mg/m ² 3-Weekly	10	45.5	5	35.7	
Cisplatin 40 mg/m ² Weekly	9	40.9	9	64.3	
5-FU/Mitomycin C	2	9.1	0	0	
Cetuximab	1	4.5	0	0	
Reached cumulative Cisplatin dose					0.32
<200 mg/m ²	3	15.8	4	28.6	
≥200 mg/m ²	16	84.2	10	71.4	
Prescribed PTV high dose					0.89
60 Gy	7	21.2	6	21.4	
66 Gy	9	27.3	10	35.7	
≥70 Gy	17	51.5	12	42.9	
Smoking status					0.64
Never smoked ("non-smoker")	10	30.3	11	39.3	
Active smoker	10	30.3	5	17.9	
Ex-smoker	5	15.2	6	21.4	
Unknown	8	24.2	6	21.4	
Consumption of alcohol					0.32
No alcohol	8	24.2	3	10.7	
Continued alcohol consumption	15	45.5	11	39.3	
Formerly consumed alcohol	4	12.1	4	14.3	
Unknown	6	18.2	10	35.7	
BMI (kg/m ²) before (chemo-)radiotherapy	24.4 ± 5	-	24.4 ± 4.2	-	0.97
Daily calorie intake before (chemo-)radiotherapy (kcal)	2257 (1004-4441)	-	2156 (464-4114)	-	0.66
Phase angle before (chemo-)radiotherapy (°)	5.4 ± 1	-	5.2 ± 0.9	-	0.36

*p-value of 0.61 refers to differences between HPV-positive and HPV-negative patient with oropharyngeal cancer.

Table 2

Shows the number of patients being at nutritional risk according to different screening protocols. According to ESPEN, BMI and FFMI with corresponding cut-off values can also be used to detect malnutrition [13]. P-values given in the table are measures of differences between arm A and B. BMI: Body-Mass-Index, FFMI: Fat-Free Mass Index.

	BASELINE			END OF THERAPY		
	Arm A: Intervention (n = 33)	Arm B: Control (n = 28)	p-value	Arm A: Intervention (n = 33)	Arm B: Control (n = 28)	p-value
MUST	12 (36.4%)	8 (28.6%)	0.59	20 (60.6%)	13 (46.4%)	0.31
NRS-2002	16 (48.5%)	13 (46.4)	0.87	18 (54.5%)	16 (57.1%)	1.0
Nutriscore	11 (33.3%)	7 (25%)	0.58	27 (81.8%)	21 (75%)	0.55
BMI of < 18.5 kg/m ²	2 (6.1%)	0 (0%)	0.5	3 (9.1%)	2 (7.1%)	1
FFMI of < 15 (♀) and < 17 (♂) kg/m ²	7 (21.2%)	8 (28.6%)	0.56	7 (21.2%)	7 ^a (25.9%)	0.76

^aFFMI measurement only available in n = 27 patients of control group.

Table 3

Shows therapy-related changes in various laboratory parameters under RT alone and under concurrent CRT at different time points (upper part) and severe therapy-related adverse events (CTCAE grade ≥ 3) (lower part). For a better presentation, electrolytes and thyroidal values are not mentioned in this table. Concurrent immunoradiotherapy (Cetuximab) was given in only one patient. t₀: baseline, t_e: end of therapy, arm A: intervention group, arm B: control group.

