

Aus der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Dirk Rades

**Mögliche Optimierung der simultanen  
Radiochemotherapie bei Patient\*innen mit Kopf-Hals-  
Tumoren durch die Wahl des geeigneten Chemotherapie-  
Regimes und den Einsatz einer mobilen Applikation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

**- Aus der Sektion Medizin -**

vorgelegt von

**Inga Carla Zwaan**

aus Bad Oldesloe

Lübeck 2025

1. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Dirk Rades

Ko-Betreuer\*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter\*in: PD Dr. med. Anke Leichtle, M.A.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.05.2025

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
2. Material und Methoden sowie Ergebnisse der Publikationen	8
2.1 Comparison of Two Cisplatin Regimens for Chemoradiation in Patients With Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck	8
2.2 First Results of Concurrent Chemoradiation with Two Courses of 5 x 25 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin for Locally Advanced Head and Neck Cancer	10
2.3 A New Prognostic Instrument for Predicting the Probability of Completion of Cisplatin during Chemoradiation for Head and Neck Cancer	12
2.4 Chemoradiation with Cisplatin vs. Carboplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)	15
2.5. Evaluation of the Impact of Smoking and Alcohol Consumption on Toxicity and Outcomes of Chemoradiation for Head and Neck Cancer	17
2.6 Impact of a mobile application (reminder app) on acute toxicity during radiotherapy of head-and-neck cancer – results of a randomized phase III trial (RAREST-02)	19
3. Diskussion	22
4. Zusammenfassung	29
5. Literaturverzeichnis	31
7. Danksagungen	40
8. Lebenslauf	41
9. Publikationen der kumulativen Dissertation	43
Anhang	49

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
ED	Einzeldosis (Dosis pro Fraktion)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EOT	End of Treatment
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray, Maßeinheit der Energiedosis
HPV	Humane Papillomviren
LC	Local Control (lokale Kontrolle)
LRC	Locoregional Control (lokoregionäre Kontrolle)
MFS	Metastasis Free Survival (metastasenfreies Überleben)
ND	Neck Dissection
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PY	Pack Years
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCHN	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

# 1. Einleitung

Als Kopf-Hals-Tumoren gelten bösartige Neubildungen, die von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur reichen. Bevorzugte Tumorlokalisationen sind der obere Aerodigestivtrakt einschließlich der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx. Eine lymphogene Metastasierung liegt bei Diagnosestellung schon in 60-70% der Fälle vor, Fernmetastasen treten regelhaft erst bei ausgedehnten Tumoren (T3, T4) in etwa 20% der Fälle auf. Die Tumorphistologie entspricht in über 90% einem Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, SCCHN) (29,40,43,46).

Kopf-Hals-Tumore sind die sechsthäufigste Krebsart weltweit (82). In Deutschland machen sie insgesamt 7% aller Malignome aus (40). Das mittlere Erkrankungsalter wurde 2020 mit 68 Jahren bei Frauen sowie 65 Jahren bei Männern angegeben (87).

Als wesentliche Risikofaktoren für das SCCHN gelten der Tabak- und Alkoholabusus (8,18,26,73,83). Bei gleichzeitigem Abusus beider Noxen besteht ein bis zu 30-fach erhöhtes Risiko, an einem SCCHN zu erkranken (88). Weitere Ursachen für das Auftreten von SCCHN sind schlechte Mundhygiene sowie chronische Verletzungen im Mund- und Nasen-Rachenraum (33,38,76). Vor allem bei den Oropharynxkarzinomen lässt sich auch eine Assoziation mit Humanen Papillomviren (HPV) finden (40,82).

Bei Patient\*innen mit Kopf-Hals-Tumoren wird in frühen und einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Das therapeutische Vorgehen ist abhängig von der Tumorausdehnung sowie der Tumorlokalisation, dem Ausmaß lymphogener Metastasierung, dem Allgemeinzustand und dem Alter der Patient\*innen (40). Häufig handelt es sich um multimodale Therapiekonzepte. Bei bestehender Operabilität erfolgen in der Regel die Entfernung des Primärtumors sowie eine ein- oder beidseitige Resektion der Halslymphknoten (Neck Dissection, ND) (40). In vielen Fällen schließt sich ein adjuvante Strahlentherapie an, welche überwiegend an 5 Tagen in der Woche mit einer Einzeldosis (ED) von 2 Gy täglich (Normofraktionierung) bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 60-66 Gy appliziert wird. Das Bestrahlungsfeld umfasst je nach Risikoprofil zusätzlich zum Tumorbett auch die ipsi- oder bilateralen regionären Lymphabflusswege. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (mikroskopisch oder makroskopisch

unvollständige Resektion, extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen) wird diese durch eine simultane Chemotherapie (Radiochemotherapie) ergänzt (38,43).

Bei Inoperabilität oder Ablehnung einer Operation durch die Patient\*innen erfolgt die Strahlentherapie als Bestandteil eines definitiven Behandlungskonzepts. Nach Möglichkeit wird diese mit einer simultanen Chemotherapie kombiniert.

Die Anwendung einer simultanen Radiochemotherapie führt im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie sowohl in der adjuvanten (bei Vorliegen von Risikofaktoren) als auch in der definitiven Situation zu besseren Behandlungsergebnissen (6,54,66). Die Radiochemotherapie beim SCCHN erfolgt standardmäßig unter der Verwendung von Cisplatin, meist als Monotherapie. Cisplatin verursacht eine Quervernetzung von DNA-Molekülen in Tumorzellen und führt anschließend zu deren Apoptose. Zusätzlich führt die Gabe von Cisplatin kurz vor der Bestrahlung zu einem synergistischen radiosensibilisierenden Effekt (22,66). Es existieren verschiedene Cisplatinregime für die simultane Radiochemotherapie. Viele Zentren favorisieren Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen (1,39). Ein weiteres gängiges Cisplatinregime ist die simultane Gabe von 30-40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, begleitend zur Strahlentherapie. Die Therapie mit Cisplatin kann mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Es kann unter anderem peripher neurotoxisch wirken und zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und des Hörvermögens führen (69).

Auch die Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich kann belastende Nebenwirkungen verursachen. Dabei erfolgt eine Unterteilung in akute, innerhalb der ersten 90 Tage nach Therapiebeginn auftretende Nebenwirkungen und Spätfolgen, welche  $\geq 90$  Tage nach Beginn der Bestrahlung persistieren oder erst danach auftreten. Die Toxizitäten werden in der Onkologie häufig anhand der „Common Toxicity Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) eingeteilt (86). Nebenwirkungen 1. Grades beinhalten geringe unerwünschte Begleiterscheinungen. Grad-2-Toxizitäten werden als mäßig bis deutlich ausgeprägt definiert und erfordern häufig eine medikamentöse Therapie. Grad-3-Toxizitäten ziehen oftmals eine Hospitalisierung nach sich und führen nicht selten zu Therapieunterbrechungen. Nebenwirkungen 4. Grades sind lebensbedrohlich. Eine Einteilung der strahlentherapieassoziierten Toxizitäten kann entsprechend der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and

Treatment of Cancer (EORTC) erfolgen (45,86). Häufige akute Nebenwirkungen der Bestrahlung beim SCCHN sind neben allgemeinen Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Appetitlosigkeit eine Entzündung der Haut (Strahlendermatitis) sowie eine Entzündung der Mundschleimhaut (Strahlenmukositis) (66).

Die radiogenen Nebenwirkungen werden durch eine simultane Chemotherapie verstärkt, sodass es vermehrt zu schweren Toxizitäten (Grad  $\geq 3$  CTCAE) kommen kann. Hierdurch kann sich die Therapie durch erforderliche Pausen verzögern, was möglicherweise zu einer Verschlechterung der Prognose führt. Um das Risiko für Therapiepausen oder gar Therapieabbrüche zu reduzieren und die Lebensqualität der Patient\*innen während einer Radiochemotherapie möglichst wenig zu beeinträchtigen, ist es von wesentlicher Bedeutung, die Verträglichkeit einer Radiochemotherapie zu optimieren. Dies kann zum Beispiel durch eine Anpassung der Chemotherapiekonzepte erfolgen. Das wesentliche Ziel der Arbeiten im Rahmen dieser kumulativen Dissertation war es, Optimierungsmöglichkeiten der Radiochemotherapie beim SCCHN zu evaluieren. Hierzu erfolgten Vergleiche verschiedener Cisplatin-basierter Regime sowie ein Vergleich von Cisplatin mit Carboplatin. Ein weiteres Ziel dieser Dissertation beinhaltete die Identifikation von Patient\*innen mit einem hohen Risiko, die geplante Therapie vorzeitig abbrechen zu müssen, um diese besser unterstützen zu können. Auch wurde der Einfluss des Nikotin- und Alkoholabusus auf den Therapieerfolg und das Auftreten von Strahlenmukositis sowie Strahlendermatitis untersucht. Darüber hinaus wurde der Nutzen einer Erinnerungs-App zur Reduktion dieser beiden Nebenwirkungen in einer prospektiven Studie getestet.

## 2. Material und Methoden sowie Ergebnisse der Publikationen

### 2.1 Comparison of Two Cisplatin Regimens for Chemoradiation in Patients With Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck

Viele der Patient\*innen mit nichtmetastasiertem SCCHN, insbesondere bei lokal fortgeschrittener Erkrankung, haben eine schlechte Prognose. Die Hinzunahme einer begleitenden Chemotherapie zur Bestrahlung konnte die Ergebnisse einer adjuvanten und definitiven Therapie verbessern. Dabei wird üblicherweise Cisplatin als Monotherapie verabreicht. Es existieren dazu verschiedene Therapieregime. Ziel dieser Studie war es, zwei Cisplatinregime bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu vergleichen.

In einer retrospektiven Studie wurden zwei Cisplatinregime bei 119 Patient\*innen verglichen. Davon erhielten 41 Patient\*innen 2 Kurse mit 20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 Cisplatin (Gruppe A) und 78 Patient\*innen 2 Kurse mit 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4 (Gruppe B). Je nach Risikokonstellation betrug die Gesamtdosis der perkutanen Strahlentherapie 60-70 Gy. Zwei (Gruppe A) bzw. vier (Gruppe B) Patient\*innen erhielten eine Dosisaufsättigung (Boost) mittels Brachytherapie. Die Gruppen A und B wurden bezüglich Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Beteiligung des Oropharynx, Tumorstadium und Lymphknotenstatus, histologischem Grading, HPV-Status und des Resektions-Status verglichen. Gleiches galt für therapieassoziierte Nebenwirkungen (Mukositis, Dermatitis, Xerostomie, Übelkeit, Verschlechterung der Nierenfunktion, Hämatoxizität), lokoregionäre Kontrolle (Locoregional Control, LRC), Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Therapieunterbrechungen (>1 Woche), Therapieabbrüche sowie das Erreichen von ≥80% der geplanten Cisplatinosis. Für die Vergleiche hinsichtlich Patient\*innen- und Tumorcharakteristika und Toxizitäten wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Die Analysen von LRC und OS erfolgten univariat mit der Kaplan-Meier-Methode und dem log-rank Test sowie multivariat mit einer Cox-Regression.

Beim Vergleich der Patient\*innen- und Tumorcharakteristika ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorliegens einer R0-Resektion (p=0.011) zugunsten von Gruppe B. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich therapieassoziiierter Nebenwirkungen, des Erhalts von mindestens 80% der geplanten kumulativen

Cisplatindosis, der Notwendigkeit von Behandlungspausen, der LRC und des OS. Hingegen erwiesen sich ein niedrigeres T-Stadium und ein niedrigeres N-Stadium als unabhängige Prädiktoren für eine bessere LRC sowie ein höherer Karnofsky-Index und Vermeidung von Therapiepausen oder -abbruch als unabhängige Prädiktoren für ein besseres OS. In der univariablen Analyse zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erhalt von  $\geq 80\%$  der geplanten Cisplatindosis und einem besseren OS ( $p < 0.001$ ).

## 2.2 First Results of Concurrent Chemoradiation with Two Courses of 5 x 25 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin for Locally Advanced Head and Neck Cancer

Patient\*innen mit einem SCCHN erhalten im Rahmen einer Radiochemotherapie meist eine Cisplatin-basierte Systemtherapie. Häufig erfolgt die Gabe von Cisplatin mono mit 100 mg/m<sup>2</sup> an drei Bestrahlungstagen (Tag 1, 22 und 43), entsprechend 300 mg/m<sup>2</sup> kumulativ. Dieses Regime geht allerdings häufig mit einer hohen Toxizität einher. In Dosisfindungsstudien wurde gezeigt, dass eine kumulative Cisplatindosis von wenigstens 200 mg/m<sup>2</sup> geeignet ist, zufriedenstellende Therapieergebnisse zu erzielen, und zwar unabhängig vom Regime. Weitere Studien legen nahe, dass eine kumulative Cisplatindosis >200 mg/m<sup>2</sup> begleitend zur Strahlentherapie die Ergebnisse weiter verbessern kann. Die erhöhte Akuttoxizität von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen führt häufig dazu, dass die Patient\*innen nicht in der Lage sind, einen dritten Kurs und damit >200 mg/m<sup>2</sup> zu erhalten. Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob eine Erhöhung der kumulativen Cisplatindosis auf 250 mg/m<sup>2</sup> durch zwei Kurse mit jeweils 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 Cisplatin alle 4 Wochen gegenüber zwei Kursen mit 20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 oder 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4, kumulativ 200 mg/m<sup>2</sup>, überlegen war.

Es wurden Daten von insgesamt 108 Patient\*innen retrospektiv ausgewertet und bezüglich LRC, metastasenfreiem Überleben (Metastasis Free Survival, MFS) und OS ausgewertet. Zehn Patient\*innen (Gruppe A) erhielten 2022 zwei Kurse einer begleitenden Chemotherapie mit 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 Cisplatin entsprechend einer Kumulativdosis von 250 mg/m<sup>2</sup>. Diese Gruppe wurde mit 98 Patient\*innen (Gruppe B) verglichen, die eine Kumulativdosis von 200 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin, verteilt auf 2 Kurse (20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 oder 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4) erhielten (siehe 2.1). Die Bestrahlung erfolgte in VMAT-Technik (Volumetric Modulated Arc Therapy) mit einer medianen Dosis von 66 Gy. Ein Patient in Gruppe A und sechs Patient\*innen in Gruppe B erhielten einen Brachytherapie-Boost. Bei einem definitiven Konzept wurden 70 Gy und bei einem adjuvanten Konzept 64-70 Gy appliziert. Die Gruppen A und B wurden hinsichtlich mehrerer Patient\*innen- und Tumorcharakteristika (Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Tumorlokalisierung, Tumorstadium und Lymphknotenstatus, histologisches Grading, HPV-Status, vorangegangene Resektion, Tabakkonsum, prätherapeutischer Hämoglobinwert) verglichen. Die verwendeten statistischen Verfahren entsprachen der Studie unter 2.1.

Hinsichtlich LRC, MFS und OS nach 12 Monaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In den entsprechenden multivariaten Analysen zeigten sich Trends für Assoziationen zwischen besserer LRC und HPV-Positivität sowie besserem OS und prätherapeutischen Hämoglobinwerten  $\geq 12\text{g/dl}$ .

Auch was die Toxizität betrifft, fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B hinsichtlich Mukositis  $\geq 2^\circ$  bzw.  $\geq 3^\circ$ , einer Dermatitis  $\geq 2^\circ$  bzw.  $\geq 3^\circ$ , Xerostomie  $\geq 2^\circ$  bzw.  $\geq 3^\circ$ , eines Lymphödems  $\geq 2^\circ$  bzw.  $\geq 3^\circ$  und Übelkeit  $\geq 2^\circ$  bzw.  $\geq 3^\circ$ . Ebenfalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Ototoxizität  $\geq 1^\circ$ , Nephrotoxizität  $\geq 1^\circ$  bzw.  $\geq 2^\circ$  und hinsichtlich Hämatotoxizität  $\geq 2^\circ$ ,  $\geq 3^\circ$  bzw.  $4^\circ$ . Die geplante kumulative Cisplatinosis erhielten 80% der Patient\*innen in Gruppe A und 70% der Patient\*innen in Gruppe B. Bei 80% der Patient\*innen in Gruppe A konnte eine kumulative Cisplatinosis  $\geq 225\text{ mg/m}^2$  appliziert werden. Eine Unterbrechung der Therapie von  $>1$  Woche war bei 0% der Patient\*innen in Gruppe A und 11% der Patient\*innen in Gruppe B erforderlich.

### 2.3 A New Prognostic Instrument for Predicting the Probability of Completion of Cisplatin during Chemoradiation for Head and Neck Cancer

Viele Patient\*innen, bei denen eine definitive oder adjuvante Radiochemotherapie indiziert ist, können die simultane Chemotherapie mit Cisplatin nicht wie geplant beenden. Wie sich bereits aus den vorangegangenen Arbeiten (siehe 2.1 und 2.2) ergeben hat, ist die Verabreichung von  $\geq 80\%$  der geplanten Cisplatindosis ein wichtiges Therapieziel. Ein möglicher Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch oder eine längere Therapiepause ist das Auftreten ausgeprägter Akuttoxizitäten. Eine simultane Chemotherapie verstärkt die radiogenen Nebenwirkungen. Es wäre wünschenswert, schon vor Beginn der Radiochemotherapie Patient\*innen herauszufiltern, welche die gewünschte Cisplatindosis von  $\geq 80\%$  voraussichtlich nicht erhalten können. Diese würden dann während der Therapie intensiver begleitet werden können, oder es kann von vornherein ein weniger aggressives Therapiekonzept gewählt werden. Es wurden retrospektiv die Daten von 154 Patient\*innen mit SCCHN ausgewertet. Ziel war es, Risikofaktoren für das Nichterreichen der geplanten Cisplatindosis zu identifizieren. Neben der Bestrahlungsdosis, der Bestrahlungstechnik und dem Cisplatinregime (20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 versus 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4) wurden insgesamt zehn Charakteristika betrachtet. Basierend auf den Ergebnissen dieser Analysen wurde ein Prognoseinstrument entwickelt, mit dem zukünftig bereits vor Therapiebeginn Patient\*innen identifiziert werden können, die die kumulative Zieldosis der begleitenden Chemotherapie wahrscheinlich nicht erreichen werden.

Untersuchte Endpunkte waren das Erreichen der vorgesehenen kumulativen Cisplatindosis und die Applikation von mindestens  $\geq 80\%$  der vorgesehenen Dosis. 81 Patient\*innen erhielten eine adjuvante und 73 eine definitive Radiochemotherapie. Die Gesamtdosis der perkutanen Strahlentherapie lag zumeist bei 60-70 Gy. Zwölf Patient\*innen erhielten einen Brachytherapie-Boost der Primärtumorregion. Die begleitenden Chemotherapie erfolgte mit 2 Kursen 20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 (n=52) oder 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4 (n=102) jeweils im Abstand von 4 Wochen.

Neben Bestrahlungstechnik, Bestrahlungsdosis und dem Chemotherapieregime wurden 10 weitere Patient\*innen- und Tumorcharakteristika evaluiert. Diese umfassten Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Haupttumorlokalisation, Tumorstadium, Lymphknotenstatus, histologisches Grading, vorausgegangene Operation, HPV-Status und

Raucheranamnese. Die Charakteristika, die bezüglich mindestens eines Endpunkts signifikant waren oder die einen Trend in der Multivarianzanalyse zeigten, wurden für die Entwicklung eines Prognoseinstruments genutzt, mit Hilfe dessen die Wahrscheinlichkeit einer Therapiekomplettierung abgeschätzt werden kann. Jedes Charakteristikum wurde bei besserem Outcome mit einem Punkt und bei schlechterem Outcome mit null Punkten bewertet (Tabelle 1). Für die statistischen Auswertungen wurden die Kaplan-Meier Methode, der log-rank Test, der Chi-Quadrat-Test, der exakte Fisher-Test und der Chi-Quadrat-Test nach Wald verwendet.

**Tabelle 1.** Vergleich der Punktwerte (0, 1, 2 oder 3 Punkte) hinsichtlich der Rate (Anteil der Patient\*innen) der Komplettierung der vorgesehenen Cisplatintherapie, der Rate der Verabreichung von  $\geq 80\%$  der geplanten Cisplatindosis, der lokoregionären Kontrolle und des Gesamtüberlebens.

	Punktwerte				p-Wert
	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	
Komplettierung der Chemotherapie mit Cisplatin wie geplant	14%	41%	62%	72%	0.004
Verabreichung von $\geq 80\%$ der geplanten Cisplatindosis	29%	54%	72%	94%	<0.001
lokoregionäre Kontrolle nach 1 Jahr	86%	78%	86%	81%	0.63
lokoregionäre Kontrolle nach 2 Jahren	86%	71%	82%	76%	
Gesamtüberleben nach 1 Jahr	86%	85%	88%	94%	0.29
Gesamtüberleben nach 2 Jahren	86%	73%	85%	86%	

In der Gesamtkohorte konnten 68 Patient\*innen (44%) die geplante Chemotherapie nicht vollständig erhalten; 47 Patient\*innen (31%) erhielten  $< 80\%$  der geplanten Cisplatindosis. Hauptursachen hierfür waren eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Leukopenie oder Infektionen. Das Erreichen der geplanten Chemotherapie war in der univariaten Analyse signifikant mit einem Karnofsky-Index von 90-100 und vorangegangener Operation assoziiert. Ein Trend zeigte sich bei jüngeren Patient\*innen (Alter  $\leq 60$  Jahre) und männlichem Geschlecht. In der Multivarianzanalyse war nur ein Karnofsky-Index von 90-100 signifikant. Ein Erreichen der Cisplatindosis von  $\geq 80\%$  war in der univariaten Analyse mit einem Karnofsky-Index von 90-100, einer vorausgegangenen Operation und jüngerem Alter signifikant assoziiert. In der Multivarianzanalyse waren Alter  $\leq 60$  Jahre und ein Karnofsky-Index von 90-100 signifikant, ein Trend ließ sich für das männliche Geschlecht erkennen.

Für Alter  $\leq 60$  Jahre, Karnofsky-Index von 90-100 und männlichem Geschlecht wurde jeweils 1 Punkt vergeben, 0 Punkte jeweils für Alter  $< 60$  Jahre, Karnofsky-Index  $\leq 80$  und

weiblichem Geschlecht. Nach Addition der jeweils drei Punktwerte pro Patient\*in ergaben sich Gesamtpunktwerte (Scores) von 0 Punkten (n=7), 1 Punkt (n=46), 2 Punkten (n=69) oder 3 Punkten (n=32). Die Raten für das Erreichen der geplanten Chemotherapie und dem Erhalt  $\geq 80\%$  der geplanten Cisplatinosis betragen bei einem Score von 0 Punkten 14% bzw. 29%, bei 1 Punkt 41% bzw. 54%, bei 2 Punkten 62% bzw. 72% sowie bei 3 Punkten 72% bzw. 94%.

## 2.4 Chemoradiation with Cisplatin vs. Carboplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)

Cisplatin ist u.a. nephrotoxisch und daher für Patient\*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion nur bedingt geeignet. Deshalb wurden für diese Patient\*innen alternative Systemtherapien untersucht, hierunter Carboplatin mono oder in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU), Paclitaxel, Mitomycin C gemeinsam mit 5-FU und Cetuximab. Einige Kombinationen zeigten bessere Resultate bezüglich LRC und OS, waren jedoch mit einem Anstieg der Toxizität verbunden. Bisherige Vergleichsstudien von Cisplatin versus Carboplatin ergaben unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit, sodass weitere Studien erforderlich sind, um den Stellenwert von Carboplatin besser zu definieren. In dieser Studie wurden Carboplatin und Cisplatin bei Patient\*innen mit einem SCCHN verglichen, die mit einer modernen Präzisionsbestrahlung (VMAT-Technik) bestrahlt wurden.