Blood values	Radiotherapy alone			Concurrent chemo- or immunotherapy		
	p-values			p-values		
	All patients		Arm A vs. arm B:	All patients		Arm A vs. arm B:
	t ₀ vs. t _e	t ₀	t _e	t ₀ vs. t _e	t ₀	t _e
Hemoglobin (g/dL)	0.891	0.344	0.313	<0.001	0.095	0.203
Leucocytes (10 ⁹ /L)	0.023	0.609	0.186	<0.001	0.413	0.083
Platelets (10 ⁹ /L)	<0.001	0.936	0.625	0.002	0.191	0.309
CRP (mg/L)	0.017	0.851	0.277	0.005	0.36	0.327
Total protein count (g/L)	0.101	0.979	0.186	<0.001	0.785	0.012
Albumin (g/L)	0.004	0.934	0.776	<0.001	0.619	0.066
Blood glucose (mg/dl)	0.398	0.106	0.392	0.412	0.678	0.987
Ferritin (µg/L)	0.852	0.373	0.756	<0.001	0.18	0.169
Folic acid (µg/L)	0.681	0.955	0.313	0.266	0.432	0.49
Vitamin B ₁₂ (ng/L)	0.068	0.776	0.832	<0.001	0.835	0.737
Vitamin B ₆ (µg/L)	0.566	0.085	0.860	0.019	0.495	0.511
Cholesterol (mg/dL)	0.038	0.403	0.119	0.001	0.936	0.987
Triglycerides (mg/dL)	<0.001	0.851	0.91	0.762	0.936	0.532
Creatinine (mg/dl)	0.315	0.809	0.15	0.6	0.689	0.86
Subset: Acute CTCAE-grade ≥ 3	Radiotherapy alone			Concurrent chemo- or immunotherapy		
	Arm A	Arm B	p-value	Arm A	Arm B	p-value
Weight loss	0	0	-	0	0	-
Hematologic						
Anemia	0	1	1	2	0	0.51
Leucopenia	1	2	1	1	0	1
Thrombocytopenia	1	0	0.44	0	0	-
Overall	2	3	1	3	0	0.27
Gastrointestinal						
Xerostomia	2	1	0.56	1	0	1
Mucositis	2	1	1	6	1	0.21
Dysphagia	3	3	1	11	7	1
Vomiting	0	0	-	1	1	1
Nausea	0	1	1	2	0	0.51
Diarrhea	0	0	-	0	0	-
Trismus	0	1	1	1	0	1
Overall	7	8	1	22	9	1
Skin						
Radiodermatitis	4	1	0.13	4	5	0.27

Considering FFMI, a clear impact on overall survival was observed in FFMI t_e (log-rank $p = 0.008$). Patients with a FFMI of <15 (♀) and <17 (♂) kg/m² at t_e presented with a shorter overall survival. Fig. 3 shows Kaplan–Meier curves for overall survival depending on the PA and FFMI at different time points. Also, albumin level at t_e was a prognostic indicator. Patients with albumin levels > 24.5 g/L presented with a longer overall survival than their counterparts with albumin levels ≤ 24.7 g/L (log-rank $p = 0.016$).

First follow-up examination was performed after a median time interval of 2 months after termination of (chemo-)radiotherapy. As mentioned above, within the entire patient population, median

BMI at t_e (22.9 kg/m²) was lower than at t₀ (23.8 kg/m²) ($p < 0.001$). A further weight loss occurred until the first follow-up examination with a median BMI of 22.4 (16.1–32.4) kg/m². We did not observe relevant differences between both arms with respect to changes in BMI ($p = 0.46$, with 95%-CI of 0.4–1.3 for intervention and 0.1–1.8 for control group). Compared to FFMI at t_e, more patients presented with a FFMI below 15 (♀) and 17 (♂) at the first follow-up examination indicating a progressive malnutrition with approximately 26% of patients being undernourished (34.5% within intervention and 25% within control group) ($p < 0.001$). Also, median PA dropped to 5.1 (3.1–7.4)[°] compared

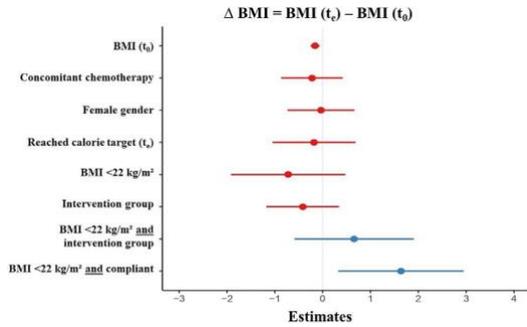


Fig. 2. Presents a forest plot with a model for subgroup analysis of Δ BMI, which represents the difference between the final BMI at the end of therapy (t_e) and the baseline BMI before the start of radiotherapy (t_0). For this, a linear regression model (also called ANCOVA model) was applied. We tested for differences in BMI (after vs. before) as response, baseline BMI (t_0) as covariate and concurrent (chemo-) radiotherapy, sex, patient compliance, categorized baseline BMI (≤ 22 vs. > 22 kg/m²) and intervention group. We further included an interaction between categorized baseline BMI and intervention group, and categorized baseline BMI with patient compliance. Forest plot shows point estimates of the coefficients in the regression model together with 95% confidence intervals. Compliance was defined by achieving a positive caloric balance at timepoint t_e . The variable “BMI < 22 kg/m² and compliant” had a positive effect on Δ BMI, which indicates less weight loss in this subgroup ($p = 0.015$, CI: 0.33–2.95). Other parameters did not show statistical significance. BMI: Body-Mass-Index.