In einer retrospektiven Studie wurden 131 Patient\*innen mit SCCNH, die eine Radiochemotherapie mit Cisplatin über zwei Kurse (20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 oder 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4) erhielten, mit 45 Patient\*innen verglichen, die für Cisplatin ungeeignet waren und deshalb begleitend zwei Kurse Carboplatin erhielten (AUC 1,0/d1-5 oder AUC 1,5/d1-4). Die perkutane Radiotherapie erfolgte wie in den anderen Studien bis zu einer Gesamtdosis von 60-70 Gy, zehn Patient\*innen der Cisplatingruppe und 1 Patient der Carboplatingruppe erhielten einen Brachytherapie-Boost. Es erfolgte ein Vergleich beider Gruppen bezüglich unterschiedlicher Patient\*innen- und Tumorcharakteristika (Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Tumorlokalisierung und -stadium, Lymphknotenstatus, histologisches Grading, HPV-Status, vorausgegangene Operation, Tabakkonsum vor sowie während der Therapie, Hämoglobinwert vor Therapie) sowie LRC, MFS, OS, Vervollständigung der Chemotherapie und Toxizität.

Die betrachteten Nebenwirkungen waren orale Mukositis, Dermatitis, Xerostomie, zervikales Lymphödem und Übelkeit (jeweils Grad  $\geq 2$  und  $\geq 3$ ) sowie Hämatoxizität (Grad  $\geq 2$ ,  $\geq 3$  und 4). Es erfolgten Subgruppenanalysen für die definitive und die adjuvante Radiochemotherapie hinsichtlich LRC, MFS und OS. Für die Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Test, der exakte Fisher-Test, die Kaplan-Meier-Methode und der log-rank-Test

verwendet. Statistisch signifikante Charakteristika ( $p < 0.05$ ) wurden zusätzlich multivariat (Cox-Regressionsmodell) analysiert.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Cisplatingruppe 30 Monate und in der Carboplatin-Gruppe 24 Monate. In der Carboplatin-Gruppe waren signifikant mehr Patient\*innen 63 Jahre oder älter und wiesen einen schlecht differenzierten (G3) Tumor auf. Die Verteilung der weiteren Charakteristika war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch hinsichtlich der LRC, des MFS und des OS nach 1, 2 und 3 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In den entsprechenden multivariaten Analysen zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen niedrigerem Primärtumor-Stadium und HPV-Positivität mit besserer LRC sowie niedrigerem Nodal-Stadium und HPV-Positivität mit MFS (Tabellen 2-4). Unabhängige Prognosefaktoren für das OS wurden nicht identifiziert.

**Tabelle 2.** Multivariable Analyse der lokoregionären Kontrolle.

<b>Charakteristikum</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
Karnofsky-Index	1.03	0.45 – 2.38	0.94
Stadium des Primärtumors	2.10	1.07 – 4.13	0.031
Nodalstatus	2.40	0.80 – 7.18	0.12
HPV-Status	3.46	1.02 – 11.76	0.047
Vorangegangene Operation	1.95	0.65 – 5.85	0.23

**Tabelle 3.** Multivariable Analyse des metastasenfrenen Überleben.

<b>Charakteristikum</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
Karnofsky-Index	1.19	0.47 – 3.00	0.71
Nodalstatus	10.20	1.35 – 76.97	0.024
HPV-Status	3.97	1.14 – 13.89	0.030

**Tabelle 4.** Multivariable Analyse des Gesamtüberleben.

<b>Charakteristikum</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
Karnofsky-Index	1.79	0.80 – 3.97	0.15
HPV-Status	1.96	0.73 – 5.26	0.18
Rauchen während der Chemotherapie	1.68	0.73 – 3.88	0.23

Hinsichtlich der untersuchten Toxizitäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Cisplatin- und den Carboplatin-Gruppen. Auch in den o.g. Subgruppenanalysen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet.

## 2.5. Evaluation of the Impact of Smoking and Alcohol Consumption on Toxicity and Outcomes of Chemoradiation for Head and Neck Cancer

Viele Patient\*innen, die aufgrund eines SCCNH behandelt werden, sind (ehemalige) Raucher und/oder weisen anamnestisch einen erhöhten Alkoholkonsum auf. Die Anzahl der Pack-Years (PY) vor der Therapie hat nach einigen Studien einen negativen Einfluss auf LRC und OS, wobei andere Studien dort keinen Einfluss gesehen haben. Unterschiedliche Studienergebnisse liegen auch bei Patient\*innen vor, die während der Therapie rauchten. Ebenso ist die Datenlage heterogen bezüglich des Zusammenhangs von Rauchen und behandlungsbedingter Toxizität. Die vorliegende Studie sollte dazu weitere Daten liefern. Zusätzlich sollte die Bedeutung eines prätherapeutischen Alkoholabusus' untersucht werden. Es wurden Patient\*innen mit einer Cisplatin-basierten Radiochemotherapie eingeschlossen.

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 96 Patient\*innen mit einem SCCNH, die eine Radiochemotherapie mit zwei Kursen Cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 oder 25 mg/m<sup>2</sup>/d1- 4) erhielten, ausgewertet. Die perkutane Gesamtdosis betrug median 66 Gy (60-70 Gy). Zusätzlich erhielten neun Patient\*innen einen Brachytherapie-Boost. Hauptziel der Studie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen Nikotinkonsum vor Beginn der Radiochemotherapie, Nikotinkonsum während der Therapie sowie einem Alkoholabusus vor Beginn der Radiochemotherapie und den Endpunkten Toxizität, LRC und OS zu untersuchen. Der Alkoholabusus während der Radiochemotherapie war in den Unterlagen unzureichend dokumentiert und konnte dadurch nicht ausgewertet werden. Die untersuchten  $\geq 2^\circ$  und  $\geq 3^\circ$  Toxizitäten waren orale Mukositis, radiogene Dermatitis, Xerostomie, subkutane Fibrose und zervikales Lymphödem. Hinsichtlich LRC, OS und Toxizität wurden 11 Charakteristika (Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Tumorlokalisation, Tumorstadium, Lymphknotenstatus, histologisches Grading, HPV-Status, vorausgegangene Operation, Unterbrechung der Radiotherapie >1 Woche und kumulative Cisplatinosis) erhoben. Weiterhin wurde bei 48 Patient\*innen mit Raucheranamnese die Anzahl der PY analysiert. Die für die statistischen Auswertungen verwendeten Verfahren entsprachen der vorher beschriebenen Studie (siehe 2.4).

Hinsichtlich der untersuchten Toxizitäten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Nichtraucher\*innen und Patient\*innen, die vor der Radiochemotherapie geraucht haben, beobachtet. Es zeigte sich ein Trend für einen Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum vor Beginn der Radiochemotherapie und dem Auftreten einer Dermatitis Grad  $\geq 2$ . Fortgesetztes Rauchen während der Radiochemotherapie war signifikant mit einer Mukositis Grad  $\geq 3$  assoziiert. Ferner zeigten sich Trends hinsichtlich Mukositis Grad  $\geq 2$  und Dermatitis Grad  $\geq 2$ . Zwischen Alkoholabusus vor Therapiebeginn und Toxizität während der Therapie fand sich kein signifikanter Zusammenhang.

In der univariaten Analyse ergab sich eine signifikante Assoziation zwischen schlechterer LRC und Rauchen während der Therapie. Rauchen und Alkoholabusus vor Therapiebeginn zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der LRC. In der multivariaten Analyse zeigten sich Trends zwischen vorausgegangener Resektion bzw. niedrigerem T-Stadium und besserer LRC.

Bei 48 Patient\*innen mit einer Raucheranamnese ging eine Zahl von  $>40$  PY in der univariaten Analyse mit einer signifikant schlechteren LRC einher ( $p=0.049$ ). Diese Assoziation konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden ( $p=0.81$ ).

In der univariaten Analyse waren Rauchen während der Therapie ( $p<0.001$ ) und prätherapeutischer Alkoholabusus ( $p=0.025$ ) signifikant mit einer Verschlechterung der Überlebensrate assoziiert. Rauchen vor Therapiebeginn hatte keinen signifikanten Einfluss auf das OS. In der multivariaten Analyse erwies sich fortgesetzter Nikotinkonsum während der Therapie als unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres OS ( $p=0.013$ ). Für HPV-Negativität ergab sich diesbezüglich ein Trend. Bei den 48 Patient\*innen mit einer Raucheranamnese war die Zahl von  $>40$  PY in der univariaten Analyse signifikant mit einem schlechteren OS assoziiert ( $p=0.027$ ). In der multivariaten Analyse zeigte sich zumindest ein entsprechender Trend ( $p=0.083$ ).

## 2.6 Impact of a mobile application (reminder app) on acute toxicity during radiotherapy of head-and-neck cancer – results of a randomized phase III trial (RAREST-02)

Bei Patient\*innen, die aufgrund eines SCCHN bestrahlt werden, führt das Auftreten einer ausgeprägten (Grad  $\geq 3$ ) Radiomukositis und/oder Radiodermatitis nicht selten zu Therapiepausen, welche eine Verschlechterung der Prognose nach sich ziehen können. In einer früheren Phase-III-Studie (RAREST-01) wurde untersucht, inwiefern die tägliche Behandlung mit einem atmungsaktiven und wasserdichten Folienverband (Mepitel Film®) im Vergleich zur Standard-Hautpflege das Auftreten schwerer Dermatitis während der Radio(chemo)therapie beim SCCHN reduzieren kann. In beiden Studienarmen waren die Dermatitisraten niedriger als erwartet. Dies führte zu der Hypothese, dass die tägliche Erinnerung an die Durchführung der Supportivtherapie durch das Krankenhauspersonal zu einer regelmäßigeren Hautpflege durch die Patient\*innen und konsekutiv zu geringerer Hauttoxizität führte. In der nachfolgenden Phase-III-Studie (RAREST-02) wurde nun überprüft, ob die Anwendung einer mobilen Applikation (Erinnerungs-App) die täglichen Erinnerungen durch das Krankenhauspersonal ersetzen kann. Die Erinnerungs-App sollte Patient\*innen mit SCCHN während der Radio(chemo)therapie bei der Durchführung der Haut- und Mundpflege unterstützen. Das Ziel war es, Akuttoxizitäten zu vermindern und somit Therapiepausen zu reduzieren bzw. zu vermeiden. Untersucht wurde u.a., ob der Einsatz der Erinnerungs-App zu einer Verringerung der Rate der Grad  $\geq 2$  Dermatitis um 20% bis zu einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy führt (primärer Endpunkt).

Es handelte sich um eine multizentrische randomisierte 2-armige Phase-III-Studie. Im experimentellen Arm wurden die Patient\*innen zusätzlich zu den wöchentlichen Visiten durch die App viermal täglich an die Durchführung der üblichen Mund- und Hautpflege erinnert. Im Kontrollarm erfolgten die wöchentlichen Visiten ohne Unterstützung durch die Erinnerungs-App. Einmal wöchentlich wurden Haut und Schleimhaut durch entsprechend geschultes Personal beurteilt. Die Beurteilung der Radiodermatitis erfolgte entsprechend CTCAE v. 4.03, die der Mukositis entsprechend der Einteilung der RTOG.

Insgesamt wurden 60 Patient\*innen zwischen 8/2020 und 11/2021 randomisiert (32 mit App, 28 ohne App). In einer Interimsanalyse wurden die Daten von 53 Patient\*innen, die gemäß Studienprotokoll behandelt wurden, ausgewertet (25 mit App, 28 ohne App).

Primärer Endpunkt war die radiogene Dermatitis Grad  $\geq 2$  bis zu einer Kumulativdosis von 60 Gy. Sekundäre Endpunkte waren Dermatitis Grad  $\geq 2$  bis zum Therapieende (End of Treatment, EOT), Grad  $\geq 3$  bis 60 Gy und EOT und eine Mukositis Grad  $\geq 2$  und Grad  $\geq 3$  bis 60 Gy und EOT. Gemäß Fallzahlberechnungen sollten insgesamt 168 Patient\*innen randomisiert werden. Aufgrund unerwarteter Probleme bei der Rekrutierung und einer begrenzten Laufzeit des Interreg-Projekts NorDigHealth, in dessen Rahmen die Studie gefördert wurde, musste die RAREST-02 Studie vorzeitig beendet werden. Auswertbar waren die Daten von 53 Patient\*innen (siehe oben).

In dieser Gruppe waren die Raten der Grad  $\geq 2$  Dermatitis bis 60 Gy 72% mit App bzw. 82% ohne App ( $p=0.38$ ). Grad  $\geq 3$  Dermatitis bis 60 Gy wurden bei 20% bzw. 11% der Patient\*innen beobachtet ( $p=0.45$ ). Am EOT betrugen die Raten der Grad  $\geq 2$  Dermatitis 72% bzw. 86% ( $p=0.38$ ) und die Raten der Grad  $\geq 3$  Dermatitis 24% bzw. 18% ( $p=0.83$ ) (Tabelle 5)

**Tabelle 5.** Vergleich des experimentellen Arms und des Kontrollarms in Bezug auf Dermatitis.

	<b>Experimenteller Arm (mit Erinnerungs-App)</b>	<b>Kontrollarm (ohne Erinnerungs-App)</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n Patienten (%)</b>	<b>n Patienten (%)</b>	
<b>Dermatitis (höchster Grad) bis 60Gy</b>			0.86*
Grad 1	7 (28)	5 (18)	
Grad 2	13 (52)	20 (71)	
Grad 3	5 (20)	3 (11)	
<b>Dermatitis Grad <math>\geq 2</math> bis 60Gy</b>	18 (72)	23 (82)	0.38**
<b>Dermatitis Grad <math>\geq 3</math> bis 60Gy</b>	5 (20)	3 (11)	0.45***
<b>Dermatitis (höchster Grad) bis EOT</b>			0.83*
Grad 1	7 (28)	4 (14)	
Grad 2	12 (48)	19 (68)	
Grad 3	6 (24)	5 (18)	
<b>Dermatitis Grad <math>\geq 2</math> bis EOT</b>	18 (72)	24 (86)	0.22**
<b>Dermatitis Grad <math>\geq 3</math> bis EOT</b>	6 (24)	5 (18)	0.58**

\*Wilcoxon Mann-Whitney-Test

\*\* Chi-Quadrat-Test

\*\*\*exakter Fisher-Test

Was die radiogene Mukositis betraf, so lagen die Raten der Grad  $\geq 2$  Mukositiden bis 60 Gy bei 76% mit App bzw. 82% ohne App ( $p=0.58$ ). Eine Grad  $\geq 3$  Mukositis bis 60 Gy fanden sich bei 20% bzw. 36% der Patient\*innen ( $p=0.20$ ). Am EOT betrugen die Raten der Grad  $\geq 2$  Mukositiden 76% bzw. 82% ( $p=0.58$ ) und die Raten der Grad  $\geq 3$  Mukositiden 28% bzw. 43% ( $p=0.26$ ) (Tabelle 6).

**Tabelle 6.** Vergleich des experimentellen Arms und des Kontrollarms in Bezug auf Mukositis.

	<b>Experimenteller Arm (mit Erinnerungs-App)</b>	<b>Kontrollarm (ohne Erinnerungs-App)</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n Patienten (%)</b>	<b>n Patienten (%)</b>	
<b>Mukositis (höchster Grad) bis 60Gy</b>			0.31*
Grad 0	0 (0)	1 (4)	
Grad 1	6 (24)	4 (14)	
Grad 2	14 (56)	13 (46)	
Grad 3	5 (20)	10 (36)	
<b>Mukositis Grad <math>\geq 2</math> bis 60Gy</b>	19 (76)	23 (82)	0.58**
<b>Mukositis Grad <math>\geq 3</math> bis 60Gy</b>	5 (20)	10 (36)	0.20**
<b>Mukositis (höchster Grad) bis EOT</b>			0.34*
Grad 0	0 (0)	1 (4)	
Grad 1	6 (24)	4 (14)	
Grad 2	12 (48)	11 (39)	
Grad 3	7 (28)	12 (43)	
<b>Mukositis Grad <math>\geq 2</math> bis EOT</b>	19 (76)	23 (82)	0.58**
<b>Mukositis Grad <math>\geq 3</math> bis EOT</b>	7 (28)	12 (43)	0.26**

\*Wilcoxon Mann-Whitney-Test

\*\* Chi-Quadrat-Test

### 3. Diskussion

Eine bekannt schlechte Prognose bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen SCCHN kann durch die Hinzunahme einer begleitenden Chemotherapie zur Bestrahlung das Outcome in der definitiven und bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren in der adjuvanten Situation verbessert werden (6,21,39,54). Eine additive Chemotherapie führt allerdings auch zu einer erhöhten Toxizität. Die dadurch möglicherweise resultierenden Therapiepausen oder -abbrüche verschlechtern die Prognose der Patient\*innen (13,62).

Ziel der Studien im Rahmen dieser kumulativen Dissertation war es, Optimierungsmöglichkeiten der Radiochemotherapie zu überprüfen. Bei der Behandlung des SCCHN ergeben sich dafür mehrere Ansatzpunkte. Diese umfassen u.a. die Art der begleitenden Systemtherapie. Weiterhin kann die Identifikation von Faktoren hilfreich sein, die einen Einfluss auf die individuelle Therapieverträglichkeit und Prognose der Patient\*innen haben. Auch sollten Möglichkeiten zur Nebenwirkungsreduktion durch Optimierung der Supporttherapie überprüft werden.

Cisplatin hat sich bezüglich des therapeutischen Nutzens als das weltweit favorisierte Chemotherapeutikum beim SCCHN durchgesetzt (7,17). Viele Zentren favorisieren die Gabe von Cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  alle drei Wochen parallel zur Bestrahlung mit einer kumulativen Dosis von  $300 \text{ mg/m}^2$  (1,7,17). Ein weiteres gängiges Cisplatinregime ist die wöchentliche Gabe von  $30\text{-}40 \text{ mg/m}^2$  über 6-7 Wochen begleitend zur Strahlentherapie.

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 mit 230 Patient\*innen wurde gezeigt, dass eine Cisplatindosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  verteilt auf fünf Bestrahlungstage ( $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}1\text{-}5$ ) über zwei Zyklen (kumulativ  $200 \text{ mg/m}^2$ ) bezüglich der Therapieergebnisse der Gabe von Cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  alle drei Wochen nicht unterlegen, aber besser verträglich war (60). Eine weitere Studie ergab, dass die simultane Systemtherapie mit Cisplatin über zwei Kurse mit  $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}1\text{-}5$  dem Cisplatinregime von  $30\text{-}40 \text{ mg/m}^2/\text{d}1$  über 6 Wochen überlegen war (60). Entsprechend dieser Studien werden in unserer Klinik die Cisplatingaben über zwei Kurse mit  $20 \text{ mg/m}^2/\text{Tag } 1\text{-}5$  präferiert.

Vier Studien dieser Dissertation (siehe 2.1 - 2.4) hatten das Ziel, dieses in unserer Klinik etablierte Therapieregime weiter zu optimieren. Inhalt der ersten Studie (2.1) war die Überprüfung eines Cisplatinregimes, welches eine Verkürzung der Therapiedauer und damit der stationären Verweildauer erlaubt. Dazu wurden zwei Kurse mit  $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}1\text{-}5$

(n=41) mit zwei Kursen 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4 (n=78) verglichen. Die kumulative Gesamtdosis lag bei beiden Regimen bei 200 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin. Erwartungsgemäß ergab die Studie vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Wirkungen (LRC, OS) und Nebenwirkungen beider Regime. Des Weiteren zeigte sich, dass das OS bei Therapiepausen >1 Woche, einem vorzeitigen Therapieabbruch oder Verabreichung von <80% der initial geplanten Cisplatin-Dosis signifikant erniedrigt war. Somit sollten unabhängig vom Chemotherapier regime längere Bestrahlungspausen sowie ein vorzeitiges Therapieende vermieden und die Gabe von ≥80% der geplanten Cisplatin-Dosis angestrebt werden. Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen war allerdings eingeschränkt, da die Patient\*innen mit 2 Kursen 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4 insgesamt ein niedrigeres Tumorstadium aufwiesen und mehr Patient\*innen dieser Gruppe vor der Radiochemotherapie eine mikroskopisch vollständige Tumoresektion erhielten. Dennoch erscheint eine Chemotherapie mit 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4 Cisplatin eine sinnvolle Alternative zu sein, um den Patient\*innen einen kürzeren stationären Aufenthalt zu ermöglichen. Dies kann insbesondere bei einem verschobenen Therapiebeginn, therapiefreien Feiertagen in der Behandlungswoche oder einer vorhersehbaren Therapiedauer über ein Wochenende hinaus gegeben sein.

In der zweiten Publikation (2.2) wurde als weiterer Ansatz zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse geprüft, ob eine Gabe von zwei Kursen Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 (kumulativ 250 mg/m<sup>2</sup>, Gruppe A) begleitend zur Strahlentherapie der Gabe von zwei Kursen mit 20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 oder 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag 1-4 (jeweils kumulativ 200 mg/m<sup>2</sup>, Gruppe B) überlegen ist, da in einigen Studien eine kumulative Cisplatin-Dosis >200 mg/m<sup>2</sup> die Ergebnisse der Radiochemotherapie für SCCHN weiter verbessert hat (3,30,52,75).

Beide Gruppen waren hinsichtlich 11 untersuchter Baseline-Charakteristika vergleichbar. Einzig rauchten in Gruppe B mehr Patient\*innen während der Radiochemotherapie (60% versus 40%), wobei der Unterschied allerdings nicht signifikant war (p=0.31). Nach 12 Monaten zeigte die Radiochemotherapie mit zwei Kursen 5 x 25 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin hinsichtlich LRC (100% versus 83%, p=0.27) und MFS (100% versus 88%, p=0.38) nicht signifikant bessere Ergebnisse. Bemerkenswerterweise führten diese Vorteile nicht zu einem verbesserten OS. Allerdings sind LRC und MFS wichtige Endpunkte, die sich beide auf die Lebensqualität der Patient\*innen auswirken. Die Gabe von zwei Kursen mit 5 x 25 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin war im Vergleich zu dem in der Alternativgruppe verwendeten

Standardregime von 5 x 20 mg/m<sup>2</sup> oder 4 x 25 mg/m<sup>2</sup> nicht mit signifikant erhöhten Toxizitäten verbunden. Die Raten von nicht hämatologischen Grad-3-Toxizitäten lagen zwischen 0% und 20%, dies sind deutlich niedrigere Raten im Vergleich zur Standard-Radiochemotherapie bei dreiwöchentlicher Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin. Darüber hinaus konnten 80% der Patient\*innen kumulative Dosen von 225-250 mg/m<sup>2</sup> erhalten. Kein Patient benötigte eine Unterbrechung der Strahlentherapie >1 Woche. Trotz dieser vielversprechenden Daten zur Verwendung von zwei Zyklen 5 x 25 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin weist diese Studie deutliche Limitationen auf. Aufgrund der geringen Fallzahl und der begrenzten Nachbeobachtungszeit von nur 12 Monaten müssen weitere Studien an einem größeren Kollektiv erfolgen, idealerweise in randomisierter Form.

Viele Patient\*innen, bei denen eine definitive oder adjuvante Radiochemotherapie indiziert ist, können die simultane Chemotherapie mit Cisplatin nicht wie geplant beenden (13). Die Studienlage sowie die vorangegangenen zwei Studien (s. 2.1, 2.2) zeigten, dass es für das Outcome von wesentlicher Bedeutung ist, Unterbrechungen oder eine vorzeitige Beendigung der Radiochemotherapie zu vermeiden (13,62). Ebenso zeigte sich in der ersten Studie dieser Arbeit (2.1), dass die Gabe von  $\geq 80\%$  der geplanten Cisplatin-Dosis ein wichtiges Ziel zur Verbesserung der Therapieergebnisse darstellt.

In der dritten Studie (2.3) lag deshalb der zentrale Aspekt auf der frühzeitigen Identifizierung von Patient\*innen, die mit großer Wahrscheinlichkeit die geplante kumulative Cisplatindosis nicht erhalten können.