to the initially measured PA of 5.2 (3.5–7.7)^o at t_0 (95%-CI of difference: 0.16–0.47; $p < 0.001$) without apparent differences between

the both study arms ($p = 0.91$). Moreover, no relevant differences were seen between timepoint t_e with 5 (2.8–7.1)^o and the first follow-up examination with 5.1 (3.1–7.4)^o ($p = 0.59$).

After completion of (chemo-)radiotherapy, severe side effects (CTCAE-grade 3/4) were decreasing: Only one patient presented with a severe xerostomia and five others with severe dysphagia.

According to ESPEN consensus statement, malnutrition is defined by a reduced FFMI [13]. At baseline, MUST was the only test which showed both good sensitivity (86%) and specificity (88%) predicting malnutrition. Regarding baseline NRS-2002 scoring, all malnourished persons were detected, which corresponded to a sensitivity of 100%. However, the specificity of this test was only 41%. Compared to this, Nutriscore showed a sensitivity of only 43% and a specificity of 77% at baseline.

At t_e , the sensitivity of MUST was still 86%, but the specificity of 59% was lower than at t_0 . The sensitivity of NRS-2002 was also lower with 71%, and a specificity of 47%. At t_e , the sensitivity of the Nutriscore improved: 86% were found to be undernourished. However, the specificity dropped to 30%. Table 2 summarized the number of undernourished patients as defined by the above-mentioned screening tests.

Discussion

In our prospective, controlled, and randomized study, the influence of nutritional status on various endpoints was investigated. Before initiation of this study, we assumed a clear superiority of the intervention group with respect to the primary endpoint (lower proportion of progressive malnutrition). Unfortunately, we could not confirm this. One reason might be that some obese