Hierzu wurde ein Score (0-3 Punkte) entwickelt, mit dem die Komplettierung der vorgesehenen Cisplatintherapie und das Erreichen von  $\geq 80\%$  der geplanten Dosis abgeschätzt werden können. Hierbei steht ein höherer Punktwert für eine bessere Chance für das Erreichen der Endpunkte. Als Konsequenz daraus könnten die prognostisch schlechteren Gruppen während der Therapie intensiver begleitet oder alternative Behandlungsstrategien gewählt werden. Möglich ist hier die Wahl eines alternativen Chemotherapeutikums wie z.B. Carboplatin bei vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion (2.4). Auch ist die Durchführung einer alleinigen Radiotherapie mittels anderer Dosiskonzepte eine Therapieoption für die entsprechenden Patient\*innen (5,27,49,50). Das retrospektive Design und andere Limitationen dieser Arbeit sind bei der Verwendung dieses Scores unbedingt zu beachten. Eine wesentliche Limitation ist die Tatsache, dass LRC und OS in der Gruppe mit 3 Punkten gegenüber den anderen Gruppen

nicht erhöht waren. Eine mögliche Ursache hierfür war die sehr geringe Fallzahl in der Gruppe mit 3 Punkten ( $n=3$ ), von denen darüber hinaus die Zieldosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  Cisplatin nicht erreicht wurde.

Aufgrund seiner potenziell nephrotoxischen Wirkung ist die Gabe von Cisplatin für Patient\*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion nur bedingt geeignet. Verschiedene Studien untersuchten Carboplatin-basierte und nicht Carboplatin-basierte Regime als mögliche Alternativen (31,41,47,51). Dabei erwiesen sich 5-FU-basierte Therapien als toxisch (11,12,21,32,53,59,74) und Cetuximab als nicht ausreichend effektiv (4,77,78,84). Studien, welche die Gabe von Carboplatin mono gegenüber der Gabe von Cisplatin untersuchten, wiesen zum Teil deutliche Limitationen auf und zeigten widersprüchliche Ergebnisse (2,15,19,25,28,31,34,36,37,41,44,47,51,64,81). Ihnen gemeinsam war, dass sie ältere Bestrahlungstechniken und nicht die in dieser Studie benutzte moderne VMAT-Technik verwendeten.

In der vierten Studie (2.4) wurde untersucht, ob Carboplatin eine geeignete Alternative zu Cisplatin simultan zu einer VMAT-Bestrahlung darstellt und das Ausmaß von therapieassoziierten Akuttoxizitäten reduzieren kann.

Es wurden 131 Patient\*innen mit SCCNH, die eine Radiochemotherapie mit Cisplatin über zwei Kurse ( $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}1-5$  oder  $25 \text{ mg/m}^2/\text{d}1-4$ ) erhielten, mit 45 Patient\*innen verglichen, die für Cisplatin ungeeignet waren und deshalb zwei Kurse Carboplatin erhielten ( $\text{AUC } 1,0/\text{d}1-5$  oder  $\text{AUC } 1,5/\text{d}1-4$ ). Obgleich die Gruppe, die Carboplatin erhielt, durchschnittlich ein höheres Alter, aggressivere Tumore und eine schlechtere Nierenfunktion aufwies, waren die Ergebnisse und Toxizitäten vergleichbar mit denen der Cisplatin-Gruppe. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Gruppe der Patient\*innen, welche Carboplatin erhielten, kleiner und deren Nachbeobachtungszeitraum kürzer war. Dennoch scheint Carboplatin den Ergebnissen dieser Studie zufolge eine gute alternative Therapieoption bei einer Bestrahlung mittels VMAT zu sein.

In zwei weiteren Studien sollten Einflussfaktoren auf die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsspektrum der Radiochemotherapie untersucht werden. Als relevante Akuttoxizitäten einer Radio(chemo)therapie beim SCCNH sind u.a. die Strahlendermatitis

und die Strahlenmukositis zu nennen. Durch die simultane Chemotherapie werden diese Nebenwirkungen verstärkt.

In der insgesamt fünften Studie dieser Dissertation (2.5) wurde der Einfluss von Nikotin- und Alkoholkonsum auf die radiogene Toxizität evaluiert. In der sechsten Studie 6 (2.6) wurde prospektiv untersucht, ob eine Erinnerungs-App Patient\*innen bei der notwendigen protektiven Haut- und Mundschleimhautpflege unterstützen kann und ob dies zu einer Reduktion von Haut- und Schleimhautreaktionen führt.

Hinsichtlich des Einflusses von unterschiedlichem Lifestyle-Verhalten wie Tabak- und/oder Alkoholkonsum auf das Outcome einer Radiochemotherapie beim SCCHN zeigen vorliegende Studien heterogene, teils widersprüchliche Ergebnisse (9,10,14,16,52,65,71,72,79). Die fünfte Studie dieser Dissertation (2.5) sollte der weiteren Klärung der prognostischen Rolle des Rauchens vor bzw. während und des Alkoholkonsums vor der Radiochemotherapie dienen. Insgesamt wurden 96 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen und hinsichtlich Toxizität, LRC und OS untersucht. Eine hohe Zahl an Pack-Years war negativ mit der LRC und dem OS assoziiert. Weiterhin war Rauchen während der Therapiephase signifikant mit einer Mukositis Grad  $\geq 3$  assoziiert; Trends zeigten sich für Assoziationen mit einer Mukositis Grad  $\geq 2$  und einer Dermatitis Grad  $\geq 2$ . Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Studien überein (42,55,67,85) und unterstreichen damit die Bedeutung einer Rauchkarenz zumindest während der Radiochemotherapie. Die Reduktion von Nebenwirkungen führt zu weniger Unterbrechungen des Therapieregimes und verbessert die Prognose (62). Gemäß anderer Studien hat der fortgesetzte Nikotinkonsum während der Bestrahlung auch einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (23,70). Eine Erklärung für die negativen Aspekte des Rauchens ist die dadurch entstandene Bindung von ca. 10% des vorhandenen Hämoglobins an Kohlenmonoxid, was zur Reduktion der Sauerstoffsättigung des Gewebes und damit auch der Tumorzellen beiträgt (20,61,80). Somit ist auch die durch Bestrahlung bedingte Konzentration von Sauerstoffradikalen, die den Zelltod verursachen, reduziert. Ebenfalls wird die Immunologie von Monozyten und die Balance von CD4/CD8 T-Zellen gestört (35). Der prätherapeutische Alkoholabusus war mit einem verschlechterten Gesamtüberleben assoziiert, jedoch nicht in der Multivarianzanalyse. Andere diesbezügliche Studien zeigten unterschiedliche und sich teilweise widersprechende Ergebnisse (16,65,68,84). Somit wären für diese Fragestellungen prospektive und größere Studien nötig. Bei der Interpretation der ersten

fünf Arbeiten sollte berücksichtigt werden, dass es sich um retrospektive Studien handelt und somit ein Risiko für Selektions-Bias besteht.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt bei der Optimierung der Radiochemotherapie ist die Verbesserung der begleitenden Haut- und Mundpflege. Mehrere Studien belegen, dass eine Radiochemotherapie bei SCCHN mit einer hohen Rate an Grad 2 und 3 Dermatitis und Mukositis einhergeht. Höhergradige Toxizitäten führen nicht selten zu einer Therapiepause oder sogar einem Therapieabbruch und können somit das Therapieergebnis negativ beeinflussen (24,62). In vorangegangenen Studien wird die Prävalenz einer höhergradigen Dermatitis (Grad  $\geq 2$ ) mit 86-92% angegeben; für eine höhergradige Mukositis beträgt diese 86-100% (56,57,63). Diese hohen Raten traten trotz Haut- und Mundpflege auf, wobei eine Erklärung dafür die fehlende Compliance der Patient\*innen war. Die mehrmals durchzuführende Pflege von Haut und Mundhöhle erfordert ein hohes Maß an Disziplin. Diese Erklärung wurde durch eine Phase III Studie untermauert, die zwei Pflegemaßnahmen miteinander verglich (48,58). In der Studie trat in beiden Armen eine überraschend geringe Dermatitisrate auf, was auf die tägliche Erinnerung der Patient\*innen an die Pflegemaßnahmen durch das Pflegepersonal zurückgeführt wurde. Somit zeigte sich, dass neben medikamentösen Verbesserungen der Behandlung auch andere Maßnahmen zum Tragen kommen können. In der RAREST-02 Studie wurde untersucht, ob die täglichen Erinnerungen durch das Personal durch eine Erinnerungs-App ersetzt werden können. Für die Studie sollten 168 Proband\*innen rekrutiert werden. Eine Zwischenanalyse war geplant, nachdem mindestens 56 Proband\*innen die Radiotherapie beendet hatten. Die Studie musste aufgrund langsamer Rekrutierung nach dieser Zwischenanalyse, für die Daten von 53 der bis dahin eingeschlossenen 60 Patient\*innen verwendet werden konnten, vorzeitig beendet werden. Die Chemotherapieprotokolle an den drei Studienzentren waren zwar vergleichbar, ein Einfluss auf die Ergebnisse konnte jedoch nicht absolut sicher ausgeschlossen werden. Ebenso gab es Patient\*innen ohne Smartphone, die somit für eine Randomisierung nicht in Frage kamen, wodurch sich das Risiko für einen weiteren Selektionsbias ergab. Aus regulatorischen Gründen war die korrekte Nutzung der Erinnerungs-App nicht überprüfbar und stellte damit ein weiteres methodisches Problem dar. Unter Berücksichtigung dieser Limitationen ergab sich eine nicht signifikante Reduktion von Grad  $\geq 2$  Dermatitis sowie Grad  $\geq 2$  und  $\geq 3$  Mukositis durch die Erinnerungs-App. Es sind weitere randomisierte Studien erforderlich, um den

potenziellen Nutzen einer Erinnerungs-App bei der Strahlentherapie oder Radiochemotherapie des SCCHN zu evaluieren.

## 4. Zusammenfassung

Die Prognose von Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen SCCHN kann durch eine simultane Chemotherapie begleitend zur Bestrahlung in der definitiven und adjuvanten Situation verbessert werden. Eine additive Chemotherapie erhöht allerdings die Therapietoxizität und kann Therapiepausen oder Therapieabbrüche nach sich ziehen, welche wiederum die Prognose der Patient\*innen verschlechtern können.

In den ersten zwei Studien dieser Dissertation (2.1, 2.2) wurde das aufgrund vorheriger Studien in unserer Klinik etablierte Regime mit zwei Kursen Cisplatin mit jeweils 20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 modifiziert, um möglicherweise eine bessere Therapieverträglichkeit und/oder -wirkung zu erreichen.

In der ersten Studie (2.1) wurde gezeigt, dass eine Gabe von zwei Kursen mit 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4 Cisplatin begleitend zur Radiotherapie im Vergleich zu zwei Kursen mit 20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 Cisplatin vergleichbare Ergebnisse liefert, jedoch eine kürzere stationäre Verweildauer erlaubt. Somit bietet sich dieses Konzept an, wenn in einer Woche nur an vier statt fünf Werktagen bestrahlt werden kann. Weitere Daten der Studie zeigten eine negative Korrelation des Outcomes bei Therapieunterbrechungen >1 Woche und/oder Gabe von ≤80% der geplanten kumulativen Cisplatindosis.

In der zweiten Studie (2.2) wurde eine Erhöhung der Cisplatindosis auf kumulativ 250 mg/m<sup>2</sup> gegenüber der Standarddosis von 200 mg/m<sup>2</sup> untersucht. Insgesamt erbrachte die Dosiserhöhung in dieser Studie keinen signifikanten Vorteil, was möglicherweise auf die kleine Fallzahl zurückzuführen ist. Bei ausgewählten jüngeren Patient\*innen mit einem guten Allgemeinzustand könnte die Dosiserhöhung einen Vorteil bringen, was allerdings in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht werden muss.

In der dritten Studie (2.3) wurde ein Score entwickelt, mit dessen Hilfe die Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden kann, ob Patient\*innen ≥80% der geplanten kumulativen Cisplatindosis bzw. die vollständige geplante Dosis erhalten können.

In der vierten Studie (2.4) wurde untersucht, ob Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin eine geeignete Alternative darstellt und mit weniger akuten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie einhergeht. Obwohl die Patient\*innen in der Carboplatin-Gruppe durchschnittlich ein höheres Alter, aggressivere Tumore und eine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen, waren Therapieergebnisse und Toxizitäten vergleichbar. Somit

scheint Carboplatin eine gute Option für Patient\*innen zu sein, für die Cisplatin nicht geeignet ist.

In der fünften Studie (2.5) wurde der Einfluss des Nikotinkonsums vor und während der Radiochemotherapie sowie des Alkoholkonsums vor der Radiochemotherapie auf die therapieassoziierte Toxizität untersucht. Dabei führte Rauchen während der Therapiephase zu einer deutlich erhöhten Toxizität an der Mundschleimhaut. Ein prätherapeutischer Alkoholabusus war mit einem schlechteren OS assoziiert.

In der sechsten Studie (2.6), einer randomisierten Phase-III-Studie, wurde überprüft, ob eine Erinnerungs-App auf dem Smartphone die Patient\*innen bei der konsequenten Durchführung der täglichen Haut- und Mundschleimhautpflege unterstützen und dadurch die Rate belastender Nebenwirkungen verringern kann. Die Studie musste jedoch aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet werden. Der Wert einer Erinnerungs-App konnte somit nicht abschließend beurteilt werden.

Zusammenfassend liefern die hier präsentierten Studienergebnisse wichtige Ansätze zur Verbesserung der Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie von Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen SCCHN. Vor einer Implementierung in die klinische Routine ist es allerdings notwendig, diese Ergebnisse im Rahmen (weiterer) prospektiver Studien zu überprüfen bzw. zu validieren.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, u. a. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 15. Februar 2000;88(4):876–83.
2. Amini A, Eguchi M, Jones BL, Stokes WA, Gupta A, McDermott JD, u. a. Comparing outcomes of concurrent chemotherapy regimens in patients 65 years old or older with locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 15. November 2018;124(22):4322–31.
3. Babar A, Woody NM, Ghanem AI, Tsai J, Dunlap NE, Schymick M, u. a. Outcomes of Post-Operative Treatment with Concurrent Chemoradiotherapy (CRT) in High-Risk Resected Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma (OCSCC): A Multi-Institutional Collaboration. *Curr Oncol Tor Ont*. 30. Juni 2021;28(4):2409–19.
4. Beckham TH, Barney C, Healy E, Wolfe AR, Branstetter A, Yaney A, u. a. Platinum-based regimens versus cetuximab in definitive chemoradiation for human papillomavirus-unrelated head and neck cancer. *Int J Cancer*. 1. Juli 2020;147(1):107–15.
5. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, u. a. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Mai 2014;89(1):13–20.
6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, u. a. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck*. Oktober 2005;27(10):843–50.
7. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, u. a. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 6. Mai 2004;350(19):1945–52.
8. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, u. a. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1. Juni 1988;48(11):3282–7.
9. Browman GP, Mohide EA, Willan A, Hodson I, Wong G, Grimard L, u. a. Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study. *Head Neck*. Dezember 2002;24(12):1031–7.
10. Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, u. a. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 21. Januar 1993;328(3):159–63.
11. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, u. a. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative

clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Februar 2005;23(6):1125–35.

12. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, u. a. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 15. Dezember 1999;91(24):2081–6.

13. de Castro G, Snitcovsky IML, Gebrim EMMS, Leitão GM, Nadalin W, Ferraz AR, u. a. High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. Dezember 2007;264(12):1475–82.

14. Chen C, Shen LJ, Li BF, Gao J, Xia YF. Smoking is a poor prognostic factor for male nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. März 2014;110(3):409–15.

15. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sumitsawan Y, Tharavichitkul E, Sukthomya V, u. a. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Juni 2007;43(9):1399–406.

16. Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD. Evaluation of local recurrence and second malignancy in patients with T1 and T2 squamous cell carcinoma of the larynx. *Cancer J Sudbury Mass*. 2004;10(1):61–6.

17. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, u. a. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 6. Mai 2004;350(19):1937–44.

18. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol*. März 1998;34(2):99–104.

19. Dechaphunkul A, Danchaivijitr P, Jiratrachu R, Dechaphunkul T, Sookthon C, Jiarpinitnun C, u. a. Real-world evidence of cisplatin versus carboplatin in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy: A multicenter analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. Februar 2023;19(1):51–61.

20. Deller A, Stenz R, Forstner K, Schreiber MN, Konrad F, Fösel T. [Carbomonoxyhemoglobin and methemoglobin in patients with and without a smoking history during ambulatory anesthesia. Consequences for the use of pulse oximetry]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. Juni 1991;26(4):186–90.

21. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, u. a. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Januar 2004;22(1):69–76.

22. Dunst J, Zips D: Kombination von Strahlen- und Chemotherapie. Kompendium Internistische Onkologie - eMedpedia Springer Medizin [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/kompendium-internistische-onkologie/kombination-von-strahlen-und-chemotherapie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-46764-0\\_176](https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/kompendium-internistische-onkologie/kombination-von-strahlen-und-chemotherapie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-46764-0_176) [zitiert 7. Juni 2024].
23. Egestad H, Emaus N. Changes in health related quality of life in women and men undergoing radiation treatment for head and neck cancer and the impact of smoking status in the radiation treatment period. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc.* August 2014;18(4):339–46.
24. Fesinmeyer MD, Mehta V, Blough D, Tock L, Ramsey SD. Effect of radiotherapy interruptions on survival in medicare enrollees with local and regional head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. November 2010;78(3):675–81.
25. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, u. a. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2004;21(2):95–107.
26. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, u. a. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res.* 15. Oktober 1990;50(20):6502–7.
27. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, u. a. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. August 2000;48(1):7–16.
28. Gasparini G, Testolin A, Maluta S, Cristoferi V, Pozza F. Treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with concurrent radiochemotherapy - randomized comparison of Cisplatin versus Carboplatin. *Int J Oncol.* Februar 1993;2(2):185–90.
29. Giordano F: Kap. 3 HNO-Tumoren. In: Giordano F, Wenz F (Hrsg.): *Strahlentherapie kompakt.* 3. Aufl., 49-62, Elsevier, München, 2019.
30. Gundog M, Basaran H, Bozkurt O, Eroglu C. A comparison of cisplatin cumulative dose and cisplatin schedule in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(6):676–86.
31. Hamauchi S, Yokota T, Mizumachi T, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, u. a. Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin. *Int J Clin Oncol.* Mai 2019;24(5):468–75.
32. Hanemaaijer SH, Kok IC, Fehrmann RSN, van der Vegt B, Gietema JA, Plaat BEC, u. a. Comparison of Carboplatin With 5-Fluorouracil vs. Cisplatin as Concomitant

Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:761.

33. Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wünsch-Filho V, Divaris K, u. a. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* August 2016;27(8):1619–25.

34. Homma A, Shirato H, Furuta Y, Nishioka T, Oridate N, Tsuchiya K, u. a. Randomized phase II trial of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin or daily low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer J Sudbury Mass.* 2004;10(5):326–32.

35. Idel C, Loyal K, Rades D, Hakim SG, Schumacher U, Bruchhage KL, u. a. Smoking-, Alcohol-, and Age-Related Alterations of Blood Monocyte Subsets and Circulating CD4/CD8 T Cells in Head and Neck Cancer. *Biology.* 25. April 2022;11(5):658.

36. Iganej S, Beard BW, Chen J, Buchschacher GL, Abdalla IA, Thompson LDR, u. a. Triweekly carboplatin as a potential de-intensification agent in concurrent chemoradiation for early-stage HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* Oktober 2019;97:18–22.

37. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* April 1997;43(1):29–37.

38. Klinghammer K, Boxberg M, Brossart P, Budach W, Dietz A, Flentje M, u. a.: Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. In: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.): *Onkopedia Leitlinie, 2022* [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html> [zitiert 25. Juli 2024].

39. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, u. a. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* März 2021;156:281–93.

40. Lang SH, Kansy B, Bernd E: Kap. 52.3 Plattenepithelkarzinom. In: Guntinas-Lichius O, Klußmann JP, Lang SH (Hrsg.): *Referenz HNO-Heilkunde.* 1. Aufl., 705-8, Thieme, Stuttgart, 2021.

41. Lu SM, Iganej S, Abdalla IA, Buchschacher GL. Concurrent Radiotherapy and Triweekly Carboplatin for the Definitive Treatment of Locally Advanced Laryngeal Carcinoma. *Am J Clin Oncol.* Juni 2018;41(6):595–600.

42. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* Februar 2006;78(2):152–8.

43. Maurer J, Lippert BM, Strutz J: Kap. 14.1.1 Halsweichteile. In: Strutz J, Mann WJ (Hrsg.): Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 4. unveränderte Aufl., 680-97, Thieme, Stuttgart, 2023.
44. McCusker MG, Mehra R, Amr S, Taylor RJ, Cullen KJ, Goloubeva OG. Comparison of efficacy and toxicity of chemoradiation regimens for head and neck squamous cell carcinoma primary treatment. *Head Neck*. März 2022;44(3):749–59.
45. Müller RP, Seegenschmiedt MH, Höffken K, Junginger T, Sauer H. Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dt Ärztebl*. 26. Februar 1999;96(8):489–95.
46. Münter M, Krempien R: Kap. 17.5 Larynx- und Hypopharynxkarzinome. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg.): Strahlentherapie. 2. Aufl., 476–84, Springer, Berlin, 2013.
47. Nagasaka M, Zaki M, Issa M, Kim H, Abrams J, Sukari A. Definitive chemoradiotherapy with carboplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. Oktober 2017;127(10):2260–4.
48. Narvaez C, Doemer C, Idel C, Setter C, Olbrich D, Ujmajuridze Z, u. a. Radiotherapy related skin toxicity (RAREST-01): Mepitel® film versus standard care in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *BMC Cancer*. 17. Februar 2018;18(1):197.
49. Narvaez C, Schild SE, Rades D. Comparison of Conventional Fractionation and Accelerated Fractionation With Concomitant Boost for Radiotherapy of Non-metastatic Stage IV Head-and-Neck Cancer. *Vivo Athens Greece*. 2021;35(1):411–5.
50. Narvaez CA, Schild SE, Janssen S, Schroeder U, Bruchhage KL, Hakim SG, u. a. Accelerated Fractionation With Concomitant Boost vs. Conventional Radio-chemotherapy for Definitive Treatment of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head-and-Neck (SCCHN). *Anticancer Res*. Januar 2021;41(1):477–84.
51. Noronha V, Sharma V, Joshi A, Patil VM, Laskar SG, Prabhash K. Carboplatin-based concurrent chemoradiation therapy in locally advanced head and neck cancer patients who are unfit for cisplatin therapy. *Indian J Cancer*. 2017;54(2):453–7.
52. Oliva M, Huang SH, Xu W, Su J, Hansen AR, Bratman SV, u. a. Impact of cisplatin dose and smoking pack-years in human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. September 2019;118:112–20.
53. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, u. a. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Januar 2003;55(1):78–92.
54. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Juli

2009;92(1):4–14.

55. Porock D, Nikoletti S, Cameron F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2004;27(1):71–8.

56. Rades D, Fehlauer F, Wroblewski J, Albers D, Schild SE, Schmidt R. Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy. *Oral Oncol.* Juli 2007;43(6):535–43.

57. Rades D, Kronemann S, Meyners T, Bohlen G, Tribius S, Kazic N, u. a. Comparison of four cisplatin-based radiochemotherapy regimens for nonmetastatic stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15. Juli 2011;80(4):1037–44.

58. Rades D, Narvaez CA, Doemer C, Janssen S, Olbrich D, Tvilsted S, u. a. Radiotherapy-related skin toxicity (RAREST-02): A randomized trial testing the effect of a mobile application reminding head-and-neck cancer patients to perform skin care (reminder app) on radiation dermatitis. *Trials.* 25. Mai 2020;21(1):424.

59. Rades D, Seidl D, Janssen S, Bajrovic A, Hakim SG, Wollenberg B, u. a. Do we need 5-FU in addition to cisplatin for chemoradiation of locally advanced head-and-neck cancer? *Oral Oncol.* Juni 2016;57:40–5.

60. Rades D, Seidl D, Janssen S, Bajrovic A, Hakim SG, Wollenberg B, u. a. Chemoradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head-and-neck (LASCCHN): Is 20mg/m<sup>2</sup> cisplatin on five days every four weeks an alternative to 100mg/m<sup>2</sup> cisplatin every three weeks? *Oral Oncol.* August 2016;59:67–72.

61. Rades D, Setter C, Schild SE, Dunst J. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15. Juli 2008;71(4):1134–42.