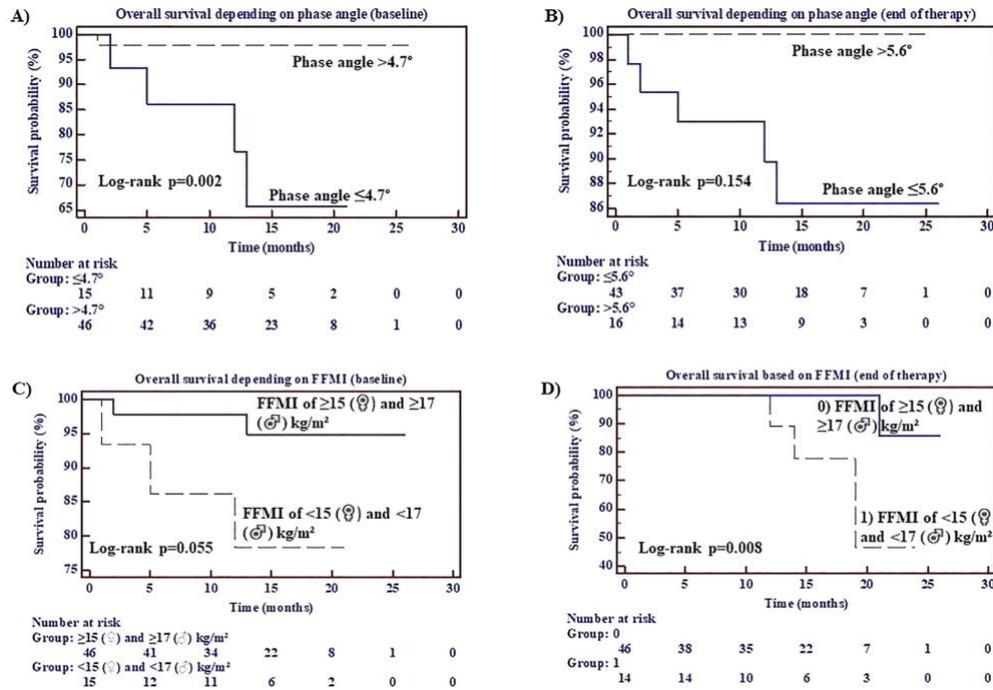


Fig. 3. Kaplan–Meier curve for overall survival depending on the phase angle (A and B) and FFMI (C and D). Baseline phase angle of $> 4.7^\circ$ was a prognostic indicator for overall survival (log-rank $p = 0.002$), while the phase angle at t_e did not impact overall survival (log-rank $p = 0.154$). Considering FFMI, a clear impact on overall survival was observed in FFMI at the end of therapy (log-rank $p = 0.008$). Phase angle cut-off values were defined by calculating a Youden index as part of a ROC calculation. FFMI: Fat-free mass index, ROC: receiver-operating curve.

patients in the intervention group favored a weight loss under (chemo-)radiotherapy. To account this aspect, we defined “compliance” as reaching the calculated caloric minimum: Patients who consumed fewer calories/day were considered noncompliant. A similar approach was chosen by Bicakli et al who defined “compliance” by ingesting $\geq 75\%$ of the recommended energy and protein intake [33]. Additionally, we assume that the discrimination between intervention and control group was blurred because many patients of the control group also asked for nutritional medical support. From a physician's point of view, we considered it unethical to completely deny nutritional medical assistance to these patients. Although no statistically significant differences regarding patient characteristics could be demonstrated, there is no question that more “aggravating” factors were present in the intervention group: More patients here received high-dose chemotherapy with cisplatin 100 mg/m² and a higher cumulative radiation dose of ≥ 70 Gy. We are aware that this might have masked underlying true differences.

Although the number of patients with an inlying gastrostomy tube was comparable among both study arms (Arm A: $n = 18$ and arm B: $n = 15$), we are aware that caloric intake via gastrostomy tube could represent a bias for patient compliance. To minimize this bias and to ensure comparability, patients within the intervention group were only advised or instructed, and no manual application of tube feedings was performed by the study team. For further objectification, caloric intake via tube feeding was recorded as an objectifiable measure in both study arms. Admittedly, this bias could only be completely excluded in a patient collective without inlying gastrostomy tubes. However, from a clinician's perspective, such a patient population is rather difficult to achieve, as in a high proportion of curatively treated patients with HNSCC gastrostomy tubes must be placed either at baseline or during ongoing (chemo-)radiotherapy due to expected or present therapy-related mucositis resulting in an insufficient oral food intake. Mekhail et al. reviewed 158 patients with HNSCC under (chemo-)radiotherapy retrospectively. They reported on inlying feeding tubes in 57.6% ($n = 91$) of patients, making their proportion comparable to our patient population [34].

Weight loss and deterioration of FFMI were reported equally in both arms during therapy. Interestingly, compliant patients with an initial BMI of < 22 kg/m² experienced less weight loss and less BMI deterioration. We assume that leaner and compliant patients took weight loss as a warning sign more seriously and reported it to the study team more quickly. In addition, we believe that normal-weight patients also have more control over their eating behavior than obese patients. Of course, this cannot be transferred to underweight patients with a BMI < 18.5 kg/m². Paccagnella et al. reported that early nutritional intervention can prevent progressive weight loss in patients with HNSCC under (chemo-)radiotherapy [35]. However, it must be emphasized that this was a retrospective evaluation where compliant patients amenable to nutritional intervention were subsequently assigned to the intervention group. As expected, laboratory changes in our patient population were observed more frequently in those patients who underwent chemoradiotherapy than RT alone. Here, patients in the intervention group experienced a smaller post-therapeutic decrease in total protein count. Indirectly, this suggests a superiority of nutritional status in patients in the intervention group undergoing combined chemoradiotherapy. As in our patients, Lim et al reported on a deterioration of total protein count, albumin levels and various hematologic parameters. They even suggested baseline serum albumin level being a predictive factor for survival in patients with HNSCC [36]. Negative acute-phase-protein albumin also had a prognostic position in the retrospective analysis by Danan et al. Here, HNSCC patients with a lower preoperative albumin level not only had a shorter overall survival,

but also presented with a higher rate of wound infections [37]. In our patients, albumin level at t_e also had a prognostic effect on overall survival.

The incidence of serious adverse events (CTCAE grade 3/4) did not differ among both study arms. However, severe trismus was associated with a low FFMI. Willemssen et al reported, that low FFMI was a negative prognostic factor. It was associated with a shorter overall survival and higher treatment toxicity [38]. However, in daily clinical practice irradiation volume might be even more decisive for the intensity and the occurrence of side effects than nutritional factors. The described prognostic impact of FFMI on overall survival was also confirmed in our patient population. Thus, patients with a FFMI < 15 (σ) and < 17 (σ) had a shorter overall survival. Despite the very limited data, other authors had also described the prognostic impact of PA on overall survival in patients with HNSCC [39,40]. In accordance with this, we could also show that the pretherapeutic PA was an important prognostic indicator for overall survival.

In conclusion, significant weight loss with worsening of nutritional status in patients with HNSCC undergoing chemoradiotherapy impacts overall survival. In particular, the pre-therapeutic PA as well as the FFMI and albumin level at the end of therapy influence survival. In addition to BIA, laboratory parameters can also provide information on the patient's nutritional status, while screening forms can also help identifying patients being at risk of malnutrition in a time-efficient manner.

Conflicts of interest statement

All authors state that there is no conflict of interests. No external funding or granting occurred for the presented trial.

References

- [1] Unsal D, Menten B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29:183–8.
- [2] Langius JAE, Doornaert P, Spreeuwenberg MD, Langendijk JA, Leemans CR, Schueren M-D. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97:80–5.
- [3] Cady J. Nutritional support during radiotherapy for head and neck cancer: the role of prophylactic feeding tube placement. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:875–80.
- [4] Kang W-X, Li W, Huang S-G et al (2016) Effects of nutritional intervention in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a prospective randomized clinical trial. *Mol Clin Oncol* 5:279–82.
- [5] Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers JN. Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:645–8.
- [6] Datema FR, Ferrier MB, de Jong B, Robert J. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2011;47:910–4.
- [7] van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PAM, Kuik DJ, Klop WMC, Sauerwein HP, Snow GB, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999;86:519–27.
- [8] Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck* 2007;29:893–900.
- [9] Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, Langendijk JA, van der Laan BFAM, Pruim J, et al. Changes in nutritional status and dietary intake during and after head and neck cancer treatment. *Head Neck* 2011;33:863–70.
- [10] Ding H, Dou S, Ling Y, Zhu G, Wang Q, Wu Y, et al. Longitudinal body composition changes and the importance of fat-free mass index in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Integr Cancer Ther* 2018;17:1125–31.
- [11] Einarsson S, Laurell G, Tiblom Ehrsson Y. Mapping the frequency of malnutrition in patients with head and neck cancer using the GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition. *Clin Nutr ESPEN* 2020;37:100–6.
- [12] Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:953–60.
- [13] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015;34:335–40.

- [14] Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus Nutritional Risk Screening (NRS 2002). <https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Screening/Nutritional%20Risk%20Screening.pdf>. Accessed 23 Oct 2020.
- [15] Schütz T, Valentini L, Plauth M) Screening auf Mangelernährung im ambulanten Bereich (2005). <https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Screening/Sch%C3%BCtz%20MUST%20Feb%202020%20%5BKompatibilit%C3%A4tsmodus%5D.pdf>. Accessed 23 Oct 2020.
- [16] Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition* 2017;33:297–303.
- [17] Siddiqui NI, Khan SA, Shoeb M, et al. Anthropometric predictors of Bio-Impedance Analysis (BIA) phase angle in healthy adults. *J Clin Diagn Res* 2016;10:CC01–4.
- [18] Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:1290–7.
- [19] Kyle UG, Bosaeus I, de Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226–43.
- [20] Britton B, Baker AL, Wolfenden L, Wratten C, Bauer J, Beck AK, et al. Eating as treatment (EAT): a stepped-wedge, randomized controlled trial of a health behavior change intervention provided by dietitians to improve nutrition in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy (TROG 12.03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:353–62.
- [21] Orell H, Schwab U, Saarilahti K, Osterlund P, Ravasco P, Mäkitie A. Nutritional counseling for head and neck cancer patients undergoing (chemo) radiotherapy—a prospective randomized trial. *Front Nutr* 2019;6:22.
- [22] Platek ME, Myrick E, McCloskey SA, Gupta V, Reid ME, Wilding GE, et al. Pretreatment weight status and weight loss among head and neck cancer patients receiving definitive concurrent chemoradiation therapy: implications for nutrition integrated treatment pathways. *Support Care Cancer* 2013;21:2825–33.
- [23] Jager-Wittenaar H, Bats HF, Welink-Lamberts BJ, Gort-van Dijk D, Laan BFAM, Ottery FD, et al. Self-completion of the patient-generated subjective global assessment short form is feasible and is associated with increased awareness on malnutrition risk in patients with head and neck cancer. *Nutr Clin Pract* 2020;35:353–62.
- [24] CONSolidated Standards Of Reporting Trials. <http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>. Accessed 4 Dec 2020.
- [25] Grégoire V, Grau C, Lapeyre M, Maingon P. Target volume selection and delineation (T and N) for primary radiation treatment of oral cavity, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2018;87:131–7.
- [26] Jensen K, Friberg J, Hansen CR, Samsøe E, Johansen J, Andersen M, et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol* 2020;151:149–51.
- [27] U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2017). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed 16 Oct 2020.
- [28] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415–21.
- [29] Kohli K, Corns R, Vinnakota K, Steiner P, Elith C, Schellenberg D, et al. A bioimpedance analysis of head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Curr Oncol* 2018;25:193–9.
- [30] van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH, Lintz-Luidens H, Kaanders JHAM, Merks MAW. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr* 2010;104:872–7.
- [31] Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004;91:447–52.
- [32] Shah BA, Qureshi MM, Logue JM, Cooley TP, Zaner KS, Jalisi S, et al. Assessing cumulative acute toxicity of chemoradiotherapy in head and neck cancer with or without induction chemotherapy. *Am J Otolaryngol* 2017;38:456–61.
- [33] Hopanci Bicakli D, Ozkaya Akagunduz O, Meseri Dalak R, Esassolak M, Uslu R, Uyar M. The effects of compliance with nutritional counselling on body composition parameters in head and neck cancer patients under radiotherapy. *J Nutr Metab* 2017;2017:1–7.
- [34] Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube?. *Cancer* 2001;91:1785–90.
- [35] Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18:837–45.
- [36] Lim WS, Roh J-L, Kim S-B, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2017;127:E437–42.
- [37] Danan D, Shonka DC, Selman Y, Chow Z, Smolkin ME, Jameson MJ. Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2016;126:1567–71.
- [38] Willemsen ACH, Hoeben A, Lalisang RI, Van Helvoort A, Wesseling FWR, Hoebers F, et al. Disease-induced and treatment-induced alterations in body composition in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11:145–59.
- [39] Axelsson L, Silander E, Bosaeus I, Hammerlid E. Bioelectrical phase angle at diagnosis as a prognostic factor for survival in advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:2379–86.
- [40] Władysiuł MS, Mlak R, Morshed K, Surtel W, Brzozowska A, Małecka-Massalska T. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator of survival in head-and-neck cancer. *Curr Oncol* 2016;23:481–7.

12 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt dem gesamten HEADNUT-Studenteam unter der Leitung von Frau Dr. Anastassia Löser, der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie und dem Ambulanzzentrum für die Unterstützung an unzähligen Freitagen. Mein besonderer Dank gebührt Frau Prof. Petersen – ohne ihre Motivation und Geduld wäre diese Arbeit nicht vollendet worden.

Von ganzem Herzen bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mir Studium und Promotion ermöglicht und mich zu jedem Zeitpunkt bedingungslos unterstützt hat.

Anne Schneider danke ich für einfach alles.

13 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Die Arbeit wurde in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie mit Überlassung des Themas durch Frau Professor Dr. med. Cordula Petersen erstellt. Die Konzeption und Durchführung der Studie wurde von einem Team aus Ärzt:innen, Ernährungsberater:innen und Doktorand:innen vorgenommen.

Die Datenakquise, die Datenbankpflege sowie die Literaturrecherche wurde von mir, Jakob Abel, mit Unterstützung von Frau Dr. med. Anastassia Löser (Studienleiterin) und dem Studienteam durchgeführt. Die (statistische) Auswertung erfolgte nach Anleitung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und nur mit den als Quellen angegebenen Hilfen verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach der vorgeschriebenen Zitierweise kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 26.01.2023

Jakob Abel