62. Rades D, Stoehr M, Kazic N, Hakim SG, Walz A, Schild SE, u. a. Locally advanced stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck: impact of pre-radiotherapy hemoglobin level and interruptions during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15. März 2008;70(4):1108–14.

63. Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, u. a. Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* April 2008;184(4):198–205.

64. Rades D, Ulbricht T, Hakim SG, Schild SE. Cisplatin superior to carboplatin in adjuvant radiochemotherapy for locally advanced cancers of the oropharynx and oral cavity. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* Januar 2012;188(1):42–8.

65. Rios Velazquez E, Hoebbers F, Aerts HJWL, Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Leemans RC, u. a. Externally validated HPV-based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Dezember 2014;113(3):324–30.
66. Roland N, McRae D, McCombe A: Kap. 81 Radiotherapy and Chemotherapy for Head and Neck Cancer. In: Roland N, McRae D, McCombe A (Hrsg.): *Key Topics in Otolaryngology*. 3. Aufl., 323-27, Thieme, Stuttgart, 2019.
67. Rugg T, Saunders MI, Dische S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Br J Radiol*. Juli 1990;63(751):554–6.
68. Sawabe M, Ito H, Oze I, Hosono S, Kawakita D, Tanaka H, u. a. Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study. *Cancer Sci*. Januar 2017;108(1):91–100.
69. Schneider D. Richling F: Cisplatin (DDP). In: Schneider D. Richling F (Hrsg.): *Datenbank Arzneimittel*. Thieme, Stuttgart, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/ebarz0001#/ebook\\_ebarz0001\\_\\_REF\\_100](https://eref.thieme.de/ebooks/ebarz0001#/ebook_ebarz0001__REF_100) [zitiert 24. Mai 2024].
70. Silveira MH, Dedivitis RA, Queija DS, Nascimento PC. Quality of life in swallowing disorders after nonsurgical treatment for head and neck cancer. *Int Arch Otorhinolaryngol*. Januar 2015;19(1):46–54.
71. Sjögren EV, Wiggenraad RGJ, Le Cessie S, Snijder S, Pomp J, Baatenburg de Jong RJ. Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. Mai 2009;266(5):735–44.
72. Smith J, Nastasi D, Tso R, Vangaveti V, Renison B, Chilkuri M. The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Juni 2019;135:51–7.
73. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*. Juni 1994;21(3):281–8.
74. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, u. a. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. August 2001;50(5):1161–71.
75. Strojjan P, Vermorken JB, Beitler JJ, Saba NF, Haigentz M, Bossi P, u. a. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. April 2016;38 Suppl 1:E2151-2158.
76. Strutz J: Kap. 12 Lippen, Mundhöhle und Speicheldrüsen. In: Strutz J, Mann WJ (Hrsg.): *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. 4. unveränderte Aufl., 552-65, Thieme, Stuttgart, 2023.

77. Sun L, Candelieri-Surette D, Anglin-Foote T, Lynch JA, Maxwell KN, D'Avella C, u. a. Cetuximab-Based vs Carboplatin-Based Chemoradiotherapy for Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1. November 2022;148(11):1022–8.
78. Thanikachalam K, Krishnan J, Siddiqui F, Ali HY, Sheqwara J. Carboplatin versus cetuximab chemoradiation in cisplatin ineligible locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 20. Mai 2020; 38(15\_suppl):e18555–e18555. [Internet]. Verfügbar unter: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.e18555](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e18555) [zitiert 17. Mai 2024].
79. Vawda N, Banerjee RN, Debenham BJ. Impact of Smoking on Outcomes of HPV-related Oropharyngeal Cancer Treated with Primary Radiation or Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. April 2019;103(5):1125–31.
80. Whincup P, Papacosta O, Lennon L, Haines A. Carboxyhaemoglobin levels and their determinants in older British men. *BMC Public Health.* 18. Juli 2006;6:189.
81. Wilkins AC, Rosenfelder N, Schick U, Gupta S, Thway K, Nutting CM, u. a. Equivalence of cisplatin and carboplatin-based chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a matched-pair analysis. *Oral Oncol.* Juni 2013;49(6):615–9.
82. Wittekindt C, Wagner S, Sharma S, Würdemann N, Knuth J, Reder H, u. a.: HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otol.* März 2018; 97(S 01): 48–113. [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-121596> [zitiert 24. Mai 2024].
83. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YCA, Zhang ZF, Yu GP, u. a. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol.* 1. September 2013;178(5):679–90.
84. Zaroni DK, Montero PH, Migliacci JC, Shah JP, Wong RJ, Ganly I, u. a. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). *Oral Oncol.* März 2019;90:115–21.
85. Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, Karam-Hage M, Blalock J, Wetter DW, u. a. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program. *Cancer.* 1. Oktober 2009;115(19):4636–44.
86. O.V.: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. Verfügbar unter: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) [zitiert 22. März 2024].
87. O.V.: Kapitel 3.2 Mundhöhle und Rachen. In: Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2019/2020. 14. Ausgabe, Berlin, 2023 [Internet]. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2023/kid\\_2023\\_c00\\_c14\\_mundhoehle\\_rachen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile) [zitiert 22. März 2024].

2024].

88. O.V.: Kapitel 3 Risikofaktoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Hrsg.): Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021 [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Mundhoehlenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf) [zitiert 25. Juli 2024].

## 7. Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dirk Rades. Er war mir bei der Planung und Umsetzung der wissenschaftlichen Arbeiten ein Mentor und Leitbild. Durch ihn konnte ich im Rahmen dieser Dissertation über mich hinauswachsen und meinen Horizont erweitern. Ebenfalls danke ich dem gesamten Team der Klinik für Strahlentherapie für ihre tatkräftige Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Bei meinen Eltern und meiner Schwester, da sie mich auf meinem bisherigen Weg stets bekräftigt haben.

Meinem Mann danke ich für den uneingeschränkten Rückhalt in dieser Zeit und meinen beiden Töchtern danke ich dafür, dass sie so viel Verständnis und Rücksicht gezeigt haben.

## 8. Lebenslauf

Inga Carla Zwaan

**Geburtsort:** Bad Oldesloe

**Geburtstag:** 16. Juni 1987

---

### Berufliche Laufbahn

Seit 08/2020 Dissertation zum Thema: Mögliche Optimierung der Radiochemotherapie bei Patient\*innen mit Kopf-Hals-Tumoren

Seit 11/2019 **Assistenzärztin am**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

- Klinik für Strahlentherapie

07/2016 – 06/2019 **Anstellung am**  
Ernst von Bergmann Klinikum Potsdam

- Klinik für Radioonkologie, Strahlentherapie und Brachytherapie und MVZ für Radioonkologie, Strahlentherapie und Brachytherapie

### Berufsausbildung

10/2010 – 6/2016 **Studium der Humanmedizin**  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

- 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 6/2016
- 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 10/2014

09/2008 – 06/2010 Semmelweis Universität Budapest

- 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 6/2010

12/2015 – 4/2016 **Praktisches Jahr**  
Vivantes Klinikum Neukölln

- Kinder- und Neugeborenenchirurgie, Kinderurologie

05/2014 – 12/2014 **Praktisches Jahr**  
Vivantes Klinikum Neukölln

- Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
- Gastroenterologie und Diabetologie

**Famulaturen**

08/2013 – 09/2013 Famulatur Neurologie Charité – Campus Mitte  
02/2013 – 03/2013 Famulatur Allgemeinmedizin Berlin  
02/2012 – 04/2012 Famulatur Psychiatrie Karl-Jaspers-Klinik Bad Zwischenahn  
08/2011 – 09/2011 Famulatur Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie Klinikum Stuttgart

**Ausbildung**  
08/2007 – 08/2008 Ausbildung zur Biologisch-Technischen Assistentin an der Gewerbeschule 13 in Hamburg

### Wissenschaftliche Publikationen

02/2024	Multidisciplinary survey on use of feeding tubes in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy in Germany-the SUFEETUBE project.
07/2023	A New Prognostic Instrument for Predicting the Probability of Completion of Cisplatin during Chemoradiation for Head and Neck Cancer.
06/2023	Chemoradiation with Cisplatin vs. Carboplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN).
06/2023	First Results of Concurrent Chemoradiation with Two Courses of 5 × 25 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin for Locally Advanced Head and Neck Cancer.
02/2023	Evaluation of the Impact of Smoking and Alcohol Consumption on Toxicity and Outcomes of Chemoradiation for Head and Neck Cancer.
02/2023	Comparison of Two Cisplatin Regimens for Chemoradiation in Patients with Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck.
09/2022	Impact of a mobile application (reminder app) on acute toxicity during radiotherapy of head-and-neck cancer - results of a randomized phase III trial (RAREST-02).
06/2021	27. Virtuelle Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), ePoster mit dem Thema: „Kann eine Reminder-App die Compliance während der RT von Kopf-Hals-Tumoren verbessern und Nebenwirkungen reduzieren? Erste Resultate einer Phase III-Studie“

## 9. Publikationen der kumulativen Dissertation

1.

**Autor(en):** Zwaan I, Soror T, Bruchhage KL, Hakim SG, Schild SE, Rades D

**Titel:** Comparison of Two Cisplatin Regimens for Chemoradiation in Patients With Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck

**Zeitschrift:** Anticancer Research

**Band, Ausgabe:** 43(2)

**Seitenzahlen:** 795-800

**Erscheinungsjahr:** 2023 Feb

**DOI:** 10.21873/anticancerres.16220

**Link:** <https://doi.org/10.21873/anticancerres.16220>

**Abstract:**

Background/Aim: Many patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck receive cisplatin-based chemoradiation. This retrospective study compared two chemoradiation programs to help identify the optimal cisplatin-regimen. Patients and Methods: Forty-one patients assigned to chemoradiation with two cycles of 20 mg/m<sup>2</sup>/days(d)1-5 were compared to 78 patients assigned to chemoradiation with two cycles of 25 mg/m<sup>2</sup>/d1-4. Groups were compared for toxicity, loco-regional control (LRC), and survival. Results: Both treatments were associated with similar rates of oral mucositis, radiation dermatitis, xerostomia, nausea, decreased renal function, and hematotoxicity. The cisplatin-regimen had no significant impact on LRC (p=0.41) or survival (p=0.85). Survival was significantly worse with radiotherapy interruptions (>1 week) or discontinuation (p<0.001) and administration of <80% of the planned cisplatin dose (p<0.001). Conclusion: Both cisplatin-regimens did not differ significantly regarding toxicities, LRC, and survival. It is important to avoid interruption or discontinuation of radiotherapy and to administer ≥80% of planned cisplatin.

2.

**Autor(en):** Zwaan I, Soror T, Idel C, Pries R, Bruchhage KL, Hakim SG, Yu NY, Rades D

**Titel:** First Results of Concurrent Chemoradiation with Two Courses of 5 × 25 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin for Locally Advanced Head and Neck Cancer

**Zeitschrift:** J Pers Med

**Band, Ausgabe:** 13(6)

**Seitenzahl:** 1006

**Erscheinungsjahr:** 2023 Jun

**DOI:** 10.3390/jpm13061006

**Link:** <https://doi.org/10.3390/jpm13061006>

**Abstract:**

Many patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) receive cisplatin-based chemoradiation. Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> every three weeks is toxic and alternative cisplatin regimens are desired. Two courses of 20 mg/m<sup>2</sup>/day 1-5 (cumulative 200 mg/m<sup>2</sup>) were shown to be similarly effective and better tolerated than 100 mg/m<sup>2</sup> every three weeks. Previous studies suggested that cumulative doses >200 mg/m<sup>2</sup> may further improve outcomes. In this study, 10 patients (group A) receiving two courses of 25 mg/m<sup>2</sup>/day 1-5 (cumulative 250 mg/m<sup>2</sup>) in 2022 were retrospectively matched and compared to 98 patients (group B) receiving two courses of 20 mg/m<sup>2</sup>/day 1-5 or 25 mg/m<sup>2</sup>/day 1-4 (cumulative 200 mg/m<sup>2</sup>). Follow-up was limited to 12 months to avoid bias. Group A achieved non-significantly better 12-month loco-regional control (100% vs. 83%, *p* = 0.27) and metastases-free survival (100% vs. 88%, *p* = 0.38), and similar overall survival (89% vs. 88%, *p* = 0.90). No significant differences were found regarding toxicities, completion of chemotherapy, and interruption of radiotherapy. Given the limitations of this study, chemoradiation with two courses of 25 mg/m<sup>2</sup>/day 1-5 appears an option for carefully selected patients as a personalized treatment approach. Longer follow-up and a larger sample size are needed to properly define its role.

3.

**Autor(en):** Rades D, Zwaan I, Idel C, Pries R, Bruchhage KL, Hakim SG, Yu NY, Soror T

**Titel:** A New Prognostic Instrument for Predicting the Probability of Completion of Cisplatin during Chemoradiation for Head and Neck Cancer

**Zeitschrift:** J Pers Med

**Band, Ausgabe:** 13(7)

**Seitenzahl:** 1120

**Erscheinungsjahr:** 2023 Jul

**DOI:** 10.3390/jpm13071120

**Link:** <https://doi.org/10.3390/jpm13071120>

**Abstract:**

Many head and neck cancer patients assigned to definitive or adjuvant chemoradiation treatment do not complete the concurrent cisplatin dose. We determined corresponding risk factors and developed a prognostic instrument to help identify these patients. Ten pre-treatment characteristics were retrospectively analyzed in 154 patients with head and neck cancer who were treated via chemoradiation with cisplatin. These pre-treatment characteristics included age, sex, Karnofsky performance score, tumor site, primary tumor stage, nodal stage, histologic grade, upfront surgery, human papilloma virus status, and history of smoking. The characteristics significantly associated with the completion of cisplatin-based treatment, the receipt of  $\geq 80\%$  cisplatin, or showing a strong trend of association after multivariate analyses were used for the prognostic instrument. For each characteristic, 0 points were assigned for worse outcomes, and 1 point was assigned for better outcomes. Patients' scores were calculated by adding these points. Age  $\leq 60$  years and a Karnofsky performance score of 90–100 were significantly associated with both endpoints after multivariate analysis, and male gender showed a trend for association with the receipt of  $\geq 80\%$  cisplatin. Patient scores were 0, 1, 2, and 3 points. The corresponding rates of completion of cisplatin-based treatment were 14%, 41%, 62%, and 72%, respectively ( $p = 0.004$ ). The rates of receipt of  $\geq 80\%$  cisplatin were 29%, 54%, 72%, and 94%, respectively ( $p < 0.001$ ). This new prognostic instrument helps to predict whether head and neck cancer patients scheduled for chemoradiation will receive cisplatin as planned.

4.

**Autor(en):** Rades D, Zwaan I, Soror T, Idel C, Pries R, Bruchhage KL, Hakim SG, Yu NY

**Titel:** Chemoradiation with Cisplatin vs. Carboplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)

**Zeitschrift:** Cancers (Basel)

**Band, Ausgabe:** 15(13)

**Seitenzahl:** 3278

**Erscheinungsjahr:** 2023 Jun

**DOI:** doi: 10.3390/cancers15133278

**Link:** <https://doi.org/10.3390/cancers15133278>

**Abstract:**

Cisplatin is the standard for the chemoradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). Many patients cannot receive cisplatin due to impaired renal function. This study investigated carboplatin as an alternative option. In total, 131 patients assigned to two courses of cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>/d1–5 or 25 mg/m<sup>2</sup>/d1–4) were matched to 45 patients not suitable for cisplatin and receiving carboplatin (AUC 1.0/d1–5 or AUC 1.5/d1–4). The endpoints included loco-regional control (LRC), metastases-free survival (MFS), overall survival (OS), toxicities, and the completion of chemotherapy. The patients in the carboplatin group were significantly older and had more G3 tumors. Otherwise, the baseline characteristics were balanced. The LRC rates at 2 and 3 years were 77% and 76% in the cisplatin group vs. 69% and 65% in the carboplatin group ( $p = 0.21$ ). The MFS rates were 83% and 78% vs. 78% and 74% ( $p = 0.34$ ) and the OS rates 83% and 79% vs. 83% and 75% ( $p = 0.64$ ), respectively. The outcomes were not significantly different in the subgroups receiving definitive or adjuvant chemoradiation. No significant differences were found regarding toxicities. Non-significantly more patients in the carboplatin group completed their chemotherapy (78% vs. 66%,  $p = 0.15$ ). Carboplatin was associated with similar outcomes and toxicities as cisplatin, although these patients had worse renal function, more aggressive tumors, and were older. Given the limitations of this study, carboplatin appears an option for patients not suitable for cisplatin.

5.

**Autor(en):** Rades D, Zwaan I, Janssen S, Yu NY, Schild SE, Idel C, Pries R, Hakim SG, Soror T

**Titel:** Evaluation of the Impact of Smoking and Alcohol Consumption on Toxicity and Outcomes of Chemoradiation for Head and Neck Cancer

**Zeitschrift:** Anticancer Research

**Band, Ausgabe:** 43(2)

**Seitenzahlen:** 823-830

**Erscheinungsjahr:** 2023 Feb

**DOI:** 10.21873/anticanres.16224

**Link:** <https://doi.org/10.21873/anticanres.16224>

**Abstract:**

Background/Aim: Smoking and alcohol abuse may impair outcomes of chemoradiation for squamous cell head and neck cancer (SCCHN). Potential associations with toxicity, loco-regional control (LRC), and overall survival (OS) were investigated. Patients and Methods:

Ninety-six patients were retrospectively analyzed for impacts of pre-radiotherapy (pre-RT) smoking history, smoking during radiotherapy, and pre-RT alcohol abuse on toxicity, LRC, and OS. Results: A trend was found for associations between pre-RT smoking history and grade  $\geq 2$  dermatitis. Smoking during radiotherapy was significantly associated with grade  $\geq 3$  mucositis and showed trends regarding grade  $\geq 2$  mucositis and dermatitis. On univariate analyses, smoking during radiotherapy was negatively associated with LRC and OS, pre-RT alcohol abuse with OS, and  $>40$  pack years with LRC and OS. In multivariate analyses, smoking during radiotherapy remained significant for decreased OS, and pack years showed a trend. Conclusion: Smoking during radiotherapy was an independent predictor of OS and associated with increased toxicity. Thus, it is important to stop smoking prior to the start of radiotherapy.

6.

**Autor(en):** Rades D, Zwaan I, Cacicedo J, Bruchhage KL, Hakim SG, Olbrich D, Schild SE, Tvilsted S, Janssen S

**Titel:** Impact of a mobile application (reminder app) on acute toxicity during radiotherapy of head-and-neck cancer - results of a randomized phase III trial (RAREST-02)

**Zeitschrift:** BMC Cancer

**Band, Ausgabe:** 22(1)

**Seitenzahl:** 989

**Erscheinungsjahr:** 2022 Sep

**DOI:** 10.1186/s12885-022-10088-3

**Link:** <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10088-3>

**Abstract:**

Background: Radiotherapy of head-and-neck cancer (SCCHN) is often associated with acute toxicity. In a previous trial, daily reminders by staff members to perform skin care resulted in less dermatitis. This randomized trial investigated whether a mobile application can replace these reminders.

Methods: Patients were stratified according to tumor site, treatment and center. Fifty-three patients were eligible for per-protocol-set (25 with, 28 without app). Primary endpoint was grade  $\geq 2$  dermatitis until 60 Gy. Secondary endpoints included dermatitis

grade  $\geq 2$  until end of radiotherapy (EOT), dermatitis grade  $\geq 3$ , and mucositis grade  $\geq 2$  and  $\geq 3$ .

Results: After an interim analysis, the study was terminated (delayed and slow accrual). Until 60 Gy, grade  $\geq 2$  dermatitis rates were 72% with vs. 82% without app ( $p = 0.38$ ), grade  $\geq 3$  dermatitis rates 20% vs. 11% ( $p = 0.45$ ). Until EOT, grade  $\geq 2$  and  $\geq 3$  dermatitis rates were 72% vs. 86% ( $p = 0.22$ ) and 24% vs. 18% ( $p = 0.58$ ). Until 60 Gy, grade  $\geq 2$  and  $\geq 3$  mucositis rates were 76% vs. 82% ( $p = 0.58$ ) and 20% vs. 36% ( $p = 0.20$ ). Until EOT, corresponding mucositis rates were 76% vs. 82% ( $p = 0.58$ ) and 28% vs. 43% ( $p = 0.26$ ).

Conclusion: Given the limitations of this trial, the reminder app led to non-significant reduction of grade  $\geq 2$  dermatitis, grade  $\geq 2$  mucositis and  $\geq 3$  mucositis. Additional studies are required to define the value of reminder apps during radiotherapy for SCCHN.

# Anhang



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dr. med. Dirk Rades  
Klinik für Strahlentherapie

im Hause

nachrichtlich:

Frau Dömer, Fax: 500 45 404

### **Ethik-Kommission**

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. A. Katalinic  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Geschäftsstelle:  
Frau Janine Erdmann  
Tel.: 0451/3101 1008  
Fax: 0451/3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 19-302**

Datum: 08. Oktober 2019

### **Sitzung der Ethik-Kommission am 05. September 2019**

**Antragsteller : Herr Prof. Dr. Rades**

**Radiotherapy Related Skin Toxicity: A Reminder App to Reduce Radiation Dermatitis Rates in Patients with Head-and-Neck-Cancer- (RAREST-02)**

Sehr geehrter Herr Prof. Rades,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 30. September 2019, in dem Sie den Hinweisen aus unserer Sitzung vom 05. September 2019 nachkommen.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihr Anschreiben vom 30. September 2019
- Patienteninformation und Einwilligung in der Version 2 vom 30. September 2019
- Prüfplan in der Version 2 vom 30. September 2019.

Die Kommission hat gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

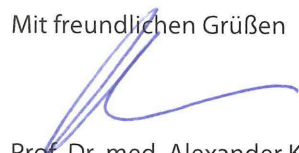
Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter [www.drks.de](http://www.drks.de)).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dirk Rades  
Klinik für Strahlentherapie

im Hause

dirk.rades@uksh.de

### Verkürztes Verfahren - Anzeige

**Titel: Vergleich von Carboplatin und Cisplatin bei der Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren - Eine Matched-Pair-Analyse.**

**Hier: Ihre E-Mail vom 19.02.2021**

Sehr geehrter Herr Prof. Rades,


mit Ihrer o.g. E-Mail informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.  
Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihre E-Mail vom 19.02.2021
- Studienprotokoll Version 1.0 vom 19.02.2021

Die Ethik-Kommission nimmt das Vorhaben **zustimmend zur Kenntnis**.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

### Ethik-Kommission

**Vorsitzender:**

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

**Stellv. Vorsitzender:**

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

**Geschäftsstelle:**

Dr. phil. Angelika Hüppe  
Dr. rer. nat. Inga Kaufhold  
Janine Kurzaj-Erdmann  
Doris Seuthe

**E-Mail:** ethikkommission@uni-luebeck.de

**Website:** [www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission](http://www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission)

**Aktenzeichen: 21-034**

Datum: 24. Februar 2021 DS/AH



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dirk Rades  
Klinik für Strahlentherapie

im Hause

dirk.rades@uksh.de

## Ethik-Kommission

### **Vorsitzender:**

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

### **Stellv. Vorsitzender:**

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

### **Geschäftsstelle:**

Dr. rer. nat. Inga Kaufhold  
Dr. rer. nat. Christopher Link  
Janine Kurzaj-Erdmann  
Doris Seuthe

**E-Mail:** ethikkommission@uni-luebeck.de

**Website:** [www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission](http://www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission)

**Aktenzeichen: 21-034**

Datum: 19. Dezember 2022 DS/IK

## Verkürztes Verfahren - Amendment

**Titel: Vergleich von Carboplatin und Cisplatin bei der Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren - Eine Matched-Pair-Analyse.**

**Hier: Ihre E-Mail vom 08. Dezember 2022**

Sehr geehrter Herr Prof. Rades,

die Ethik-Kommission nimmt die nachträglichen Änderungen zustimmend zur Kenntnis.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihre E-Mail vom 08. Dezember 2022
- Studienprotokoll Version 2.0 vom 06.12.2022
- Studienprotokoll Version 2.0 vom 06.12.2022 –Änderungen markiert

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender